

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

Tâm thần kinh: lú lẫn, trầm cảm, kích thích, bồn chồn, toát mồ hôi (*dạng tiêm*); lo âu, mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu (*cả dạng tiêm và uống*), lệ thuộc thuốc khi sử dụng kéo dài (*dạng uống*).

Tim mạch: hồi hộp, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh (*cả dạng tiêm và uống*); giảm tuần hoàn đến các chi (*dạng uống*).

Hô hấp: khó thở (*dạng tiêm*).

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn (*cả dạng tiêm và uống*), khô miệng (*dạng uống*).

**Hiếm gặp**

Tim mạch: loạn nhịp tim (*dạng tiêm*), nhồi máu cơ tim (*dạng uống*).

Thận tiết niệu: bí tiểu (*dạng tiêm*).

*Chưa xác định được tần suất*

**Dạng tiêm**

Máu: thay đổi thời gian đông máu.

Hệ miễn dịch: quá mẫn.

Tâm thần kinh: rối loạn tâm thần, hoang sợ, run, tăng tiết nước bọt.

Mắt: tăng nhãn áp.

Tim mạch: đau thắt ngực, nhịp tim chậm, ngừng tim, tụt huyết áp, xuất huyết não.

Hô hấp: phù phổi.

Tiêu hóa: chán ăn.

Một số tác dụng không mong muốn khác: hạ kali huyết, thay đổi glucose huyết.

*Đường uống*: đái dầm về đêm ở trẻ, an thần ở trẻ em.

*Dạng nhỏ mũi có thể có ADR tương tự dạng uống và tiêm tuy nhiên chưa xác định được tần suất, ngoài ra dạng nhỏ mũi có thể có thêm một số ADR khác như:*

Tâm thần kinh: hoang tưởng, ảo giác.

Da: viêm da, dị ứng lông.

Cơ xương khớp: yếu cơ.

Thận tiết niệu: khó tiểu tiện trên bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, bí tiểu.

Tại chỗ nhỏ mũi: kích ứng, khô mũi, đau, sung huyết hồi ứng, viêm mũi do thuốc.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Với các triệu chứng nhẹ, chỉ cần theo dõi và thường tự hết. Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng ephedrin và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

**Liều lượng và cách dùng**

*Điều trị sung huyết mũi kèm theo cảm lạnh, viêm mũi dị ứng, viêm mũi hay viêm xoang:*

Người lớn: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mỗi bên mũi, 4 lần một ngày. Không dùng quá 7 ngày.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mỗi bên mũi, 4 lần một ngày. Không dùng quá 7 ngày. Nên dùng loại thuốc nhỏ mũi chứa 0,5% ephedrin.

*Điều trị tụt huyết áp trong khi gây tê tủy sống và gây tê ngoài màng cứng*

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 25 mg, nhắc lại sau 5 - 10 phút nếu cần.

Trẻ em > 15 tuổi: Liều tương tự người lớn.

Trẻ em < 15 tuổi: Tiêm tĩnh mạch chậm 0,1 - 0,2 mg/kg/liều, tối đa 25 mg.

*Dự phòng cơn co thắt phế quản trong hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*

Người lớn: Uống 15 - 60 mg, 3 lần/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Uống 30 mg, 3 lần/ngày.

Trẻ em 1 - 5 tuổi: Uống 15 mg, 3 lần/ngày.

Trẻ em dưới 1 tuổi: Không khuyến cáo.

**Tương tác thuốc****Các thuốc tránh phối hợp**

Các thuốc cường giao cảm gián tiếp (phenylpropanolamin, pseudoephedrin, phenylephrin, methylphenidat): Phối hợp với ephedrin làm tăng nguy cơ co mạch và các cơn tăng huyết áp cấp. IMAO không chọn lọc: Không nên dùng cùng với ephedrin vì có nguy cơ tăng huyết áp kịch phát có thể gây tử vong và tăng thân nhiệt.

Alkaloid chẹn lóa mạch, các thuốc ức chế chọn lọc MAO-A, linezolid, guanethidin và sản phẩm liên quan: Phối hợp với ephedrin làm tăng nguy cơ co mạch và các cơn tăng huyết áp cấp. Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng (imipramin), các thuốc chống trầm cảm tác dụng trên hệ noradrenergic - serotoninergic (minalcipran, venlafaxin): Phối hợp với ephedrin làm tăng nguy cơ tăng huyết áp kịch phát đi kèm với loạn nhịp.

*Các thuốc nếu không thể tránh phối hợp, cần sử dụng thận trọng với việc giảm liều thuốc cường giao cảm*

Sibutramin, các thuốc gây mê dẫn xuất halogen: Phối hợp làm tăng nguy cơ tăng huyết áp kịch phát có thể có loạn nhịp.

**Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp**

Theophyllin: Phối hợp với ephedrin gây mất ngủ, lo âu và rối loạn tiêu hóa.

Corticosteroid: Ephedrin làm tăng đào thải dexamethason.

Các thuốc chống động kinh: Phối hợp làm tăng nồng độ phenytoin, phenobarbital và primidon trong máu.

Doxapram, oxytocin: Phối hợp làm tăng nguy cơ tăng huyết áp.

Các thuốc hạ áp: Reserpin và methyl dopa làm giảm tác dụng tăng huyết áp của ephedrin.

**Tương kỵ**

Trong dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch, ephedrin tương kỵ vật lý với hydrocortison và với một vài barbiturat. Tránh phối hợp ephedrin với các thuốc khác trong cùng 1 bơm kim tiêm.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng*: buồn nôn, nôn, sốt, ảo giác, loạn nhịp thất, tăng huyết áp, ức chế hô hấp, co giật và hôn mê. Liều ephedrin gây tử vong trên người xấp xỉ 2 g, tương đương với nồng độ thuốc trong máu 3,5 - 20 mg/lít.

*Xử trí*: Trong trường hợp ngộ độc do quá liều các thuốc đường uống, cần gây nôn và rửa dạ dày để giảm thiểu lượng thuốc hấp thu vào máu. Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều, biện pháp chủ yếu điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng.

Tiêm tĩnh mạch chậm labetalol liều 50 - 200 mg đi kèm với kiểm soát điện tâm đồ có thể hỗ trợ quản lý nhịp nhanh thất. Khi có hạ kali huyết (< 2,8 mmol/lít) cần truyền kali clorid đi kèm propranolol và điều chỉnh tình trạng kiềm hóa hô hấp. Benzodiazepin và một thuốc an thần có thể cần được sử dụng để kiểm soát tình trạng kích thích thần kinh trung ương. Các thuốc hạ áp đường tiêm tĩnh mạch như nitrat, các thuốc chẹn kênh calci, natri nitroprusiat, labetalol hoặc phentolamin có thể được sử dụng trong trường hợp tăng huyết áp nặng tùy thuộc tính sẵn có, các điều kiện đi kèm và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

**EPINEPHRIN****(Adrenalin)**

**Tên chung quốc tế:** Epinephrine.

**Mã ATC:** A01AD01, B02BC09, C01CA24, R03AA01, R01AA14, S01EA01.

**Loại thuốc:** Thuốc chủ vận không chọn lọc trên thụ thể alpha và beta adrenergic.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm: 0,1 mg/ml (1 : 10 000), 1 mg/ml (1 : 1 000) (dạng epinephrin tartrat, hàm lượng tính theo epinephrin).

Bút tiêm định liều: 0,15 mg; 0,3 mg; 0,5 mg (dạng epinephrin tartrat, hàm lượng tính theo epinephrin).

Bình hít định liều: 0,125 mg/nhất xịt (dạng epinephrin).

Dung dịch tiêm phối hợp với thuốc gây tê (bupivacain, lidocain, prilocain): Nồng độ của epinephrin trong các chế phẩm phối hợp là 1 : 200 000, 1 : 100 000 microgam/ml.

#### Dược lực học

Epinephrin là một catecholamin tự nhiên được tủy thượng thận tổng hợp để đáp ứng khi gắng sức hoặc căng thẳng. Epinephrin kích thích mạnh và trực tiếp lên thụ thể alpha và thụ thể beta của hệ giao cảm, ngoại trừ ở tuyến mồ hôi và động mạch vùng mặt. Epinephrin tác động lên thụ thể beta thông qua kích thích sản xuất adenosin-3',5'-monophosphat vòng (cAMP) do hoạt hóa enzym adeny cyclase và tác động lên thụ thể alpha thông qua ức chế hoạt động của adeny cyclase.

**Trên hô hấp:** Epinephrin làm giãn cơ trơn phế quản nhờ kích thích thụ thể beta<sub>2</sub> và gây co các tiểu động mạch phế quản nhờ kích thích thụ thể alpha khi dùng đường tiêm hoặc đường hít. Trên bệnh nhân bị co thắt phế quản, thuốc có tác dụng làm giãn phế quản, giảm tắc nghẽn, phù nề và làm tăng dung tích sống. Tuy nhiên, tình trạng giảm oxy động mạch có thể không cải thiện, nhịp thở tăng nhưng không đáng kể. Epinephrin ức chế giải phóng histamin và đối kháng tác dụng của histamin, do đó thuốc có thể làm đảo ngược tác dụng co thắt phế quản, giãn mạch và phù nề do histamin.

**Trên tim mạch:** Epinephrin tác động lên thụ thể beta<sub>1</sub> trên tim làm tăng tần số và tăng lực bóp cơ tim, làm tăng cung lượng tim, làm cơ tim tăng tiêu thụ oxy, làm tăng công năng của tim và làm giảm hiệu suất của tim.

Epinephrin làm tăng tính cảm ứng của cơ tim và có thể làm thay đổi nhịp thất, đặc biệt khi dùng liều cao hoặc khi tim đã nhạy cảm với epinephrin do trước đó đã dùng các thuốc như digitalis hoặc một số thuốc gây mê hoặc do nhồi máu cơ tim cấp. Rối loạn nhịp tim bao gồm ngoại tâm thu thất hoặc rung thất có thể xảy ra. Trên bệnh nhân ngừng tim, epinephrin có thể chuyển vô tâm thu thành nhịp xoang.

Epinephrin trực tiếp làm co các động mạch vành, nhưng tác dụng này được bù trừ nhờ giãn mạch vành gián tiếp do tăng tác dụng chuyển hóa tim thứ phát khi tim được kích thích, kết quả là tăng lưu lượng mạch vành.

Epinephrin kích thích tim làm tăng áp lực nhĩ trái, đồng thời gây co mạch dẫn đến tái phân bố dòng máu từ tuần hoàn chung đến tuần hoàn phổi. Vì vậy, có thể làm tăng áp lực động mạch phổi, tăng áp lực mao mạch phổi và dẫn đến phù phổi.

Epinephrin gây co các tiểu động mạch ở da, niêm mạc và nội tạng sau khi dùng đường tiêm nhờ tác động lên thụ thể alpha nên làm giảm lưu lượng máu qua da, đặc biệt ở bàn tay và bàn chân. Ở liều thấp, epinephrin làm giãn các tiểu động mạch ở cơ xương do kích thích các thụ thể beta-adrenergic, trong khi ở liều cao hơn thuốc kích thích các thụ thể alpha và gây co các tiểu động mạch này. Ở liều điều trị thông thường, tác dụng làm giãn mạch chiếm ưu thế, lưu lượng máu đến cơ xương tăng lên và tổng sức cản ngoại vi giảm. Huyết áp tâm thu tăng lên vừa phải, chủ yếu do tăng cung lượng tim; tuy nhiên huyết áp tâm trương có thể giảm do giãn mạch. Ở liều cao, epinephrin gây co mạch ở cơ xương, làm tăng sức cản ngoại vi và tăng cả huyết áp tâm thu và tâm trương.

Epinephrin gây co mạch thận, đặc biệt sau khi tiêm tĩnh mạch, ban đầu làm giảm lưu lượng máu đến thận và tăng sức cản mạch thận. Lượng nước tiểu và sự bài tiết natri, kali và clorid đều giảm. Sau đó, lưu lượng máu đến thận và lượng nước tiểu có thể tăng lên do huyết áp tăng. Khi liều epinephrin qua đường tĩnh mạch hay động mạch quá lớn có thể gây suy thận cấp, do epinephrin được giữ lại ở các mạch thận vì co mạch.

**Trên chuyển hóa:** Epinephrin làm tăng tốc độ phân giải glycogen ở gan, giảm hấp thu glucose vào mô và gây giảm tiết insulin, dẫn đến tăng đường huyết. Sự phân giải glycogen ở cơ cũng tăng làm nồng độ acid lactic trong máu tăng. Tăng kali huyết thoát qua có thể xảy ra và tiếp đó là hạ kali kéo dài hơn. Epinephrin có thể gây tăng mức tiêu thụ oxy 20 - 30% ở liều tiêm thông thường. Nhiệt độ cơ thể có thể tăng, một phần do co mạch ở da. Nồng độ acid béo tự do trong máu tăng do tăng phân giải lipid (lipolysis) trong mô mỡ. Nồng độ cholesterol, phospholipid và lipoprotein tỷ trọng thấp trong máu thường cũng tăng.

**Trên thần kinh:** Epinephrin không gây ảnh hưởng trực tiếp lên các tiểu động mạch não hoặc lưu lượng máu não. Tuy nhiên, lưu lượng máu não và mức tiêu thụ oxy có thể tăng thứ phát do tăng huyết áp. Epinephrin không phải là thuốc kích thích TKTW mạnh nhưng có thể gây bồn chồn, sợ hãi, đau đầu và run, có thể do tác động từ ngoại vi.

**Trên tiêu hóa:** Epinephrin làm giãn cơ trơn đường tiêu hóa nhờ kích thích thụ thể alpha hay beta nhưng gây co cơ vòng môn vị và cơ vòng manh tràng do kích thích thụ thể alpha. Tuy nhiên, tác dụng này chỉ thoáng qua và thường chỉ xuất hiện trên liều gây đáp ứng rõ rệt trên tim mạch.

**Trên tử cung:** Ảnh hưởng của epinephrin lên tử cung có thể do tác động lên cả thụ thể alpha, beta ở nội mạc tử cung và thay đổi theo ảnh hưởng của nội tiết tố, đường dùng và liều dùng của thuốc. Epinephrin ức chế cơn co tử cung tự phát hoặc do oxytocin ở phụ nữ mang thai nên có thể làm chậm quá trình chuyển dạ. Ở liều gây giảm co tử cung, epinephrin có thể gây mất trương lực cơ tử cung kéo dài cùng với xuất huyết.

**Trên mắt:** Epinephrin gây giãn đồng tử khi tiêm, bao gồm cả tiêm nội nhãn cầu.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Phần lớn epinephrin khi dùng đường uống bị bất hoạt bởi enzym phân giải ở ruột và bị chuyển hóa khi qua gan lần đầu, do đó nồng độ thuốc không đủ đạt được tác dụng dược lý khi dùng đường uống.

Khi dùng đường tiêm, epinephrin khởi phát tác dụng nhanh và có thời gian tác dụng ngắn. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được nhanh hơn khi dùng đường tiêm bắp so với đường tiêm dưới da. Tác dụng làm giãn phế quản khởi phát trong vòng 1 giờ sau khi tiêm dưới da và kéo dài trong 4 giờ. Tác dụng gây tăng huyết áp khi điều trị sốc khởi phát trong vòng 5 phút sau khi dùng đường tĩnh mạch và huyết áp được nâng bù trong vòng 15 phút. Thuốc đạt nồng độ ổn định trong vòng 10 - 15 phút sau khi truyền tĩnh mạch liên tục. Khi tiêm nội nhãn cầu, không ghi nhận nồng độ thuốc đáng kể trong huyết tương.

Khi hít bằng miệng, epinephrin được hấp thu với lượng nhỏ và thuốc gây tác dụng chủ yếu ở đường hô hấp. Tác dụng giãn phế quản xuất hiện trong vòng 1 phút sau khi hít.

**Phân bố:** Epinephrin có thể qua hàng rào nhau thai nhưng không qua hàng rào máu - não. Thuốc được phân bố vào sữa mẹ.

**Chuyển hóa:** Epinephrin trong cơ thể bị bất hoạt rất nhanh do được hấp thu vào và chuyển hóa ở tận cùng tế bào thần kinh giao cảm. Epinephrin được chuyển hóa ở gan và các mô nhờ các enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) và monoamin oxidase (MAO). Các

chất chuyển hóa chính là metanephrin và acid vanillymandelic (VMA) đều không có hoạt tính. Các mô góp phần chủ yếu để thải loại epinephrin ngoại sinh bao gồm: Gan (32%), thận (25%), cơ xương (20%), mạc treo ruột (12%).

**Thải trừ:** Epinephrin được bài xuất theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ của thuốc khi dùng đường tĩnh mạch là dưới 5 phút.

### Chỉ định

Các phản ứng dị ứng cấp tính ở người lớn và trẻ em bao gồm phản vệ do côn trùng đốt, thực phẩm, thuốc, hóa chất dùng trong chẩn đoán, các chất gây dị ứng khác hoặc các trường hợp vô căn.

Hồi sức tim phổi ở người lớn và trẻ em.

Tụt huyết áp do sốc nhiễm khuẩn (septic shock) ở người lớn.

Làm giảm các triệu chứng của hen ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi đối với các triệu chứng hen nhẹ, bệnh hen không dai dẳng. Khởi phát và duy trì tác dụng giãn đồng tử trong phẫu thuật nội nhãn. Phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ và gây tê tủy sống để làm giảm hấp thu toàn thân và kéo dài thời gian tác dụng của các thuốc này.

### Chống chỉ định

Không có chống chỉ định tuyệt đối epinephrin trong các trường hợp đe dọa tính mạng. Chống chỉ định tương đối epinephrin trong các trường hợp:

Bệnh nhân gây mê bằng cyclopropan hay các thuốc gây mê nhóm hydrocarbon halogen vì nguy cơ rung thất.

Đang dùng thuốc IMAO trong vòng 2 tuần.

Giãn cơ tim, suy mạch vành.

Glôcôm góc đóng.

Bệnh nhân bị tổn thương não, bị sốc không phải do phản vệ hoặc sốc nhiễm khuẩn.

Trong các trường hợp chống chỉ định các thuốc co mạch: Đái tháo đường, cường giáp, phụ nữ mang thai có huyết áp trên 130/80; ngoại trừ trường hợp dùng phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ để giảm hấp thu và kéo dài thời gian tác dụng.

Phụ nữ đang ở giai đoạn 2 chuyển dạ.

Bệnh nhân quá mẫn với các amin giống giao cảm.

Dùng đồng thời với thuốc tiêm gây tê tại chỗ ở một số vùng như ngón tay, ngón chân, tai vì tăng nguy cơ co mạch và bị kết vảy ở những mô đó.

### Thận trọng

**Bù thể tích tuần hoàn:** Liệu pháp co mạch không thay thế liệu pháp bù thể tích máu, huyết tương, dịch tuần hoàn và điện giải trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn. Cần bù dịch đầy đủ nhất có thể trước khi dùng epinephrin để nâng huyết áp trong sốc.

**Tăng huyết áp:** Khi epinephrin được dùng đường tĩnh mạch, cần điều chỉnh tốc độ truyền đồng thời theo dõi sinh hiệu, đặc biệt là huyết áp. Đáp ứng của từng bệnh nhân với epinephrin có thể khác nhau, tăng huyết áp mức nguy hiểm có thể xảy ra. Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế MAO hoặc các thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể xuất hiện tăng huyết áp nghiêm trọng và kéo dài nếu sử dụng epinephrin.

**Dung dịch tiêm truyền đường tĩnh mạch:** Cần lưu ý nồng độ epinephrin phù hợp khi dùng đường tĩnh mạch, vì ADR nghiêm trọng (như xuất huyết não) có thể xảy ra nếu dùng dung dịch epinephrin tiêm bắp để tiêm tĩnh mạch. Do những nguy cơ khi dùng đường tĩnh mạch, nên chỉ dùng epinephrin đường tĩnh mạch trong những trường hợp đặc biệt, như điều trị sốc phản vệ hoặc sốc nhiễm trùng, ngừng tim, hoặc bệnh nhân không đáp ứng với đường tiêm bắp.

**Thoát mạch và hoại tử mô:** Khi epinephrin dùng đường truyền tĩnh mạch, cần kiểm tra thường xuyên vị trí truyền, tránh để epinephrin

thoát mạch thấm vào các mô và gây hoại tử. Nếu nghi ngờ thoát mạch, cần thay đổi vị trí truyền. Để phòng hoại tử ở vị trí thoát mạch, tiêm vào vùng này 10 - 15 ml dung dịch muối chứa 5 - 10 mg phentolamin, là một thuốc chẹn adrenergic. Triệu chứng thiếu máu cục bộ sẽ được cải thiện ngay lập tức nếu thoát mạch xảy ra trong vòng 12 giờ.

**Đường tiêm và vị trí tiêm khi sốc phản vệ:** Tiêm bắp là đường dùng ưu tiên trong điều trị sốc phản vệ. Tiêm dưới da có thể không đủ hiệu quả điều trị sốc. Đường tĩnh mạch phù hợp hơn trong các đơn vị điều trị tích cực hoặc cấp cứu.

Vị trí thích hợp nhất để tiêm bắp epinephrin khi điều trị sốc phản vệ là tiêm vào cơ đùi bên do vị trí, kích thước và lưu lượng máu phù hợp. Không nên tiêm vào các cơ nhỏ hơn, ví dụ cơ delta, vì quá trình hấp thu thuốc có thể thay đổi. Không được tiêm epinephrin nhiều lần tại cùng một vị trí, vì thuốc gây co mạch và có thể gây hoại tử mô. Không được tiêm epinephrin vào mông, vì có thể không đạt được hiệu quả điều trị sốc phản vệ, và còn liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí *Clostridia* gây hoại thư sinh hơi. Không tiêm epinephrin vào ngón chân, ngón tay, bàn chân, bàn tay vì epinephrin là thuốc gây co mạch mạnh, có thể gây giảm lưu lượng máu đến các vùng này và dẫn đến hoại tử mô.

**Phù phổi:** Tiêm tĩnh mạch epinephrin có nguy cơ xuất hiện phù phổi do thuốc gây co mạch ngoại vi, tăng sức co bóp cơ tim và tăng nhịp tim. Xử trí phù phổi bằng thuốc chẹn alpha-adrenergic tác dụng nhanh (phentolamin) và hỗ trợ hô hấp.

**Suy giảm chức năng thận:** Dùng epinephrin đường tĩnh mạch ban đầu có thể gây co mạch thận và giảm lượng nước tiểu.

**Rối loạn nhịp tim và thiếu máu cục bộ:** Epinephrin có thể gây rối loạn nhịp tim và đau thắt ngực, đặc biệt trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành, bệnh mạch não, tăng huyết áp, hoặc bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng lên cơ tim. Điều trị loạn nhịp tim bằng thuốc chẹn beta-adrenergic (propranolol).

**Dung dịch tiêm nội nhãn cầu:** Epinephrin phải được pha loãng trước khi tiêm nội nhãn cầu. Các chế phẩm tiêm epinephrin thường chứa natri bisulfite có thể gây tổn thương lớp nội mô giác mạc nếu không pha loãng trước khi sử dụng trên mắt. Tuy nhiên, ngay cả các chế phẩm epinephrin không chứa sulfite, nhà sản xuất vẫn khuyến cáo pha loãng trước khi tiêm nội nhãn.

**Nhiễm trùng tại vị trí tiêm truyền:** Các trường hợp hiếm gặp về nhiễm trùng da và mô mềm nặng, bao gồm viêm mô hoại tử (necrotizing fasciitis) và hoại thư sinh hơi do *Clostridia* tại vị trí tiêm truyền đã được ghi nhận sau khi tiêm epinephrin để điều trị sốc phản vệ. Các bào tử vi khuẩn *Clostridium* ở trên bề mặt da được đưa vào các mô sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Sát trùng vị trí tiêm bằng cồn có thể làm giảm lượng vi khuẩn trên da nhưng không tiêu diệt được bào tử *Clostridium*. Để giảm nguy cơ nhiễm *Clostridium*, không được tiêm epinephrin vào mông. Cần tư vấn bệnh nhân đến gặp bác sĩ ngay nếu thấy xuất hiện các dấu hiệu nhiễm trùng như sưng, nóng, đỏ, đau tại vị trí tiêm.

**Bệnh nhân có nguy cơ cao với độc tính của epinephrin:** Độc tính của epinephrin tăng ở bệnh nhân cường giáp; Parkinson; đái tháo đường; bệnh tim cấu trúc, rối loạn nhịp tim, bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng; suy vành; u tủy thượng thận; hạ kali huyết; tăng calci huyết; suy thận nặng; bệnh mạch não, tổn thương não hoặc xơ cứng động mạch; bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế MAO; bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc hiệp đồng tác dụng hoặc làm tăng nhạy cảm cơ tim với các thuốc cường giao cảm, người cao tuổi và phụ nữ mang thai.

Dùng epinephrin kéo dài có thể gây nhiễm toan chuyển hóa nặng do làm tăng nồng độ acid lactic trong máu.

Epinephrin có thể làm tăng nhãn áp trên bệnh nhân có glôcôm góc đóng.

Sử dụng epinephrin thận trọng trên bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt kèm bí tiểu.

Cần giám sát đường huyết vì epinephrin có thể gây hoặc làm nặng thêm chứng tăng đường huyết, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường. Không sử dụng epinephrin cho phụ nữ trong giai đoạn 2 chuyển dạ. Không nên sử dụng hoặc phải sử dụng thận trọng epinephrin trên bệnh nhân được gây mê bằng halothan do làm tăng nguy cơ rung thất.

Thuốc tiêm epinephrin có chứa natri metabisulfite có thể gây các phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng trên bệnh nhân nhạy cảm.

#### Thời kỳ mang thai

Tác dụng gây quái thai của epinephrin đã được ghi nhận trên động vật thực nghiệm. Trên người, chưa có dữ liệu đủ lớn về ảnh hưởng của epinephrin trong thai kỳ, tuy nhiên thuốc có thể gây thiếu oxy cho thai. Chỉ nên dùng epinephrin đường toàn thân trong thai kỳ khi những lợi ích thu được vượt trội những nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Sử dụng thận trọng epinephrin đường hít trong quá trình mang thai.

Epinephrin thường ức chế cơn co tử cung tự nhiên hay do oxytocin nên có thể làm chậm quá trình chuyển dạ. Ở liều làm giảm cơn co tử cung, epinephrin có thể gây mất trương lực cơ tử cung kéo dài và xuất huyết. Do đó, không nên sử dụng epinephrin trong giai đoạn 2 chuyển dạ. Epinephrin dùng đường tiêm để duy trì huyết áp khi gây tê tủy sống trong khi sinh có thể gây tăng nhịp tim thai, vì vậy không nên dùng khi huyết áp của người mẹ vượt quá 130/80 mmHg.

#### Thời kỳ cho con bú

Do epinephrin có sinh khả dụng đường uống rất thấp và nửa đời thải trừ ngắn, nên epinephrin trong sữa mẹ dường như không ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của epinephrin chủ yếu liên quan đến tác dụng kích thích cả thụ thể alpha và beta-adrenergic. Nguy cơ xuất hiện các ADR phụ thuộc vào mức độ nhạy cảm của từng bệnh nhân và liều dùng của thuốc.

**Tim mạch:** nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất, rối loạn nhịp thất, thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ các chi, đau thắt ngực, tăng huyết áp, đánh trống ngực.

**Tiêu hóa:** nôn, buồn nôn.

**Chuyển hóa:** hạ hoặc tăng đường huyết, kháng insulin, hạ kali huyết, nhiễm toan lactic.

**Thần kinh:** đau đầu, chóng mặt, giảm trí nhớ, hồi hộp, dị cảm, run rẩy, buồn ngủ, ngất, đột quỵ, xuất huyết não, rối loạn thần kinh vận động (đặc biệt trên bệnh nhân Parkinson).

**Tâm thần:** dễ kích động, lo lắng, ảo giác.

**Thận:** suy giảm chức năng thận.

**Hô hấp:** phù phổi, khô khè.

**Da và mô dưới da:** toát mồ hôi, trắng nhợt đục tĩnh mạch, hoại tử do thoát mạch.

**Mắt:** giãn đồng tử.

**Tại vị trí tiêm truyền:** thoát mạch.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vô ý tiêm epinephrin vào ngón chân, ngón tay, bàn tay, bàn chân có thể gây ra các phản ứng tại chỗ như tím tái, lạnh, mất cảm giác, bầm tím, chảy máu, ban đỏ, tổn thương xương. Nếu xảy ra các dấu hiệu trên, cần đến bác sĩ ngay lập tức.

Cần ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc khi có xuất hiện những dấu hiệu như tăng nhạy cảm hoặc nếu cảm giác khó chịu xuất hiện và tăng lên trong quá trình dùng thuốc khi phẫu thuật.

Nếu có thoát mạch thì cần tiêm ngay càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ) vào vùng có thoát mạch 10 - 15 ml dung dịch natri clorid

chứa 5 - 10 mg phentolamin mesylat (dùng bơm tiêm và kim để tiêm dưới da), tiêm rộng vào vùng bị tổn thương (là vùng thấy lạnh, rần và có màu tái).

Trong khi dùng thuốc, cần theo dõi chức năng phổi, nhịp tim, huyết áp, dấu hiệu thoát mạch.

Trong quá trình truyền thuốc liên tục, cần theo dõi chức năng tim và huyết áp.

Khi điều trị tụt huyết áp, cần đánh giá thể tích nội mạch.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

**Tiêm bắp và tiêm dưới da:** Sử dụng dung dịch tiêm epinephrin 1 mg/ml (1 : 1 000) hoặc bút tiêm epinephrin hàm lượng 0,15 mg; 0,3 mg; 0,5 mg. Tránh tiêm vào móng, nên tiêm vào mặt ngoài đùi. Không tiêm nhiều lần tại cùng một vị trí vì thuốc gây co mạch và có thể dẫn đến hoại tử.

**Tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tủy xương:** Sử dụng dung dịch tiêm epinephrin 0,1 mg/ml (1 : 10 000) hoặc dung dịch được pha loãng từ dung dịch epinephrin 1 mg/ml (1 : 1 000).

Cách pha loãng dung dịch epinephrin để xử trí tụt huyết áp do sốc nhiễm khuẩn: Lấy 1 ml (1 mg) dung dịch epinephrin từ ống tiêm 1 : 1 000 pha loãng với 1 000 ml dung môi chứa glucose 5% (dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch glucose 5% và natri clorid, không dùng dung dịch muối đơn độc). Dung dịch epinephrin sau pha loãng có nồng độ 1 microgam/1 ml. Trước khi sử dụng thuốc vận mạch thì cần bù dịch tuần hoàn đủ nhất có thể. Nên truyền epinephrin qua tĩnh mạch lớn nếu có thể. Các bệnh lý nghẽn mạch như xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, viêm nội mạch do đái tháo đường, bệnh Buerger thường xuất hiện nhiều hơn ở phần dưới cơ thể, do đó tránh truyền thuốc qua tĩnh mạch chân ở bệnh nhân có các bệnh lý này hoặc người cao tuổi.

**Tiêm nội nhãn:** Sử dụng dung dịch epinephrin đã được pha loãng. **Cách pha loãng:** Lấy 1 ml dung dịch epinephrin 1 : 1 000 pha loãng trong 100 - 1 000 ml dung dịch rửa mắt để được dung dịch epinephrin 1 : 100 000 - 1 : 1 000 000 (nồng độ 10 microgam/ml đến 1 microgam/ml).

**Hít bằng đường miệng:** Dùng bình hít định liều. Đối với bình hít mới, trước khi sử dụng cần lắc bình và xịt thử khoảng 4 lần. Trước mỗi lần sử dụng, tháo nắp bình, lắc và xịt thử 1 lần. Trước khi hít, thở ra tối đa, ngậm chặt ống hít rồi đồng thời vừa hít vào sâu vừa xịt thuốc. Sau đó tiếp tục hít sâu và giữ hơi thở đến tối đa trước khi thở ra từ từ. Đợi 1 phút sau hít liều đầu, nếu triệu chứng không giảm thì hít liều thứ 2. Rửa sạch ống hít sau khi sử dụng.

##### Liều lượng

**Phản ứng dị ứng cấp tính bao gồm phản vệ ở người lớn và trẻ em:** Ưu tiên dùng epinephrin đường tiêm bắp hơn tiêm dưới da trong điều trị phản ứng phản vệ khi có sốc, khả năng thuốc được hấp thu và đạt nồng độ đỉnh sau khi tiêm dưới da chậm hơn đường tiêm bắp.

**Người lớn:** Hướng dẫn xử trí cấp cứu phản vệ của Bộ Y tế năm 2017 khuyến cáo liều epinephrin tiêm bắp là 0,5 - 1 mg (0,5 - 1 ml dung dịch 1 : 1 000), lặp lại sau 3 - 5 phút nếu cần. FDA (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) khuyến cáo liều epinephrin tiêm bắp hoặc tiêm dưới da là 0,3 - 0,5 mg (0,3 - 0,5 ml dung dịch 1 : 1 000), lặp lại sau 5 - 10 phút nếu cần.

Nếu tự sử dụng bút tiêm, liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da cho người dưới 60 kg là 0,3 mg; người trên 60 kg là 0,3 - 0,5 mg; tiêm nhắc lại sau 5 - 10 phút nếu cần. Nếu cần phải dùng hơn 2 liều liên tiếp, các liều tiếp theo phải được thực hiện dưới sự giám sát của nhân viên y tế.

**Trẻ em:** Hướng dẫn xử trí cấp cứu phản vệ của Bộ Y tế năm 2017 khuyến cáo liều tiêm bắp cho trẻ có cân nặng > 30 kg là 0,5 mg

(0,5 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ khoảng 20 kg là 0,3 mg (0,3 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ khoảng 10 kg là 0,25 mg (0,25 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ sơ sinh hoặc trẻ < 10 kg là 0,2 mg (0,2 ml dung dịch 1 : 1 000); lặp lại sau 3 - 5 phút nếu cần. FDA (Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) khuyến cáo liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da đối với trẻ trên 30 kg là 0,3 - 0,5 mg (0,3 - 0,5 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ dưới 30 kg là 0,01 mg/kg (0,01 ml/kg dung dịch 1 : 1 000) và liều tối đa là 0,3 mg (0,3 ml dung dịch 1 : 1 000); lặp lại sau 5 - 10 phút nếu cần.

Nếu sử dụng bút tiêm, liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da cho trẻ > 30 kg là 0,3 mg; trẻ có cân nặng 15 - 30 kg là 0,15 mg; với trẻ có cân nặng thấp hơn cần dùng liều dưới 0,15 mg thì nên sử dụng chế phẩm khác; tiêm nhắc lại sau 5 - 10 phút nếu cần. Nếu cần phải dùng hơn 2 liều liên tiếp, các liều tiếp theo phải được thực hiện dưới sự giám sát của nhân viên y tế.

Trường hợp phản ứng nghiêm trọng (như sốc phản vệ, ngừng tim, không đáp ứng với liều tiêm bắp), cần chuyển sang dùng đường tĩnh mạch do hấp thu thuốc có thể giảm khi dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Hướng dẫn xử trí cấp cứu phản vệ của Bộ Y tế năm 2017 khuyến cáo tiêm tĩnh mạch chậm ở người lớn liều 0,05 - 0,1 mg (0,5 - 1 ml dung dịch 1 : 10 000), lặp lại sau 3 - 5 phút nếu cần và chuyển ngay sang truyền tĩnh mạch liên tục khi đã thiết lập được đường truyền. Không dùng đường tiêm tĩnh mạch cho trẻ em. Liều truyền tĩnh mạch khởi đầu cho người lớn và trẻ em là 0,1 microgam/kg/phút, cứ 3 - 5 phút điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân.

*Hồi sức tim phổi ở người lớn và trẻ em:*

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm tủy xương 1 mg (10 ml dung dịch 1 : 10 000), lặp lại sau mỗi 3 - 5 phút đến khi có mạch trở lại. Chỉ tiêm vào khí quản khi không thể tiếp cận với đường dùng nào, liều dùng là 2 - 2,5 mg (20 - 25 ml dung dịch 1 : 10 000). Trường hợp ngừng tim sau phẫu thuật tim, nên dùng epinephrin đường tĩnh mạch với liều 50 - 100 microgam (0,5 - 1 ml dung dịch 1 : 10 000) và thận trọng tăng liều đến khi có hiệu quả.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm tủy xương 10 microgam/kg (0,1 ml/kg dung dịch 1 : 10 000), liều tối đa 1 mg (10 ml dung dịch 1 : 10 000), nhắc lại sau mỗi 3 - 5 phút cho đến khi tuần hoàn trở lại. Chỉ tiêm vào khí quản khi không thể tiếp cận với đường dùng nào, liều dùng là 100 microgam/kg (1 ml/kg dung dịch 1 : 10 000), liều tối đa là 2,5 mg (25 ml dung dịch 1 : 10 000).

*Tụt huyết áp do sốc nhiễm khuẩn ở người lớn:* Truyền tĩnh mạch epinephrin với tốc độ 0,05 - 2 microgam/kg/phút và hiệu chỉnh liều mỗi 10 - 15 phút với mức hiệu chỉnh là 0,05 - 0,2 microgam/kg/phút đến khi đạt được huyết áp mong muốn. Thông thường cần truyền tĩnh mạch liên tục từ vài giờ đến vài ngày cho đến khi huyết động của bệnh nhân cải thiện. Sau khi ổn định huyết động, ngừng thuốc bằng cách giảm liều từ từ sau mỗi 10 phút trong khoảng thời gian 12 - 24 giờ.

*Giảm triệu chứng hen ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:* Hít bằng miệng liều thuốc 0,125 mg/nhất xịt. Nếu triệu chứng không giảm sau 1 phút, hít thêm liều thứ hai. Khoảng cách mỗi lần dùng là 4 giờ. Liều tối đa là 8 nhất xịt/ngày.

*Khởi phát và duy trì giãn đồng tử trong phẫu thuật nội nhãn:* Dung dịch epinephrin sau khi pha loãng được tiêm vào hốc mắt liều 0,1 ml ở nồng độ 1 : 100 000 - 1 : 400 000 (10 - 2,5 microgam/ml).

*Phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ và gây tê tủy sống:* Cách dùng và liều dùng phụ thuộc vào thuốc gây tê, gây mê trong các chế phẩm phối hợp.

#### Tương tác thuốc

*Thuốc kích thích giao cảm/oxytocin:* Làm tăng độc tính của

epinephrin. Không nên dùng đồng thời.

*Thuốc chẹn alpha-adrenergic (như phentolamin):* Đối kháng tác dụng gây co mạch và tăng huyết áp của epinephrin.

*Thuốc chẹn beta-adrenergic:* Tác dụng làm tăng huyết áp của epinephrin tăng lên một cách đáng kể ở người bệnh dùng thuốc chẹn beta không chọn lọc như propranolol. Có thể xảy ra phản ứng tăng huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim đáng kể, nguy hiểm tới tính mạng. Thuốc chẹn beta không chọn lọc trên tim cũng đối kháng tác dụng trên tim và phế quản của epinephrin.

*IMAO:* Thuốc IMAO làm tăng tác dụng trên huyết áp của epinephrin.

*Thuốc gây mê:* Dùng epinephrin trên người bệnh bị gây mê bằng các thuốc mê cyclopropan hay hydrocarbon halogen có nguy cơ bị loạn nhịp tim, bao gồm cả nhịp nhanh thất và rung thất.

*Thuốc chống trầm cảm ba vòng:* Làm tăng tác dụng của epinephrin trên nhịp tim, làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

*Thuốc hạ huyết áp:* Epinephrin gây tăng huyết áp và có thể làm đảo ngược tác dụng của các thuốc hạ huyết áp, đặc biệt các thuốc chẹn alpha như guanethidin.

*Phenothiazin:* Phenothiazin làm đảo ngược tác dụng tăng huyết áp của epinephrin. Không dùng epinephrin để đối kháng tác dụng hạ áp của phenothiazin.

*Thuốc làm giảm kali huyết:* Các thuốc làm tăng tác dụng hạ kali huyết của epinephrin bao gồm corticosteroid, lợi tiểu thải kali, aminophylin và theophylin.

*Thuốc hạ đường huyết:* Epinephrin gây tăng đường huyết, có thể làm giảm tác dụng của insulin và các thuốc uống hạ đường huyết.

#### Tương kỵ

Epinephrin bị biến đổi nhanh chóng bởi các chất oxy hóa và các chất kiềm như natri bicarbonat, halogen, nitrat, nitrit, các muối sắt, đồng và kẽm. Ngoài ra, thuốc tương kỵ với các thuốc aminophylin, ampicilin, pantoprazol, micafugin.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Khi quá liều, hoặc vô tình tiêm epinephrin vào mạch, có thể gây tăng huyết áp nghiêm trọng, dẫn đến các biến cố trên tim, mạch, não như xuất huyết não, rối loạn nhịp nhanh, hoại tử cơ tim, phù phổi cấp, suy thận và tử vong.

*Xử trí:* Dùng các thuốc chẹn alpha tác dụng nhanh (phentolamin), thuốc chẹn beta (propranolol), thuốc giãn mạch tác dụng nhanh (nhóm nitrat).

*Cập nhật lần cuối:* 2019.

## EPIRUBICIN HYDROCLORID

**Tên chung quốc tế:** Epirubicin hydrochloride.

**Mã ATC:** L01DB03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư nhóm anthracyclin.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc truyền nhỏ giọt vào bóng quang: 2 mg/ml. Lọ 25 ml, 50 ml, 100 ml.

Thuốc bột pha tiêm: Lọ 10 mg, 50 mg.

#### Dược lực học

Epirubicin là 4'-epime của doxorubicin và là dẫn chất bán tổng hợp của daunorubicin. Thuốc thuộc nhóm anthracyclin có tác dụng gây độc tế bào tương tự như doxorubicin và daunorubicin. Cơ chế tác dụng được cho là thuốc tạo thành một phức hợp với DNA bằng cách xen vào giữa các cặp base dẫn đến ức chế tổng hợp DNA và ức chế tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Sự tổng hợp protein cũng bị ức chế. Sự xen kẽ của thuốc vào giữa các cặp base kích hoạt topoisomerase