

3 hoặc 4 ngày có thể tăng nhưng lượng thuốc tăng không được quá 1 mg/ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ, nhưng sau một thời gian dài hết cơn hoảng sợ, có thể giảm liều dần và có theo dõi cẩn thận.

Với dạng thuốc giải phóng kéo dài: Liều tùy từng trường hợp; liều thường dùng ở người lớn là 3 - 6 mg/ngày, uống một lần. Nếu cần liều cao hơn nên tăng liều thận trọng để tránh ADR. Liều ban đầu là 0,5 - 1 mg/ngày uống một lần; sau đó nếu cần thì cứ mỗi 3 - 4 ngày lại tăng, mỗi lần tăng không quá 1 mg/ngày. Tăng liều cho đến khi có tác dụng, đến khi xuất hiện không dung nạp thuốc, liều tối đa là 10 mg, ngày một lần.

Điều trị duy trì và giảm liều: Việc giảm liều phải từ từ và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Nếu các triệu chứng ADR của thuốc xuất hiện, phải trở về liều trước đó và sau khi đã ổn định lại việc giảm liều phải từ từ hơn. Cần chia làm nhiều liều nhỏ, uống 3 - 4 lần/ngày, vào lúc tỉnh thức trong ngày (với dạng thuốc thông thường); uống một lần vào buổi sáng (với thuốc giải phóng kéo dài). Nếu chuyển từ dùng thuốc thông thường sang thuốc giải phóng kéo dài, vẫn dùng tổng liều trong một ngày như trước nhưng uống liều đó một lần chứ không chia nhiều lần. Với bệnh nhân dùng liều trên 4 mg/ngày, cần đánh giá định kỳ và phải xem xét việc giảm liều.

Khi ngừng điều trị, phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn, mỗi lần giảm 0,5 mg, cách 3 ngày giảm một lần, cho tới lúc còn 2 mg/ngày sẽ giảm mỗi lần 0,25 mg, cách 3 ngày giảm một lần cho đến hết.

Liều dùng điều trị chống lo âu cho trẻ em tới 18 tuổi: chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

**Suy thận:** Không cần điều chỉnh liều nhưng dùng thận trọng. Suy thận nặng: nên bắt đầu với liều nhỏ.

**Suy gan:** Liều cho người bệnh suy gan: Viên dạng thông thường: uống 0,25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Viên giải phóng kéo dài: uống 0,5 mg/lần, ngày 1 lần. Nên dùng benzodiazepin có nửa đời ngắn như temazepam hoặc oxazepam an toàn hơn. Tránh dùng trong suy gan nặng.

#### Tương tác thuốc

**Tránh dùng đồng thời với:** Azelastin, conivaptan, acid fusidic (toàn thân), idelalisib, indinavir, itraconazol, ketoconazol (toàn thân), methadon, olanzapin, orphenadrin, paraldehyd, pimozid, natri oxybat, thalidomid.

Uống các thuốc nhóm benzodiazepin (trong đó có alprazolam) cùng với nước ép bưởi sẽ làm tăng sinh khả dụng của thuốc; vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời hai loại này.

Các thuốc có khả năng làm giảm chuyển hóa và thanh thải alprazolam nên tránh dùng đồng thời hoặc phải rất thận trọng khi dùng đồng thời với alprazolam: diltiazem, isoniazid, các kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin), sertraline, paroxetin, ergotamin, cyclosporin, amiodaron, nifedipin và nifedipin, delavirdin.

Tác dụng ức chế hệ TKTW sẽ tăng lên khi dùng các benzodiazepin (kể cả alprazolam) đồng thời với các thuốc hướng thần, các thuốc chống co giật, các thuốc kháng histamin, rượu và các thuốc ức chế hệ TKTW khác. Alprazolam làm tăng tác dụng của rượu.

Các thuốc ức chế chuyển hóa alprazolam qua cytochrom P450 3A làm giảm mạnh chuyển hóa và độ thanh thải của alprazolam do đó không dùng alprazolam cho người bệnh đang điều trị với những thuốc này (thí dụ các thuốc chống nấm nhóm azol như itraconazol, ketoconazol). Những thuốc dưới đây là những chất ức chế cytochrom P450 3A có thể có ý nghĩa lâm sàng, nên cần phải thận trọng khi dùng phối hợp với alprazolam: cimetidin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, propoxyphen, các thuốc tránh thai uống.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** ngủ gà, lú lẫn, rối loạn điều phối động tác, ức chế hô hấp, giảm phản xạ và hôn mê. Tử vong do quá liều alprazolam cũng đã xảy ra. Những trường hợp tử vong vì quá liều do dùng phối hợp một benzodiazepin (kể cả alprazolam) và rượu cũng đã được thông báo.

**Xử trí:** Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp cho người bệnh. Cùng với những chỉ định điều trị hỗ trợ chung phải tiến hành rửa dạ dày ngay. Phải bảo đảm thông khí đường thở, truyền dịch. Nếu huyết áp hạ có thể dùng các thuốc làm tăng huyết áp. Việc thăm phân chỉ có giá trị hạn chế. Khi xử trí dùng thuốc quá liều do cố ý, phải nhớ là người bệnh có thể đã uống nhiều thuốc khác nhau. Flumazenil là chất đối kháng đặc hiệu thụ thể benzodiazepin, được chỉ định để xử trí một phần hoặc toàn bộ các tác dụng an thần của các benzodiazepin và có thể dùng trong các trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ quá liều của một benzodiazepin. Flumazenil chỉ được dùng như một thuốc phụ trợ trong điều trị quá liều các benzodiazepin. Sau khi điều trị với flumazenil người bệnh phải được tiếp tục theo dõi thêm về các tác dụng an thần trở lại, suy giảm hô hấp và các tác dụng tồn dư khác của benzodiazepin trong một thời gian thích hợp. Thầy thuốc phải chú ý đến nguy cơ xảy ra co giật khi điều trị bằng flumazenil, đặc biệt ở những người sử dụng benzodiazepin dài ngày.

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

## ALTEPLASE

**Tên chung quốc tế:** Alteplase.

**Mã ATC:** B01AD02, S01XA13.

**Loại thuốc:** Thuốc tan huyết khối.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 50 mg bột đông khô (29 triệu đvt), chân không, có chứa polysorbat 80, kèm lọ 50 ml dung môi (nước cất pha tiêm) để pha tiêm.

Lọ 100 mg bột đông khô (58 triệu đvt), không chân không, có chứa polysorbat 80, kèm lọ 100 ml dung môi (nước cất pha tiêm) để pha tiêm và một dụng cụ chuyển.

Lọ 2 mg bột đông khô, có chứa polysorbat 80, để pha dung dịch, dùng cathete (ống thông) tĩnh mạch.

#### Được lực học

Alteplase, một chất hoạt hóa plasminogen mô của người (t-PA) sản xuất bằng công nghệ DNA tái tổ hợp, là thuốc tan huyết khối. Alteplase làm tan cục huyết khối bằng cách gắn vào fibrin và làm tăng tốc độ chuyển plasminogen thành plasmin. Plasmin là một serin protease tương đối không đặc hiệu có khả năng thoái biến fibrin, fibrinogen và các protein đồng yếu tố đông máu khác, ví dụ các yếu tố V, VIII và XII. Alteplase có ái lực cao với fibrin, nhưng rất ít tác dụng đến các giai đoạn khác trong hệ đông máu. Thuốc không có tính chất kháng nguyên.

Trong nhồi máu cơ tim cấp, điều trị bằng chất hoạt hóa plasminogen mô nhằm tăng tái tưới máu của động mạch vành, giảm được kích cỡ nhồi máu, giảm được nguy cơ suy tim sau nhồi máu và giảm tử vong. Cần phải bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong vòng 6 giờ, chậm nhất là 12 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng.

Chất hoạt hóa plasminogen mô cũng được dùng trong điều trị nghẽn động mạch phổi. Trước khi điều trị, phải xác minh chẩn đoán bằng chụp X-quang mạch và/hoặc bằng các kỹ thuật không xâm nhập hoặc xâm hại, ví dụ chụp cắt lớp phổi.

Chất hoạt hóa plasminogen mô cũng được dùng trong điều trị đột

quy thiếu máu cục bộ cấp và chỉ điều trị theo chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa thần kinh.

Thuốc còn được dùng để làm thông ống thông bị tắc, khôi phục chức năng thông tĩnh mạch trung tâm, kẹt van nhân tạo do huyết khối.

#### Dược động học

Alteplase dùng tiêm tĩnh mạch. Thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa. Alteplase nội sinh tồn tại trong huyết tương dưới dạng tự do và dưới dạng phức hợp trong tuần hoàn với các chất ức chế protease trong huyết tương.

Tác dụng gây tan cục máu và hủy fibrin của alteplase phụ thuộc vào liều. Ở người bệnh dùng liều duy trì truyền tĩnh mạch alteplase, nồng độ ổn định ở mức 0,45 microgam alteplase/ml trong huyết tương có thể ngăn ngừa tái phát tắc động mạch vành sau khi làm tan hoàn toàn cục máu; nhưng với nồng độ ổn định 0,34 microgam/ml thì không thể ngăn ngừa được. Mặc dù mức độ hủy fibrinogen ở người bệnh dùng alteplase có thể phụ thuộc vào liều, nhưng các chỉ số xét nghiệm chức năng đông máu cơ bản thường không dùng được để dự đoán tỷ lệ biến chứng chảy máu ở người bệnh dùng thuốc này. Thuốc đào thải nhanh ra khỏi máu chủ yếu qua gan với độ thanh thải khoảng 550 - 650 ml/phút. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo 2 pha. Ở người nhồi máu cơ tim, nửa đời của alteplase trong pha phân bố ban đầu ( $t_{1/2}$  alpha) khoảng 3,6 - 4,6 phút và trong pha thải trừ cuối ( $t_{1/2}$  beta) khoảng 39 - 53 phút. Năm phút sau khi ngừng tiêm truyền, thuốc còn lại dưới 50% lượng thuốc ban đầu trong huyết tương, 10 phút sau khi ngừng tiêm truyền thuốc còn lại dưới 20% và 20 phút sau khi ngừng tiêm truyền, chỉ còn lại dưới 10%. Vì vậy có thể tiến hành sớm các phẫu thuật cần thiết sau khi đã ngừng tiêm truyền.

#### Chỉ định

Nhồi máu cơ tim cấp.

Thuyên tắc phổi.

Đột quy thiếu máu cục bộ cấp (chỉ điều trị theo chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa thần kinh và bác sĩ được đào tạo về cấp cứu chống đột quy).

Điều trị tắc tĩnh mạch trung tâm do huyết khối (kể cả trường hợp lọc máu).

Huyết khối nội mạch ở trẻ em.

Huyết khối gây kẹt van tim nhân tạo.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

*Chống chỉ định dùng liệu pháp alteplase trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp hoặc thuyên tắc phổi vì làm tăng nguy cơ chảy máu trong những trường hợp sau:*

Đang có xuất huyết nội tạng cấp.

Tiền sử đột quy gần đây.

Mới qua phẫu thuật trong hộp sọ hoặc trong cột sống hoặc chấn thương đầu nặng trong vòng 3 tháng trở lại.

Có các tình trạng nội sọ bất thường có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ, khối u, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch).

Cơ địa dễ chảy máu.

Đang có cơn tăng huyết áp nặng khó kiểm soát.

*Chống chỉ định dùng liệu pháp alteplase trong điều trị đột quy do thiếu máu cục bộ cấp vì làm tăng nguy cơ chảy máu trong những trường hợp sau:*

Đang có chảy máu nội tạng.

Chảy máu dưới nhện.

Đang có chảy máu nội tạng cấp.

Mới qua phẫu thuật trong hộp sọ hoặc trong cột sống hoặc chấn thương đầu nặng trong vòng 3 tháng trở lại.

Có các tình trạng nội sọ bất thường có thể làm tăng nguy cơ chảy

máu (ví dụ, khối u, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch).

Cơ địa dễ chảy máu.

Đang có cơn tăng huyết áp nặng khó kiểm soát.

INR > 1,7; tiểu cầu < 100 G/L; điểm NIHSS > 25.

#### Thận trọng

Chảy máu nội tạng (nội sọ, sau màng bụng, tiêu hóa, tiết niệu - sinh dục, hô hấp) hoặc chảy máu ngoài (đặc biệt là ở tại chỗ có vết chọc kim trên động mạch/tĩnh mạch) có thể gây tử vong. Tổng liều không được quá 90 mg đối với đột quy do thiếu máu cấp hoặc 100 mg đối với nhồi máu cơ tim hoặc thuyên tắc phổi cấp. Liều từ 150 mg làm tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết nội sọ.

Nguy cơ xuất huyết thấp. Cần theo dõi các vị trí có thể chảy máu. Nếu xảy ra chảy máu nặng, cần ngừng alteplase và bất kỳ thuốc chống đông máu nào đang dùng phối hợp. Việc phối hợp với thuốc chống đông máu có thể góp phần gây chảy máu. Trong điều trị đột quy do thiếu máu cấp, không được phép phối hợp với thuốc chống đông máu trong 24 giờ đầu. Trong điều trị thuyên tắc phổi cấp, ngừng dùng heparin trong 2 giờ truyền alteplase. Tránh tiêm bắp. Cần tiêm tĩnh mạch một cách thận trọng và chỉ khi thật cần thiết. Tránh chọc kim vào tĩnh mạch cảnh trong và tĩnh mạch dưới xương đòn. Nếu bắt buộc phải tiêm vào động mạch, cần tiêm vào mạch máu chi trên xa nhất có thể băng ép bằng tay. Tránh dùng aspirin trong vòng 24 giờ sau khi dùng alteplase vì có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Trong các trường hợp sau, nguy cơ chảy máu tăng lên khi dùng chất gây tan cục máu đông và nên cân nhắc với lợi ích của điều trị: mới qua phẫu thuật lớn hoặc thủ thuật (bắc cầu nối chủ vành, sinh nữ, sinh thiết một cơ quan của cơ thể, trước đây đã chọc vào mạch máu không ép được); hồi sức tim phổi kéo dài trên 10 phút, chọc dò tủy sống trong vòng 10 ngày, bệnh mạch não; mới bị chảy máu nội sọ hoặc đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục - tiết niệu; mới bị chấn thương; tăng huyết áp (tâm thu > 175 mmHg và/hoặc tâm trương > 110 mmHg); có nhiều khả năng có cục đông máu ở tim trái (thí dụ, hẹp van 2 lá có rung nhĩ); viêm ngoại tâm mạc cấp; viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn; các khuyết tật cầm máu bao gồm những khuyết tật do rối loạn nghiêm trọng chức năng gan và thận; rối loạn chức năng gan đáng kể; bệnh vông mạc xuất huyết do đái tháo đường hoặc những bệnh mắt khác bị xuất huyết; viêm tĩnh mạch huyết khối nhiễm khuẩn hoặc ống thông nhĩ thất bị tắc tại vị trí bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng; thận trọng với người bệnh đang dùng thuốc uống chống đông. Khi điều trị đột quy do thiếu máu cấp, trong vòng 3 giờ đầu kể từ khi có các triệu chứng, chống chỉ định dùng thuốc chống đông máu đường uống. Alteplase không cho thấy hiệu quả trong huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân thuyên tắc phổi. Cần xem xét nguy cơ tái phát thuyên tắc do sự tiêu các cục huyết khối trong tĩnh mạch sâu.

Tiểu huyết khối ở mạch vành có thể dẫn đến loạn nhịp do tái tưới máu. Bệnh nhân trong vòng 3 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng đột quy có thể điều trị bằng alteplase trừ khi có chống chỉ định. Không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có khiếm khuyết thần kinh nhẹ hoặc có các triệu chứng được cải thiện nhanh. Cần tuân thủ quy trình chuẩn khi dùng alteplase trong nhồi máu cơ tim có ST chênh lên.

Hiếm gặp báo cáo về thuyên tắc do cholesterol sau khi dùng thuốc tiêu huyết khối. Có thể xảy ra phù mạch miệng lưỡi dù nhẹ và thoáng qua trong vòng 2 giờ sau khi truyền alteplase ở bệnh nhân điều trị nhồi máu cơ tim có ST chênh lên hoặc nhồi máu cơ tim cấp. Cần theo dõi triệu chứng phù mạch miệng lưỡi trong và sau khi truyền alteplase, nếu có xảy ra, cần ngừng thuốc và có biện pháp điều trị thích hợp, kịp thời.

Alteplase nhỏ giọt cathete: Khi dùng để khôi phục chức năng

cathete, nên dùng thận trọng ở những người đã biết hoặc nghi có nhiễm khuẩn cathete. Trước khi dùng cần đánh giá cathete đối với những nguyên nhân khác gây chức năng cathete yếu kém. Tránh dùng sức ép quá nhiều khi nhỏ giọt vào cathete.

#### Thời kỳ mang thai

Tai biến đã được ghi nhận trong các thử nghiệm trên động vật. Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ được phép dùng thuốc này cho những chỉ định khẩn cấp với tình trạng đe dọa tính mạng, trong điều kiện và cơ sở có sẵn thiết bị và cán bộ có khả năng xử trí được chảy máu.

#### Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu về sự bài tiết alteplase vào sữa mẹ. Cần thận trọng khi dùng alteplase trong thời kỳ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phổ biến nhất của alteplase là chảy máu. Chảy máu có thể xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào.

#### Thường gặp

Tim mạch: hạ huyết áp.

TKTW: sốt.

Da: bầm máu (1%).

Tiêu hóa: chảy máu đường tiêu hóa (5%), buồn nôn, nôn.

Tiết niệu - sinh dục: chảy máu đường tiết niệu - sinh dục (4%).

Huyết học: chảy máu (chảy máu lớn 0,5%, chảy máu nhỏ 7%).

Tại chỗ: chảy máu tại vị trí chọc cathete (dùng phác đồ nhanh, 15,3%).

#### Ít gặp

(Giới hạn ở các ADR nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng).

Phù mạch miệng lưỡi.

TKTW: chảy máu trong sọ (0,4 - 0,87% khi dùng liều  $\leq 100$  mg).

Khác: chảy máu mũi, chảy máu lợi, chảy máu ngoại tâm mạc, chảy máu sau phúc mạc.

Sự tiêu nhanh các cục huyết khối có thể gây loạn nhịp nhĩ và/hoặc thất do tái tưới máu.

#### Hiếm gặp

Chung: dị ứng, phản ứng phản vệ, phát ban và mày đay (0,02%), co thắt phế quản, phù thanh quản.

Tuần hoàn: nghẽn mạch do tinh thể cholesterol sau huyết khối ngoại vi.

Các ADR khác khi sử dụng trong nhồi máu cơ tim: chẹn nhĩ thất, sốc do tim, suy tim, ngừng tim, tái phát nhồi máu/thiếu máu cục bộ, thoát vị cơ tim, phân ly điện cơ, tràn dịch ngoại tâm mạc, viêm ngoại tâm mạc, phun ngược ở van hai lá, chèn ép tim, nghẽn mạch huyết khối, phù nề phổi, nhịp tim nhanh thất, nhịp tim chậm, biến dạng nhĩ thất nội sọ do thoát vị, viêm túi thanh mạc xuất huyết.

Các ADR khác đi kèm với sử dụng trong thuyên tắc phổi: tái phát thuyên tắc phổi, phù phổi, tràn dịch màng phổi, nghẽn mạch huyết khối.

Các ADR khác đi kèm với sử dụng trong đột quy: phù não, làm thoát vị não, cơn đột quy thiếu máu cục bộ mới.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu nguy cơ chảy máu ở những vị trí không thể băng ép, tránh chọc kim vào tĩnh mạch cánh và tĩnh mạch dưới xương đòn. Nếu trong quá trình điều trị alteplase, cần phải chọc kim vào động mạch, cần chọn 1 mạch máu ở chi trên, có thể dễ dàng băng ép, ép trong vòng ít nhất 30 phút và theo dõi chặt chẽ vị trí tiêm.

Do nguy cơ chảy máu nội sọ cao ở bệnh nhân đột quy do thiếu máu tại chỗ cấp, chỉ dùng thuốc ở những cơ sở y tế có thể kịp thời đánh giá và xử trí chảy máu nội sọ.

Nếu xảy ra chảy máu, cần ngừng truyền alteplase.

Nếu xảy ra phù mạch, cần ngừng dùng thuốc và có biện pháp điều

trị cần thiết kịp thời (kháng histamin, corticoid đường tĩnh mạch, epinephrin).

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Alteplase chỉ dùng để tiêm tĩnh mạch. Thoát mạch khi tiêm truyền alteplase có thể gây bầm máu và/hoặc viêm.

Pha thành dung dịch: Lọ 50 mg, dùng lọ dung môi kèm theo (50 ml nước cất pha tiêm) để pha; không được lắc; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Lọ 100 mg, dùng dụng cụ chuyển với lọ dung môi kèm theo (lọ 100 ml nước cất pha tiêm) để pha, lọ 100 mg không có chân không; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Có thể pha loãng dung dịch tiêm với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để có nồng độ 0,5 mg/ml. Tránh lắc nhiều trong khi pha loãng; khi trộn phải xoay nhẹ nhàng và/hoặc lắc chậm. Không dùng các dung dịch tiêm truyền khác kể cả nước vô khuẩn pha tiêm để pha loãng thêm dung dịch đã pha.

##### Liều dùng

*Nhồi máu cơ tim cấp, phác đồ nhanh:* Bắt đầu bằng truyền tĩnh mạch. Với người lớn (< 65 kg):

Liều khởi đầu là 15 mg, bắt đầu trong vòng 6 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng, tiếp theo dùng liều 0,75 mg/kg, truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liều 0,5 mg/kg, trong vòng 60 phút, tổng liều tối đa là 100 mg trong vòng 90 phút.

Với người lớn ( $\geq 65$  kg):

Liều khởi đầu là 15 mg, bắt đầu trong vòng 6 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng, tiếp theo dùng liều 50 mg, truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liều 35 mg trong vòng 60 phút, tổng liều tối đa là 100 mg trong vòng 90 phút.

*Nhồi máu cơ tim cấp:* Bắt đầu bằng truyền tĩnh mạch.

Với người lớn:

Liều khởi đầu là 10 mg, bắt đầu trong vòng 6 - 12 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng, tiếp theo dùng liều 50 mg, truyền tĩnh mạch trong vòng 60 phút, sau đó, truyền tĩnh mạch 10 mg, 4 lần, mỗi lần trong vòng 30 phút, tổng liều 100 mg trong vòng 3 giờ, tối đa là 1,5 mg/kg ở bệnh nhân dưới 65 kg.

*Thuyên tắc phổi:* Bắt đầu bằng truyền tĩnh mạch.

Với người lớn:

Liều khởi đầu là 10 mg, truyền trong vòng 1 - 2 phút, tiếp theo dùng liều 90 mg, truyền tĩnh mạch trong vòng 2 giờ, bệnh nhân dưới 65 kg dùng liều tối đa là 1,5 mg/kg.

*Đột quy do thiếu máu cấp (chỉ dùng theo chỉ định của bác sĩ chuyên về thần kinh hoặc bác sĩ được đào tạo về cấp cứu chống đột quy)*

Người lớn 18 - 79 tuổi: Liều khởi đầu là 900 microgam/kg (liều tổng tối đa là 90 mg), bắt đầu trong vòng 4,5 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng, đưa thuốc trong vòng 60 phút, 10% đầu tiên của tổng liều dùng đường tiêm tĩnh mạch, số còn lại dùng đường truyền tĩnh mạch.

Điều trị tắc tĩnh mạch trung tâm do huyết khối (kể cả trường hợp lọc máu): Dùng đường tiêm tĩnh mạch, theo liều khuyến cáo của nhà sản xuất.

*Huyết khối nội mạch ở trẻ em:* Dùng đường truyền tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh: 100 - 500 microgam/kg/giờ, trong 3 - 6 giờ, dùng siêu âm để đánh giá theo dõi trước khi quyết định có dùng tiếp liều thứ hai hay không.

Trẻ nhỏ: 100 - 500 microgam/kg/giờ, trong 3 - 6 giờ, dùng siêu âm để đánh giá theo dõi trước khi quyết định có dùng tiếp liều thứ hai hay không; liều tối đa 100 mg/ngày.

*Huyết khối gây kẹt van tim nhân tạo:* Dùng đường truyền tĩnh mạch. Liều cao: khởi đầu 10 mg, tiếp theo dùng liều 90 mg trong vòng 90 - 180 phút (không dùng kèm theo heparin).

Liều thấp (dùng cho người trưởng thành có trọng lượng rất thấp):

khởi đầu 20 mg, tiếp theo dùng liều 10 mg/giờ trong 3 giờ (không dùng kèm theo heparin).

#### Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Alteplase có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các chất chống đông, dabigatran etexilat, các dẫn chất prostacyclin.

Nồng độ/tác dụng của alteplase có thể bị tăng lên bởi các thuốc kháng tiểu cầu, các dược thảo (có tính chất chống đông/kháng tiểu cầu), limaprost, các salicylat.

Giảm tác dụng: Nồng độ/tác dụng của alteplase có thể bị giảm bởi aprotinin, nitroglycerin.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Giống như các ADR nhưng với mức độ nặng hơn. Chưa xác lập được liều độc tối thiểu.

**Xử trí:** Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Nếu có xuất huyết cấp, cần dùng huyết tương tươi đông lạnh và/hoặc kết tủa lạnh và khối hồng cầu.

Nếu có hạ huyết áp, cần truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, sản phẩm máu (nếu có xuất huyết), dopamin hoặc norepinephrin.

Động kinh: dùng benzodiazepin, barbiturat đường tĩnh mạch.

Theo dõi bệnh nhân: các dấu hiệu sống, chức năng gan, thận, theo dõi nước tiểu và phân để phát hiện chảy máu, theo dõi hematocrit, aPTT, thời gian prothrombin, INR, số lượng tiểu cầu, fibrinogen ở bệnh nhân chảy máu nặng.

Acid aminocarproic và aprotinin có thể được dùng để kiểm soát chảy máu khi dùng alteplase.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

### ALVERIN CITRAT

**Tên chung quốc tế:** Alverine citrate.

**Mã ATC:** A03AX08.

**Loại thuốc:** Chống co thắt cơ trơn.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang cứng: 60 mg, 120 mg.

#### Dược lực học

Alverin citrat có tác dụng trực tiếp chống co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa và tử cung, nhưng không ảnh hưởng đến tim, mạch máu và cơ trơn khí phế quản ở liều điều trị.

Gần đây tác dụng của alverin citrat trên đường tiêu hóa được xác định do 3 cơ chế: chặn kênh calci; làm giảm tính nhạy cảm của ruột; ức chế thụ thể serotonin 5HT<sub>1A</sub>.

#### Dược động học

Sau khi được hấp thu từ đường tiêu hóa, alverin citrat chuyển hóa nhanh chóng thành chất chuyển hóa có hoạt tính, nồng độ cao nhất trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 1,5 giờ. Sau đó thuốc được chuyển hóa tiếp thành các chất không còn hoạt tính và được thải trừ ra nước tiểu theo cơ chế bài tiết tích cực ở thận.

Nửa đời thải trừ của alverin là 0,8 giờ, nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa có hoạt tính là 5,7 giờ.

#### Chỉ định

Giảm triệu chứng các bệnh lý trên đường tiêu hóa do co thắt cơ trơn như hội chứng ruột kích thích, đau do viêm túi thừa.

Thống kinh nguyên phát.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Tắc ruột hoặc liệt ruột.

Mất trương lực đại tràng.

#### Thận trọng

Phải đến khám thầy thuốc nếu xuất hiện các triệu chứng mới hoặc các triệu chứng còn dai dẳng, xấu hơn, không cải thiện sau 2 tuần điều trị.

Tham khảo ý kiến bác sĩ nếu bệnh nhân  $\geq 40$  tuổi hoặc xuất hiện các triệu chứng sau trong quá trình điều trị: có dấu hiệu buồn nôn, chán ăn, giảm cân, da nhợt nhạt, mệt mỏi, táo bón nặng, sốt, phụ nữ mang thai, chảy máu âm đạo bất thường hoặc dịch tiết âm đạo bất thường, bí tiểu hoặc đau khi đi tiểu.

#### Thời kỳ mang thai

Mặc dù không gây quái thai nhưng không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai vì bằng chứng về độ an toàn trong các nghiên cứu tiền lâm sàng còn hạn chế.

#### Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú vì bằng chứng về độ an toàn còn hạn chế.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Miễn dịch: phản ứng dị ứng, phản vệ, khó thở và/hoặc thở khó khê.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: nôn.

Gan - mật: vàng da do viêm gan.

Da: ngứa, phát ban.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ, không cần phải xử trí. Nếu thấy ngứa, phát ban, cần ngừng thuốc, theo dõi phản ứng phản vệ tuy rất hiếm xảy ra.

#### Liều lượng và cách dùng

Người lớn, trẻ em  $\geq 12$  tuổi: uống 60 - 120 mg/lần, ngày 1 - 3 lần.

Trẻ em dưới 12 tuổi không nên dùng.

#### Tương tác thuốc

Thuốc ít có nguy cơ tương tác với các thuốc khác.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Hạ huyết áp và triệu chứng nhiễm độc giống atropin.

**Xử trí:** Như khi ngộ độc atropin: nếu do uống quá liều thì phải rửa dạ dày, nên cho uống than hoạt trước khi rửa dạ dày và cần có biện pháp hỗ trợ điều trị hạ huyết áp.

*Cập nhật lần cuối:* 2017.

### AMANTADIN

**Tên chung quốc tế:** Amantadine.

**Mã ATC:** N04BB01.

**Loại thuốc:** Thuốc điều trị bệnh Parkinson; thuốc kháng virus cúm A.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng amantadin hydroclorid hoặc amantadin sulfat.

Viên nén: 100 mg.

Viên nang: 100 mg.

Sirô, dung dịch uống: 10 mg/ml.

#### Dược lực học

**Tác dụng kháng virus cúm typ A chủng nhạy cảm:** Amantadin có tác dụng đối với virus cúm typ A chủng nhạy cảm nhưng không hoặc có rất ít hoạt tính đối với virus cúm B. Amantadin ức chế virus nhân lên do ngăn chặn hoạt tính của protein M<sub>2</sub> - protein màng virus có chức năng như kênh ion để hạt virus (virion) mất lớp vỏ bọc. Khi protein M<sub>2</sub> bị ức chế, virus không mất màng bao nên không giải phóng được acid nucleic vào trong tế bào vật chủ. Do đó làm giảm sự hình thành các hạt virus (virion) và giảm lây nhiễm sang các tế bào mới.