

Dự phòng tái ghép trên bệnh nhân ghép tim: 1 - 2,5 mg/kg/ngày trong 3 - 5 ngày, được truyền trong ít nhất 6 giờ.

Điều chỉnh liều ATG thỏ: Liều ATG thỏ giảm ở những bệnh nhân giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu. Nếu số lượng bạch cầu là 2 000 - 3 000/mm³ hoặc số lượng tiểu cầu là 50 000 - 75 000/mm³, nên giảm 50% liều. Ngừng thuốc nếu số lượng bạch cầu dưới 2 000/mm³ hoặc số lượng tiểu cầu dưới 50 000/mm³.

Tương tác thuốc

Thuốc ức chế miễn dịch

Có tương tác dược lý tiềm tàng (tác dụng ức chế miễn dịch phụ). ATG thỏ thường được sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, điều này có thể gây suy giảm miễn dịch quá mức. Cần cân nhắc sự ức chế miễn dịch bị giảm trong khi điều trị với ATG thỏ.

Tương kỵ

Dựa trên một nghiên cứu về tương thích duy nhất cho thấy sự kết hợp của ATG thỏ, heparin và hydrocortison trong dung dịch tiêm truyền dextrose kết tủa và không được khuyến cáo sử dụng.

Trong trường hợp không có dữ liệu về tính tương kỵ của ATG thỏ, không nên trộn lẫn ATG thỏ với các sản phẩm thuốc khác trong cùng một lần truyền.

Không có sự tương tác của ATG thỏ với chai thủy tinh hoặc túi nhựa polyvinyl clorua (PVC).

Quá liều và xử trí

Quá liều ATG thỏ có thể gây giảm bạch cầu (bao gồm giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính) và giảm tiểu cầu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

APIXABAN

Tên chung quốc tế: Apixaban.

Mã ATC: B01AF02.

Loại thuốc: Thuốc chống huyết khối, thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 2,5 mg, 5 mg.

Dược lực học

Tác dụng: Apixaban là chất ức chế yếu tố Xa làm ngăn chặn tạo thrombin và hình thành huyết khối. Apixaban ức chế yếu tố Xa, làm kéo dài các chỉ số xét nghiệm đông máu như thời gian prothrombin (PT), INR và thời gian thromboplastin hoạt hóa một phần (aPTT). Thay đổi quan sát được trong các xét nghiệm đông máu này ở khoảng liều điều trị là nhỏ và có mức độ biến thiên cao giữa các cá thể, không dùng để đánh giá tác dụng dược lực học của apixaban. Trong thử nghiệm tạo thrombin, apixaban làm giảm khả năng tạo thrombin nội sinh trong huyết tương.

Thêm vào đó, hoạt tính kháng yếu tố Xa của apixaban biểu hiện bằng giảm hoạt tính của enzym yếu tố Xa trong nhiều bộ kit thương mại kháng yếu tố Xa, tuy nhiên kết quả khác nhau giữa các bộ kit. Hoạt tính kháng yếu tố Xa có mối tương quan tuyến tính chặt chẽ với nồng độ apixaban trong huyết tương, đạt giá trị tối đa tại thời điểm nồng độ C_{max} apixaban và trên phạm vi liều rộng của apixaban, mối tương quan gần như tuyến tính.

Cơ chế tác dụng: Apixaban là chất ức chế trực tiếp, có thể đảo ngược và có tính chọn lọc cao với yếu tố Xa. Apixaban không yêu cầu antithrombin III cho tác dụng chống huyết khối. Bằng cách ức chế yếu tố Xa, apixaban ngăn chặn tạo thành thrombin và phát triển huyết khối. Apixaban không tác dụng trực tiếp lên kết tập tiểu cầu, nhưng gián tiếp ức chế kết tập tiểu cầu do thrombin gây ra.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng về apixaban trên mô hình động vật đã chứng minh hiệu quả chống huyết khối của apixaban trong phòng ngừa huyết khối động mạch và tĩnh mạch ở liều duy trì cầm máu.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng tuyệt đối của apixaban khoảng 50% đối với liều lên đến 10 mg. Apixaban được hấp thu nhanh chóng, C_{max} đạt được ở khoảng 3 - 4 giờ sau khi uống. Uống apixaban 10 mg cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max}. Apixaban có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Apixaban có dược động học tuyến tính, AUC tăng cùng với tăng liều đến 10 mg. Ở liều ≥ 25 mg apixaban, hấp thu thuốc bị giảm và sinh khả dụng giảm do độ hòa tan bị hạn chế. Các thông số AUC thay đổi từ thấp đến trung bình giữa các cá thể tương ứng là CV 20% và CV 30%.

Sau khi uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nát trong 30 ml nước, AUC tương đương với uống 2 viên nén 5 mg nguyên vẹn.

Sau khi uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nát với 30 g táo xay nhuyễn, C_{max} thấp hơn 21% và AUC thấp hơn 16% so với uống 2 viên nén 5 mg nguyên vẹn. Nhưng sự giảm AUC này được cho là không ảnh hưởng lâm sàng.

Khi dùng một viên nén apixaban 5 mg nghiền trong 60 ml glucose 5% và đưa qua đường sond mũi - dạ dày, AUC tương tự như người khỏe mạnh uống một viên apixaban 5 mg. AUC ở nữ cao hơn 18% so với nam giới.

AUC apixaban bị ảnh hưởng bởi cân nặng, người có cân nặng > 120 kg: AUC thấp hơn khoảng 30% và người cân nặng < 50 kg: AUC cao hơn khoảng 30% (so với AUC ở những người cân nặng 65 - 85 kg).

Phân bố: Apixaban liên kết với protein huyết tương khoảng 87%. V_d khoảng 21 lít.

Chuyển hóa: Apixaban được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 cùng với góp phần nhỏ của CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 và 2J2. O-demethyl hóa và hydroxyl hóa ở gốc 3-oxopiperidinyl là những vị trí chính của quá trình chuyển dạng sinh học. Apixaban không chuyển hóa là thành phần chính của thuốc trong huyết tương, không có chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu. Apixaban là chất nền của protein vận chuyển, P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP, breast cancer resistance protein). Khoảng 25% liều uống apixaban được tìm thấy trong phân và nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa.

Thải trừ: Apixaban được thải trừ qua phân và nước tiểu. Bài tiết apixaban qua thận chiếm 27% tổng thanh thải. Phần còn lại bài tiết qua mật trực tiếp vào ruột và thải trừ qua phân.

Apixaban có tổng độ thanh thải khoảng 3,3 lít/giờ và nửa đời thải trừ khoảng 12 giờ.

Tương quan dược động học/dược lực học của apixaban

Mối tương quan giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa được mô tả trên các thông số tác dụng kháng yếu tố Xa, INR, PT, aPTT là mô hình tuyến tính. Mối tương quan dược động học/dược lực học ở bệnh nhân phù hợp với mối tương quan xây dựng được ở người khỏe mạnh.

Dược động học ở quần thể đặc biệt

Người cao tuổi (trên 65 tuổi) có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn người trẻ. AUC trung bình cao hơn khoảng 32% và không có sự khác biệt về C_{max}.

Người suy thận:

Suy giảm chức năng thận không ảnh hưởng tới C_{max} apixaban. Mức tăng AUC apixaban tương quan với mức giảm chức năng thận, được đánh giá qua Cl_r. Ở những người bị suy thận nhẹ (Cl_r 51 - 80 ml/phút), trung bình (Cl_r 30 - 50 ml/phút) và suy thận nặng (Cl_r 15 - 29 ml/phút), AUC tăng lên tương ứng 16%, 29% và 44%

so với người có Cl_{cr} bình thường.

Chưa đủ bằng chứng rõ ràng về ảnh hưởng của suy thận đến mối tương quan giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa.

Bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối, AUC tăng 36% khi dùng một liều apixaban 5 mg duy nhất ngay sau khi thẩm tách máu, so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Thẩm tách máu sau 2 giờ dùng một liều apixaban 5 mg làm giảm 14% AUC ở người suy thận giai đoạn cuối, tương ứng với độ thanh thải apixaban thẩm tách là 18 ml/phút. Do đó, lọc máu không phải là phương pháp hữu hiệu để điều trị quá liều apixaban.

Người suy gan: Trong một nghiên cứu so sánh 8 người bị suy gan nhẹ, Child-Pugh A điểm 5 (n = 6) và điểm 6 (n = 2) và 8 người suy gan trung bình, Child-Pugh B điểm 7 (n = 6) và điểm 8 (n = 2), đối chứng với 16 người khỏe mạnh, cho thấy được động học và dược lực học liều đơn apixaban 5 mg không bị thay đổi ở người suy gan. Những thay đổi tác dụng kháng yếu tố Xa và INR tương tự giữa người suy gan mức độ nhẹ đến trung bình và người khỏe mạnh.

Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình, không thấy tác động rõ ràng của mức độ suy giảm chức năng gan tới quá trình đông máu và mối liên quan của suy gan tới hiệu quả và chảy máu. Chưa có nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Chỉ định

Dự phòng nguy cơ đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do nguyên nhân van tim.

Dự phòng biến cố huyết khối tĩnh mạch sâu ở phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng chọn lọc.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi.

Dự phòng nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi sau điều trị ban đầu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với apixaban.

Bệnh chảy máu đang hoạt động (xem thêm phần Thận trọng và Tác dụng không mong muốn).

Bệnh gan có rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có ý nghĩa lâm sàng.

Tổn thương hoặc bệnh lý nếu được coi là yếu tố nguy cơ gây chảy máu lớn, bao gồm: loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, có khối u ác tính nguy cơ chảy máu cao, tiền sử mới bị chấn thương não hoặc cột sống, phẫu thuật não, phẫu thuật cột sống hoặc nhãn khoa, xuất huyết nội sọ; giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động mạch, phình mạch hoặc lớn bất thường mạch máu nội tủy hoặc trong não.

Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu khác như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin...), dẫn xuất heparin (fondaparinux...), thuốc chống đông máu đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran...) ngoại trừ trường hợp cụ thể chuyển đổi liều pháp chống đông máu, sử dụng UFH với liều đủ để duy trì cathete tĩnh mạch mở hoặc cathete động mạch trung tâm hoặc sử dụng UFH trong quá trình cắt bỏ rung nhĩ qua cathete (xem phần Thận trọng).

Thận trọng

Nguy cơ chảy máu: Tương tự các thuốc chống đông máu khác, apixaban làm tăng nguy cơ chảy máu, bệnh nhân dùng apixaban phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu chảy máu. Nên sử dụng thận trọng trong các tình trạng tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng dùng apixaban nếu xuất huyết nặng.

Mặc dù điều trị bằng apixaban không yêu cầu theo dõi nồng độ thuốc thường xuyên, nhưng trong các tình huống đặc biệt, nồng độ apixaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ, quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Nguy cơ chảy máu tăng ở người có cân nặng thấp, người cao tuổi, do đó cần thận trọng.

Tăng nguy cơ chảy máu khi dùng apixaban cùng các thuốc ảnh hưởng đến tình trạng đông máu: Cần theo dõi cẩn thận nếu dùng cùng aspirin và các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, thuốc chống đông máu khác, heparin, thuốc làm tan huyết khối, thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrin và thuốc NSAID.

Tư vấn cho bệnh nhân về các dấu hiệu mất máu, cần báo ngay cho thầy thuốc hoặc đến phòng cấp cứu khi có mất máu. Nên ngừng apixaban ở bệnh nhân có bệnh lý xuất huyết đang hoạt động.

Sử dụng thuốc làm tan huyết khối để điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính ở bệnh nhân đang dùng apixaban cũng cần thận trọng vì hiện tại có rất ít dữ liệu về việc sử dụng này.

Bệnh nhân ung thư đang hoạt động có thể có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch và các biến cố chảy máu. Khi apixaban được cân nhắc điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi ở bệnh nhân ung thư, cần đánh giá cẩn thận về lợi ích so với rủi ro.

Người suy thận nặng (Cl_{cr} 15 - 29 ml/phút) cần thận trọng khi sử dụng apixaban do nồng độ apixaban trong huyết tương tăng lên ở người suy thận nặng có thể dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Những bệnh nhân có $Cl_{cr} < 15$ ml/phút, hoặc ở những bệnh nhân đang lọc máu, không khuyến cáo dùng apixaban do không có kinh nghiệm lâm sàng.

Bệnh nhân suy gan chống chỉ định dùng apixaban nếu đang rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu, không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân suy gan nặng. Sử dụng thận trọng apixaban ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và vừa, hoặc ALT/AST > 2 lần giới hạn trên, hoặc bilirubin $\geq 1,5$ lần giới hạn trên. Cần xét nghiệm chức năng gan trước khi dùng apixaban.

Tăng nguy cơ biến cố huyết khối nếu ngừng sử dụng apixaban sớm: Tương tự bất kỳ loại thuốc chống đông đường uống nào, lưu ý trường hợp không có đủ thuốc chống đông máu thay thế. Tăng tỷ lệ đột quỵ đã được quan sát thấy trong quá trình chuyển đổi từ apixaban sang warfarin trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ. Nếu ngừng sử dụng apixaban vì một lý do khác ngoài chảy máu bệnh lý hoặc hoàn thành một đợt điều trị, cần xem xét điều trị bằng một loại thuốc chống đông máu khác.

Gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng

Gây tê thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc tủy sống/ngoài màng cứng ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng huyết khối có nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống, có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ xảy ra các biến cố này có thể tăng lên do sử dụng cathete ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Cathete ngoài màng cứng hoặc cathete nội tủy không nên rút ra sớm hơn 24 giờ sau lần dùng apixaban cuối cùng. Liều apixaban tiếp theo không được dùng sớm hơn 5 giờ sau khi rút cathete. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc nhiều lần chọc dò ngoài màng cứng hoặc cột sống. Thường xuyên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn thần kinh (ví dụ, tê hoặc yếu chân, hoặc rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang) ở bệnh nhân. Nếu có tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp thần kinh, thầy thuốc nên cân nhắc lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân đã dùng thuốc chống đông máu hoặc bệnh nhân sẽ được điều trị chống đông dự phòng huyết khối.

Bệnh nhân có van tim nhân tạo: Tính an toàn và hiệu quả của apixaban chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo. Do đó, việc sử dụng apixaban không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân tắc mạch phổi có huyết động không ổn định hoặc những người cần làm tan huyết khối hoặc cắt phổi, không dùng apixaban thay thế cho heparin không phân đoạn để điều trị khởi đầu vì chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả.

Tăng nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid dương tính ba lần: Thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp, bao gồm apixaban, không sử dụng cho những bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid dương tính 3 lần: dương tính với kháng thể chống đông lupus (lupus anticoagulant), kháng thể kháng cardiolipin (anticardiolipin) và kháng thể kháng beta 2 glycoprotein I (anti-beta 2 glycoprotein I) vì tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát (so với điều trị bằng thuốc kháng vitamin K).

Không sử dụng apixaban ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các chất ức chế mạnh (ví dụ: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) hoặc cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (ví dụ: rifampicin, carbamazepin, phenytoin, cò St John).

Bệnh nhân phẫu thuật gây, vỡ xương chậu: Không khuyến cáo sử dụng apixaban.

Người cao tuổi có $Cl_{cr} < 25$ ml/phút: Tránh sử dụng apixaban do tăng nguy cơ chảy máu.

Thời kỳ mang thai

Hiện tại dữ liệu về sử dụng apixaban ở phụ nữ mang thai không đủ để xác định nguy cơ liên quan đến dị tật bẩm sinh lớn, sảy thai hoặc các phát triển cơ quan bất lợi liên quan đến thuốc. Điều trị apixaban có thể làm tăng nguy cơ chảy máu khi mang thai và khi sinh.

Trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, không ghi nhận tác dụng bất lợi về phát triển cơ quan khi dùng apixaban cho chuột và thỏ ở mức độ AUC apixaban tự do cao hơn 4,1 lần và 19 lần tương ứng với AUC ở người dùng liều tối đa là 5 mg × 2 lần/ngày.

Tuy nhiên, tốt nhất tránh không dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ apixaban và chất chuyển hóa có tiết vào sữa mẹ hay không.

Dữ liệu hiện có ở động vật cho thấy sự bài tiết apixaban trong sữa. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ đang bú mẹ.

Cần nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị apixaban cần tính đến lợi ích của cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của liệu pháp apixaban đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR chủ yếu (được đề cập chi tiết ở phần Thận trọng): Tăng nguy cơ huyết khối khi ngừng apixaban, chảy máu, các biến cố khi gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng.

Sử dụng apixaban có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ẩn hoặc chảy máu quá mức từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng khác nhau tùy theo vị trí hoặc mức độ chảy máu.

Các ADR nghiêm trọng

Huyết học: xuất huyết (2,08 - 4,83%), xuất huyết nặng (0,1 - 2,13%), xuất huyết sau phẫu thuật (0,1%).

Nhãn khoa: xuất huyết kết mạc (0,1% - < 1%), xuất huyết võng mạc (0,1 - 1%).

Tiêu hóa: xuất huyết tiêu hóa (0,1 - 0,83% /năm), xuất huyết trực tràng (0,1 - 1%), xuất huyết đường tiêu hóa trên.

Gan mật: xét nghiệm chức năng gan bất thường (1%), AST tăng, phosphatase kiềm huyết tăng (1%), GGT tăng, ALT tăng, bilirubin huyết tăng (1%).

Miễn dịch học: phản ứng quá mẫn (< 1%).

Thần kinh: tụ máu nội sọ ngoài màng cứng, xuất huyết trong sọ (0,33%/năm), tụ máu dưới màng cứng cột sống không do chấn

thương, tụ máu dưới màng cứng cột sống do chấn thương.

Cơ: chảy máu cơ (< 1%).

Thận: đái máu (1,4 - 2,1%).

Thường gặp

Da: bầm tím (1,4 - 2,2%).

Tiêu hóa: chảy máu nướu răng (dưới 0,1 - 1,4%).

Huyết học: huyết khối tĩnh mạch sâu (1,3 - 1,5%), thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Sinh dục: rong kinh (1,4%), xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục.

Hô hấp: chảy máu mũi (0,1 - 3,6%), ho ra máu (< 0,1 - 1,2%).

Ít gặp

Mạch máu: hạ huyết áp.

Tiêu hóa: chảy máu miệng, nôn ra máu, chảy máu sau phúc mạc, chảy máu ổ bụng.

Da: phù mạch, ngứa, mẩn đỏ, rụng lông, rụng tóc, hồng ban đa dạng.

Miễn dịch: phản vệ.

Xuất huyết sau thủ thuật (tụ máu sau thủ thuật, chảy máu vết thương, tụ máu tại vị trí chọc dò mạch máu và vị trí đặt cathete), chảy máu và tụ máu tại vết mổ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Apixaban dùng đường uống, liều chia làm 2 lần/ngày, không ảnh hưởng bởi bữa ăn.

Nếu không thể nuốt toàn bộ viên nén, có thể nghiền nát viên nén apixaban 2,5 hoặc 5 mg trong nước, hoặc glucose 5%, hoặc nước táo, hoặc trộn với nước sốt táo và dùng ngay bằng đường uống. Nếu phải dùng qua ống sond dạ dày: Viên nén apixaban được nghiền nhỏ và hòa trong 60 ml nước hoặc dung dịch glucose 5% và bơm qua sond dạ dày. Viên nén apixaban nghiền trong nước, glucose 5%, nước táo hoặc nước sốt táo ổn định trong 4 giờ.

Quên liều: Nếu quên 1 liều, cần uống ngay liều đã quên trong ngày và ngày tiếp theo tiếp tục sử dụng liều 2 lần/ngày như trước.

Chuyển điều trị từ thuốc chống đông máu đường tiêm sang apixaban (và ngược lại):

Chuyển từ warfarin sang apixaban: Nên ngừng sử dụng warfarin và bắt đầu sử dụng apixaban khi INR dưới 2,0.

Chuyển từ apixaban sang warfarin: Apixaban ảnh hưởng đến INR, do đó các phép đo INR ban đầu trong quá trình chuyển đổi sang warfarin có thể không giúp ích cho xác định liều warfarin thích hợp. Do đó tại thời điểm ngừng liều apixaban, thay thế bằng bắt đầu dùng cả thuốc chống đông máu đường tiêm và warfarin, sau đó ngừng thuốc chống đông đường tiêm khi INR đạt đến phạm vi phù hợp.

Chuyển từ apixaban sang thuốc chống đông máu không phải warfarin (uống hoặc tiêm): Ngừng apixaban và bắt đầu dùng thuốc chống đông máu mới không phải warfarin vào thời điểm thông thường của liều apixaban tiếp theo.

Chuyển từ thuốc chống đông máu không phải warfarin (uống hoặc tiêm) sang apixaban: Ngừng dùng thuốc chống đông máu không phải warfarin và bắt đầu dùng apixaban vào thời điểm thông thường của liều tiếp theo của thuốc chống đông máu không phải warfarin.

Liều lượng

Người lớn:

Dự phòng nguy cơ đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung tâm nhĩ không do nguyên nhân van tim: Liều thông thường 5 mg/lần, 2 lần/ngày.

Giám liều: Liều khuyến cáo 2,5 mg/lần, 2 lần/ngày, áp dụng cho những người có 2 trong 3 tiêu chí sau:

Người bệnh ≥ 80 tuổi.

Khối lượng cơ thể ≤ 60 kg.

Creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl.

Dự phòng biến cố huyết khối tĩnh mạch sâu ở người lớn phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng:

Liều khuyến cáo: 2,5 mg/lần, 2 lần/ngày, liều ban đầu dùng ở thời điểm khoảng 12 - 24 giờ sau phẫu thuật.

Phẫu thuật thay khớp háng, thời gian điều trị được khuyến cáo là 35 ngày.

Phẫu thuật thay khớp gối, thời gian điều trị được khuyến cáo là 12 ngày.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi và dự phòng nguy cơ tái phát sau điều trị:

Liều điều trị khuyến cáo: 10 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 7 ngày đầu, những ngày sau đó 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng và dựa trên các yếu tố nguy cơ tạm thời (ví dụ: các phẫu thuật, chấn thương, bất động gần đây).

Liều dự phòng tái phát (bắt đầu sau 6 tháng hoàn thành phác đồ điều trị với apixaban 5 mg): khuyến cáo dùng liều 2,5 mg \times 2 lần/ngày hoặc dùng một thuốc chống đông máu khác. Thời gian điều trị tổng thể tùy thuộc cá thể sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều, ngoại trừ trường hợp đạt tiêu chí giảm liều ở chỉ định dự phòng nguy cơ đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung tâm nhĩ không do nguyên nhân van tim.

Trẻ em: Cho đến nay chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của apixaban ở trẻ em < 18 tuổi.

Người suy thận

Suy thận mức độ nhẹ và vừa:

Không cần hiệu chỉnh liều đối với các trường hợp dự phòng biến cố huyết khối tĩnh mạch sâu ở người lớn phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng; điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi; dự phòng nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi sau điều trị ban đầu.

Trường hợp dự phòng nguy cơ đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung tâm nhĩ không do nguyên nhân van tim, có creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/lít) và ≥ 80 tuổi hoặc thể trọng ≤ 60 kg cần giảm liều như mô tả phía trên. Nếu không có tiêu chuẩn khác để giảm liều (cân nặng, tuổi) thì không cần hiệu chỉnh liều.

Suy thận nặng (Cl_{cr} 15 - 29 ml/phút):

Sử dụng apixaban thận trọng đối với các trường hợp dự phòng biến cố huyết khối tĩnh mạch sâu ở người lớn phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng; điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi; dự phòng nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi sau điều trị ban đầu.

Dùng liều thấp hơn (2,5 mg, 2 lần/ngày) cho dự phòng nguy cơ đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung tâm nhĩ không do nguyên nhân van tim.

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng nên không có khuyến cáo sử dụng apixaban cho bệnh nhân suy thận có $Cl_{cr} < 15$ ml/phút hoặc bệnh nhân phải lọc máu.

Người suy gan

Trước khi sử dụng apixaban, cần xét nghiệm chức năng gan.

Không khuyến cáo dùng apixaban ở người suy gan nặng.

Sử dụng thận trọng ở người suy gan nhẹ và vừa (Child Pugh A hoặc B), không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân có tăng enzym gan ALT/AST > 2 lần giới hạn trên hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5$ lần giới hạn trên đã bị loại khỏi các nghiên cứu lâm sàng, do đó cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có đặc điểm này.

Liều dùng theo cân nặng, chủng tộc và giới: Không cần hiệu

chỉnh liều theo cân nặng, chủng tộc và giới (ngoại trừ trường hợp dự phòng nguy cơ đột quỵ và tắc mạch hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do nguyên nhân van tim có đủ tiêu chuẩn giảm liều).

Bệnh nhân rung tâm nhĩ không do nguyên nhân van tim khi điều trị đột điện vẫn tiếp tục dùng apixaban.

Bệnh nhân điều trị bằng sốc điện chuyển nhịp

Có thể bắt đầu hoặc tiếp tục dùng apixaban khi điều trị sốc điện chuyển nhịp.

Đối với những bệnh nhân chưa được điều trị trước đó bằng thuốc chống đông máu, cần xem xét loại trừ huyết khối nhĩ trái bằng phương pháp siêu âm tim qua thực quản hoặc chụp CT trước khi tiến hành sốc điện chuyển nhịp tim.

Đối với bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng apixaban, nên dùng 5 mg \times 2 lần/ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) trước khi sốc điện chuyển nhịp tim để đảm bảo kháng đông phù hợp. Nên giảm liều apixaban xuống 2,5 mg, dùng 2 lần/ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) nếu bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn giảm liều (xem phần Giảm liều và Liều dùng ở người suy thận).

Nếu cần sốc điện chuyển nhịp tim trước khi dùng đủ 5 liều apixaban, nên cho liều nạp 10 mg, sau đó là 5 mg \times 2 lần/ngày. Nên giảm liều xuống liều nạp 5 mg, sau đó là 2,5 mg \times 2 lần/ngày nếu bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn giảm liều (xem phần Giảm liều và Liều dùng ở người suy thận). Liều nạp nên dùng ít nhất 2 giờ trước khi sốc điện chuyển nhịp tim.

Đối với tất cả bệnh nhân cần sốc điện chuyển nhịp tim, cần xác nhận trước khi sốc điện chuyển nhịp tim rằng bệnh nhân đã dùng apixaban đúng như kê đơn. Quyết định việc bắt đầu và thời gian điều trị nên tính dựa trên các khuyến cáo hướng dẫn điều trị chống đông máu ở những bệnh nhân sốc điện chuyển nhịp tim.

Bệnh nhân rung tâm nhĩ không do nguyên nhân van tim và hội chứng vành cấp và/hoặc can thiệp mạch vành qua da

Kinh nghiệm còn hạn chế khi điều trị bằng apixaban ở liều khuyến cáo cho bệnh nhân rung nhĩ không do nguyên nhân van tim có sử dụng kết hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân hội chứng vành cấp và/hoặc có can thiệp mạch vành qua da sau khi ổn định huyết động.

Tương tác thuốc

Apixaban là chất nền của cả CYP3A4 và P-gp. Các chất ức chế CYP3A4 và P-gp làm tăng AUC apixaban, gây tăng nguy cơ chảy máu. Chất cảm ứng CYP3A4 và P-gp làm giảm AUC apixaban, làm tăng nguy cơ đột quỵ và các biến cố huyết khối tắc mạch khác.

Chất ức chế kết hợp P-gp và CYP3A4 mạnh:

Bệnh nhân dùng apixaban 5 mg hoặc 10 mg \times 2 lần/ngày, liều apixaban nên giảm 50% khi dùng chung với các thuốc ức chế P-gp và CYP3A4 mạnh (ví dụ: ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

Bệnh nhân dùng apixaban liều 2,5 mg \times 2 lần/ngày, tránh dùng chung với thuốc ức chế kết hợp P-gp và CYP3A4 mạnh.

Clarithromycin: Mặc dù clarithromycin là chất ức chế kết hợp P-gp và CYP3A4 mạnh, nhưng dữ liệu dược động học cho thấy không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với apixaban.

Diltiazem: Sử dụng đồng thời apixaban và diltiazem (chất ức chế CYP3A4 trung bình và P-gp yếu) làm tăng AUC lên 1,4 lần và C_{max} apixaban tăng 1,3 lần.

Naproxen: Sử dụng đồng thời apixaban và naproxen (chất ức chế P-gp) làm tăng AUC lên 1,5 lần và C_{max} apixaban tăng 1,6 lần. Apixaban không ảnh hưởng tới dược động học naproxen.

Chất cảm ứng kết hợp P-gp và CYP3A4 mạnh: Tránh sử dụng đồng thời apixaban với chất cảm ứng kết hợp P-gp và CYP3A4 mạnh (ví dụ: rifampin, carbamazepin, phenytoin, cỏ St. John) vì những loại thuốc này sẽ làm giảm AUC apixaban.

Thuốc chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu: Sử dụng đồng thời apixaban và các loại thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu

(ví dụ: aspirin hoặc các loại chống kết tập tiểu cầu khác, heparin hoặc các chất chống đông máu khác, thuốc tiêu sợi huyết, chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin [SSRIs], chất ức chế tái hấp thu chọn lọc norepinephrin [SNRIs], NSAID) và sử dụng NSAID dài ngày làm tăng nguy cơ chảy máu.

Tương tác với thức ăn: Tránh các sản phẩm từ bưởi.

Tránh các loại thảo mộc và thực phẩm chức năng có hoạt tính chống đông máu/chống kết tập tiểu cầu, ví dụ như tỏi, gừng, việt quất đen, đan sâm (danshen) và bạch quả (*Ginkgo biloba*).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng quá liều apixaban làm tăng nguy cơ chảy máu [xem phần Thận trọng]. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, apixaban dùng đường uống ở người khỏe mạnh với liều lên đến 50 mg/ngày, trong 3 - 7 ngày (25 mg, 2 lần/ngày, trong 7 ngày hoặc 50 mg/lần/ngày, trong 3 ngày) không có ADR liên quan lâm sàng.

Xử trí: Ở những người khỏe mạnh, sử dụng than hoạt 2 và 6 giờ sau khi uống liều đơn apixaban 20 mg làm giảm AUC apixaban trung bình tương ứng là 50% và 27%. Do đó, sử dụng than hoạt tính có thể hữu ích trong việc điều trị quá liều apixaban hoặc do vô tình nuốt phải. Có thể sử dụng loại thuốc sãn có tác dụng đảo ngược hoạt động chống yếu tố Xa của apixaban (andexanet alfa).

Trong trường hợp có biến chứng xuất huyết, phải ngừng điều trị và tìm nguyên nhân chảy máu. Cần xem xét điều trị phù hợp, ví dụ, cầm máu bằng phẫu thuật, truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc sử dụng chất hỗ trợ đảo ngược các chất ức chế yếu tố Xa.

Các trường hợp cần đảo ngược kháng đông do chảy máu không kiểm soát được hoặc đe dọa tính mạng: sử dụng thuốc đảo ngược với thuốc ức chế yếu tố Xa. Có thể sử dụng các chất cô đặc phức hợp prothrombin (PCCs, prothrombin complex concentrates) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp. Tuy nhiên, hiện tại chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng PCCs và yếu tố VIIa tái tổ hợp ở mỗi cá thể dùng apixaban. Có thể điều chỉnh lại liều lượng PCCs và yếu tố VIIa tái tổ hợp tùy thuộc vào việc cải thiện tình trạng chảy máu.

Nên tham khảo ý kiến của chuyên gia về đông máu trong trường hợp chảy máu nhiều.

Lọc máu bằng thận nhân tạo không hiệu quả trong xử trí quá liều apixaban.

Cập nhật lần cuối: 2021.

ARGININ

Tên chung quốc tế: Arginine.

Mã ATC: B05XB01.

Loại thuốc: Thuốc chẩn đoán chức năng tuyến yên; thuốc làm giảm amoniac máu; bổ sung acid amin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch arginin hydroclorid: 10% (dung dịch 1 g/10 ml), lọ 200 ml, 300 ml.

Dung dịch uống arginin hydroclorid: 1 g/5 ml.

Được lực học

Arginin, như các acid amin dibasic khác, kích thích tuyến yên giải phóng hormon tăng trưởng và prolactin, kích thích tuyến tụy giải phóng glucagon và insulin.

Tác dụng của arginin kích thích giải phóng hormon tăng trưởng, prolactin, glucagon và insulin không phụ thuộc vào sự kiểm soát giải phóng adrenalin và thay đổi nồng độ glucose huyết. Arginin kích thích giải phóng hormon tăng trưởng và prolactin của tuyến yên có thể do tác dụng lên vùng dưới đồi. Ở bệnh nhân có chức năng tuyến yên bình thường, nồng độ hormon tăng trưởng trong

huyết tương tăng sau khi dùng arginin, còn ở bệnh nhân có chức năng tuyến yên suy giảm, hormon tăng trưởng tăng rất ít hoặc không tăng.

Arginin là một acid amin chủ yếu trong chu trình urê ở bệnh nhân bị thiếu hụt enzym N-acetylglutamat synthase (NAGS), carbamyl phosphat synthetase (CPS), ornithin transcarbamylase (OTC), argininosuccinat synthetase (ASS), hoặc argininosuccinat lyase (ASL).

Dùng arginin hydroclorid ở bệnh nhân có các rối loạn này làm hồi phục nồng độ arginin huyết, giúp ngăn chặn sự dị hóa protein. Truyền tĩnh mạch cho bệnh nhân bị thiếu hụt ASS hoặc ASL có tác dụng đẩy mạnh sự hợp nhất amoniac vào citrulin và argininosuccinat. Các sản phẩm trung gian này của chu trình urê ít độc và dễ bài tiết trong nước tiểu hơn amoniac và cung cấp một chuỗi các phản ứng hóa sinh để thải trừ chất thải nitơ.

Arginin làm tăng nồng độ glucose huyết. Tác dụng này có thể là trực tiếp. Sự phân hủy glycogen và sự tân tạo glucose cũng có thể thông qua arginin kích thích giải phóng glucagon.

Nồng độ gastrin trong huyết thanh tăng do arginin. Thuốc ức chế cạnh tranh sự tái hấp thu của ống thận và vì thế làm tăng sự bài tiết protein trong nước tiểu gồm albumin, chuỗi nhẹ immunoglobulin và beta₂ microglobulin.

Được động học

Hấp thu: Arginin hydroclorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. C_{max} đạt được sau khoảng 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối 70%. Sau khi truyền tĩnh mạch, C_{max} của arginin đạt được ở 20 - 30 phút sau khi bắt đầu truyền.

Phân bố: Arginin phân bố nhiều vào các mô.

Chuyển hóa: Arginin hydroclorid được kết hợp với nhiều quá trình phản ứng sinh hóa. Thuốc chuyển hóa mạnh ở gan, tạo thành ornithin và urê qua sự thủy phân nhóm guanidin dưới sự xúc tác của arginase.

Thải trừ: Arginin được lọc ở ống thận và được hấp thu lại gần như hoàn toàn ở ống thận.

Nửa đời thải trừ: 1,2 - 2 giờ.

Chỉ định

Đường tiêm truyền tĩnh mạch

Dùng làm thử nghiệm đánh giá dự trữ hormon tăng trưởng của tuyến yên ở người nghi ngờ hoặc đã biết bị thiếu hormon tăng trưởng trong các bệnh như suy toàn bộ tuyến yên, lùn do tuyến yên, adenom tuyến yên tế bào kỵ sắc, u sọ - hầu sau phẫu thuật, cắt bỏ tuyến yên, chấn thương tuyến yên, bệnh to đầu chi, bệnh khổng lồ và các vấn đề liên quan đến tăng trưởng và tầm vóc.

Đường uống

Điều trị tăng amoniac huyết bẩm sinh do rối loạn chu trình urê.

Hỗ trợ điều trị chứng khó tiêu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Quá liều arginin hydroclorid truyền tĩnh mạch ở trẻ em có thể dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa tăng clorid huyết, phù não và có thể gây tử vong. Đã có báo cáo về quá liều arginin hydroclorid tiêm tĩnh mạch ở trẻ em dẫn đến tử vong nên phải hết sức thận trọng khi sử dụng ở trẻ em.

Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản ứng phản vệ đã được báo cáo. Khi truyền arginin hydroclorid phải sẵn có các phương tiện cấp cứu. Nếu phản ứng phản vệ hoặc phản ứng quá mẫn nặng nào khác xảy ra, nên ngừng truyền ngay và xử trí phù hợp. Không dùng arginin hydroclorid đối với bệnh nhân có cơ địa dị ứng.

Các dung dịch tiêm truyền arginin hydroclorid được dùng theo đường tĩnh mạch.