

Thời kỳ cho con bú

Atapulgit thường được coi là an toàn.

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

Táo bón.

Ít gặp

Nhôm được hấp thu vào cơ thể, gây thiếu hụt phospho, khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao.

Liều lượng và cách dùng

Viên atapulgit và hỗn dịch atapulgit uống.

Liều thường dùng cho người lớn và thiếu niên:

Chống ỉa chảy: Uống 1,2 g đến 1,5 g mỗi lần đi phân lỏng; không vượt quá 9 g trong 24 giờ.

Liều thường dùng cho trẻ em:

Trẻ em dưới 6 tuổi: Không nên dùng trừ khi có chỉ dẫn của thầy thuốc.

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: Uống 600 - 750 mg sau mỗi lần đi phân lỏng, không vượt quá 6 g trong 24 giờ.

Atapulgit gói (3 g).

Người lớn: 2 - 3 gói mỗi ngày (thường vào trước bữa ăn).

Trẻ em trên 10 kg cân nặng: 2 gói mỗi ngày. Nên trộn khô thuốc với đường trước khi cho nước để có vị ngon.

Tương tác thuốc

Atapulgit gây cản trở hấp thu các thuốc khác. Nên uống cách nhau 2 - 3 giờ.

Quá liều và xử trí

Ngừng thuốc ngay và rửa dạ dày (nếu cấp). Chống táo bón.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ATAZANAVIR

Tên chung quốc tế: Atazanavir sulphat.

Mã ATC: J05AE08.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus, nhóm ức chế protease.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gói bột uống: 50 mg.

Viên nang: 150 mg, 200 mg, 300 mg.

Viên nén bao phim: Phối hợp 300 mg atazanavir và 150 mg cobicistat.

Dược lực học

Atazanavir ức chế sự nhân lên của virus HIV typ 1. Atazanavir là chất ức chế chọn lọc, cạnh tranh, có hồi phục của HIV protease, enzym đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp protein lõi và các enzym thiết yếu khác của virus. Atazanavir ức chế HIV protease khiến virus không thể trưởng thành, nhân lên và lan tới các tế bào khác. Thuốc cũng có hoạt tính trên các HIV-2 protease. Atazanavir được bào chế theo dạng đơn độc hoặc dạng kết hợp với liều thấp ritonavir (gọi là ritonavir - boosted atazanavir hay atazanavir/ritonavir) hoặc liều thấp cobicistat (gọi là cobicistat - boosted atazanavir hay atazanavir/cobicistat). Ritonavir và cobicistat ức chế chuyển hóa của atazanavir, làm tăng nồng độ atazanavir trong huyết tương và tăng sinh khả dụng.

Kháng thuốc: Kháng thuốc xảy ra rất nhanh khi thuốc ức chế HIV-protease được dùng đơn độc. Các chủng HIV-1 giảm nhạy cảm với atazanavir có thể xuất hiện ngay trong quá trình điều trị. Do đó, atazanavir cần được dùng kết hợp với các thuốc kháng virus khác. Kháng chéo giữa các thuốc cùng nhóm ức chế HIV-protease có thể xảy ra ở các mức độ khác nhau.

Dược động học

Dược động học của atazanavir thay đổi tùy theo chế phẩm sử dụng. **Hấp thu:** Atazanavir hấp thu nhanh qua đường uống. Nồng độ huyết tương đạt đỉnh sau 2 - 2,5 giờ khi dùng ở dạng atazanavir đơn độc, 2,7 - 3 giờ sau khi dùng atazanavir/ritonavir và khoảng 3,5 giờ sau khi dùng atazanavir/cobicistat.

Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của atazanavir và giúp các thông số dược động học của atazanavir ổn định hơn. Tùy thuộc vào chế phẩm atazanavir sử dụng, việc dùng thuốc cùng với bữa ăn có thể làm tăng 30 - 70% sinh khả dụng và 40 - 57% nồng độ đỉnh của thuốc trong máu.

Phân bố: Atazanavir liên kết với protein huyết tương ở mức cao (86%), với cả α -1-acid glycoprotein (89%) và albumin (86%). Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ huyết tương của thuốc.

Khi dùng đường uống, atazanavir phân bố với nồng độ thấp vào dịch não tủy, tinh dịch và máu cuống rốn. Khi phụ nữ mang thai dùng atazanavir/ritonavir, nồng độ atazanavir trong máu cuống rốn vào khoảng 12 - 19% nồng độ trong máu mẹ. Atazanavir phân bố vào sữa mẹ, nồng độ đạt khoảng 13% nồng độ trong huyết tương.

Chuyển hóa: Atazanavir chuyển hóa tại gan qua CYP3A4.

Thải trừ: Sau khi dùng atazanavir đơn độc, khoảng 79% liều dùng được thải qua phân và 13% thải qua nước tiểu ở dạng thuốc đã được chuyển hóa hoặc chưa chuyển hóa.

Ở trạng thái ổn định, nửa đời thải trừ trung bình của atazanavir đơn độc là 6,5 - 7,9 giờ, atazanavir/ritonavir là 8,6 - 18,1 giờ, atazanavir/cobicistat là khoảng 7,5 giờ. Nửa đời thải trừ của atazanavir đơn độc ở bệnh nhân suy gan trung bình tới nặng có thể kéo dài tới 12,1 giờ.

Chỉ định

Atazanavir được sử dụng với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị và dự phòng phơi nhiễm với HIV typ 1.

Atazanavir dạng kết hợp với ritonavir hoặc cobicistat có thể sử dụng cho bệnh nhân HIV chưa từng hoặc đã từng được điều trị bằng các thuốc kháng virus khác. Atazanavir/ritonavir có thể sử dụng ở người lớn và trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên. Atazanavir/cobicistat hiện chỉ có bằng chứng về hiệu quả và an toàn khi dùng trên người lớn.

Atazanavir đơn độc, không kết hợp với ritonavir hoặc cobicistat không phải là lựa chọn ưu tiên do hiệu lực kém hơn so với dạng kết hợp. Atazanavir đơn độc có thể sử dụng cho bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em trên 13 tuổi, không dung nạp atazanavir dạng kết hợp và chưa từng được điều trị HIV bằng các thuốc kháng virus khác. Atazanavir đơn độc không nên dùng ở bệnh nhân HIV đã từng thất bại với các phác đồ kháng virus khác.

Chống chỉ định

Tiền sử phản ứng quá mẫn với atazanavir (hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, nhiễm độc da).

Không dùng đồng thời atazanavir với các thuốc thải trừ phụ thuộc chủ yếu vào hoạt tính của cytochrom P450 isozym (CYP3A) hoặc uridine diphosphateglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) hoặc những thuốc mà nồng độ cao trong máu có thể gây ra các phản ứng nghiêm trọng đe dọa tính mạng như: Alfuzosin, cisaprid, ergot alkaloids, indinavir, irinotecan, lovastatin, simvastatin, midazolam đường uống, sildenafil trong điều trị tăng áp lực động mạch phổi, triazolam.

Không dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A như rifampin, có St. John.

Không dùng đồng thời atazanavir/cobicistat với colchicin,

dronedaron, lurasidon hoặc ranolazin do có thể làm giảm tác dụng kháng virus của thuốc.

Thận trọng

Atazanavir có thể kéo dài khoảng QT làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim, gây ra những bất thường trong dẫn truyền nhĩ thất, bao gồm kéo dài khoảng PR.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân có bất thường về nhịp tim (ví dụ: nghẽn nhĩ thất), cần theo dõi điện tâm đồ.

Thận trọng khi sử dụng atazanavir với các thuốc làm kéo dài khoảng PR như một số thuốc chẹn beta adrenergic, một số thuốc chẹn kênh calci, digoxin, verapamil, lopinavir/ritonavir.

Atazanavir/cobicistat làm giảm độ thanh thải creatinin mà không thực sự ảnh hưởng tới chức năng lọc của cầu thận, do đó cần phải thận trọng trước khi đánh giá chức năng thận của bệnh nhân hoặc hiệu chỉnh liều các thuốc khác dựa trên độ thanh thải creatinin.

Tình trạng giảm tiết acid dạ dày (ví dụ: sử dụng thuốc ức chế bơm proton) có thể làm giảm hấp thu atazanavir, làm giảm tác dụng của thuốc.

Nồng độ atazanavir có thể tăng trong 2 tháng đầu tiên sau khi sinh con, không cần thiết điều chỉnh liều cho phụ nữ sau sinh nhưng cần theo dõi các ADR của thuốc.

Thời kỳ mang thai

Một số nghiên cứu trên người và động vật cho thấy sử dụng atazanavir trong thời kỳ mang thai không làm tăng nguy cơ dị tật lớn ở thai nhi so với placebo. Atazanavir/ritonavir phối hợp với 2 thuốc điều trị HIV nhóm ức chế nucleoside reverse transcriptase (NRTIs) là phác đồ được ưu tiên sử dụng cho phụ nữ mang thai nhiễm HIV chưa từng điều trị bằng thuốc kháng virus trước đó. Atazanavir/cobicistat không phải là lựa chọn ưu tiên, chỉ nên sử dụng ở phụ nữ mang thai khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ; cũng không được sử dụng atazanavir/cobicistat ở phụ nữ mang thai đang dùng kèm thuốc kháng histamin H₂ và/hoặc tenofovir trong thai kỳ thứ hai và thứ ba. Không dùng atazanavir đơn độc (không có ritonavir hoặc cobicistat) cho phụ nữ mang thai hoặc trong giai đoạn hậu sản.

Atazanavir làm tăng bilirubin huyết ở thai nhi và trẻ sơ sinh, cần theo dõi chặt nồng độ bilirubin ở phụ nữ mang thai và trẻ trong những ngày đầu sau khi chào đời.

Cần hiệu chỉnh liều atazanavir khi sử dụng cho phụ nữ mang thai (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Thời kỳ cho con bú

Atazanavir phân bố vào sữa mẹ ở nồng độ thấp. Không có số liệu về phân bố trong sữa mẹ của ritonavir và cobicistat. Do nguy cơ xảy ra ADR trên trẻ sơ sinh và nguy cơ lây nhiễm HIV qua sữa mẹ, phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp

Phản ứng chung: mệt mỏi, chóng mặt, đau cơ, đau đầu, mất ngủ, triệu chứng thần kinh ngoại biên, sốt.

Da liễu: nổi ban.

Tiêu hóa: tăng enzym gan, tăng bilirubin không liên hợp, có thể kèm với vàng mắt, vàng da; đau bụng, tiêu chảy, nôn, buồn nôn.

Tim mạch: nghẽn tim độ 1 không triệu chứng, phù ngoại vi.

Chuyển hóa: tăng cholesterol huyết tương, tăng amylase, tăng creatine phosphokinase, rối loạn đường huyết.

Hô hấp: ho, đau hầu họng, khô khè, ngạt mũi, viêm mũi (thường gặp ở trẻ em).

Huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin.

Khác: trầm cảm.

Ít gặp

Viêm gan, nhiễm toan acid lactic.

Hiếm gặp

Sỏi thận, sỏi mật, nghẽn tim độ 2, kéo dài khoảng QT.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ban ngoài da thường xuất hiện trong vòng 8 tuần đầu điều trị và tự biến mất trong 1 đến 2 tuần.

Tăng bilirubin liên hợp và các rối loạn chức năng gan khác thường phục hồi sau khi ngừng điều trị.

Ở bệnh nhân có nguy cơ về rối loạn nhịp tim, cần điều trị các yếu tố nguy cơ trước khi bắt đầu sử dụng atazanavir, có thể theo dõi điện tâm đồ nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Atazanavir dùng đường uống, 1 lần/ngày cùng với thức ăn. Uống atazanavir ít nhất 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi dùng các chế phẩm làm thay đổi pH dạ dày như thuốc chứa dung dịch đệm, antacid. Uống atazanavir/ritonavir cùng lúc hoặc ít nhất 10 tiếng sau khi uống thuốc kháng histamin H₂; ít nhất 12 tiếng sau khi dùng thuốc ức chế bơm proton. Atazanavir không kết hợp với ritonavir nên được uống ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi uống kháng histamin H₂.

Luôn luôn kết hợp atazanavir với các thuốc kháng virus khác để tránh kháng thuốc.

Chế độ liều atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg uống 1 lần/ngày tương đương với chế độ liều atazanavir/cobicistat 300 mg/150 mg về các thông số dược động học nhưng không nên thay đổi cho nhau do ritonavir và cobicistat khác nhau về cách dùng, ADR, thận trọng và tương tác thuốc.

Liều lượng

Người lớn:

Điều trị HIV ở bệnh nhân chưa từng sử dụng thuốc kháng virus: atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg: 1 lần/ngày hoặc atazanavir/cobicistat 300 mg/150 mg: 1 lần/ngày hoặc atazanavir 400 mg: 1 lần/ngày.

Điều trị HIV ở bệnh nhân đã từng dùng thuốc kháng virus trước đó: atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg: 1 lần/ngày hoặc atazanavir/cobicistat 300 mg/150 mg: 1 lần/ngày. Không sử dụng atazanavir đơn độc.

Dự phòng sau phơi nhiễm với HIV: atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg: 1 lần/ngày kết hợp với các thuốc kháng virus khác. Liều trình dự phòng bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi có phơi nhiễm và kéo dài tới 4 tuần, nếu dung nạp được.

Phụ nữ mang thai: Ở thai kỳ thứ 2 và thứ 3, tăng liều lên atazanavir/ritonavir 400 mg/100 mg 1 lần/ngày.

Trẻ em: Chỉ dùng atazanavir kết hợp với ritonavir.

15 - 20 kg: 150 - 200 mg atazanavir kết hợp với 100 mg ritonavir, 1 lần/ngày.

20 - 40 kg: atazanavir/ritonavir 200 mg/100 mg: 1 lần/ngày.

Trên 40 kg: atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg: 1 lần/ngày. Ở trẻ em trên 35 kg, có thể cân nhắc dùng liều 300 mg để tránh thiếu liều, đặc biệt ở trẻ có dùng kết hợp tenofovir.

Trẻ em trên 13 tuổi, cân nặng dưới 40 kg có thể dùng chế độ liều như người lớn.

Tương tác thuốc

Atazanavir chuyển hóa chủ yếu tại gan qua cytochrom P450, isoenzym 3A4. Thuốc ức chế CYP3A4, CYP2C8, UGT1A1 và P-glycoprotein. Thuốc thường được dùng kèm với ritonavir và cobicistat là các chất ức chế mạnh CYP3A4 để tăng sinh khả dụng. Do đó, dùng thuốc đồng thời với các thuốc chuyển hóa qua các isoenzym trên, cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 sẽ làm thay đổi nồng độ atazanavir trong máu, làm tăng độc tính hoặc mất tác dụng của

thuốc, hoặc tăng độc tính của các thuốc dùng đồng thời. Tương tác thuốc của atazanavir/ritonavir và atazanavir/cobicistat có thể khác nhau. Luôn cần kiểm tra tương tác thuốc trước khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng bất cứ thuốc nào.

Thuốc phụ thuộc nhiều vào hoạt tính của các isoenzym nên không dùng chung atazanavir như thuốc loạn nhịp tim (amiodaron, quinidin, flecainid, propafenon), thuốc loạn thần (quetiapin, pimozid), dẫn chất ergot (ergometrin, ergotamin), statin (simvastatin, lovastatin), kháng alpha 1 adrenergic (alfuzosin), thuốc an thần (triazolam, midazolam đường uống), sildenafil (liều điều trị tăng áp phổi), fluticason và salmeterol đường hít.

Thuốc làm giảm nồng độ của atazanavir như thuốc ức chế bơm proton (do hấp thu của atazanavir phụ thuộc pH), efavirenz và nevirapin, thuốc cảm ứng isoenzym CYP3A4 (rifampicin, cò St. John) không nên dùng cùng với atazanavir do làm giảm tác dụng của thuốc, tăng nguy cơ kháng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Ít có dữ liệu về quá liều atazanavir cấp tính. Liều đơn lên tới 1 200 mg đã được sử dụng trên tình nguyện viên khỏe mạnh mà không có ADR đáng kể nào. Liều cao atazanavir có thể gây vàng da do tăng bilirubin không liên hợp hoặc có thể gây kéo dài khoảng PR trên điện tâm đồ.

Xử trí: Không có thuốc giải độc chọn lọc với atazanavir, cần nhắc điều trị hỗ trợ, kết hợp với theo dõi dấu hiệu sinh tồn, thể trạng người bệnh và điện tâm đồ. Nếu cần, có thể dùng biện pháp gây nôn hoặc rửa dạ dày để loại bỏ atazanavir chưa được hấp thu. Do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương và được chuyển hóa chủ yếu tại gan, lọc máu không có hiệu quả để loại bỏ thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ATENOLOL

Tên chung quốc tế: Atenolol.

Mã ATC: C07AB03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể giao cảm chọn lọc beta₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 5 mg/10 ml.

Dạng phối hợp: Viên nén 50 mg atenolol và 12,5 mg clorthalidon; 50 mg atenolol và 25 mg clorthalidon; 100 mg atenolol và 25 mg clorthalidon; 50 mg atenolol và 5 mg amlodipin.

Được lực học

Atenolol là thuốc chẹn chọn lọc thụ thể beta₁-adrenergic, không có hoạt tính giao cảm nội tại và đặc tính ổn định màng tế bào. Cũng như các thuốc phong bế chọn lọc thụ thể beta₁-adrenergic khác, liều thấp atenolol có tác dụng ức chế chọn lọc thụ thể beta₁-adrenergic trên tim mà ít tác dụng trên mạch và cơ trơn khí quản. Ở liều cao hơn (trên 100 mg/ngày), tác dụng chọn lọc này của atenolol sẽ giảm và thuốc sẽ phong bế cạnh tranh trên cả 2 thụ thể beta₁ và beta₂.

Bằng cách ức chế chọn lọc thụ thể beta₁ trên tim, atenolol làm giảm cả tính điều nhịp lẫn tính co bóp của tế bào cơ tim. Tác dụng làm giảm tính điều nhịp ở nút xoang sẽ làm chậm nhịp xoang và tăng thời gian hồi phục. Liều cao, atenolol có thể gây ngừng xoang, đặc biệt trên những bệnh nhân có bệnh lý về nút xoang (như hội chứng nút xoang yếu). Atenolol cũng làm giảm dẫn truyền nút nhĩ thất. Với các tác dụng trên, thuốc làm giảm cung lượng tim và giảm tiêu thụ oxy cơ tim.

Được động học

Atenolol hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn. Thuốc ít chuyển hóa bước một qua gan. Sinh khả dụng đường uống khoảng 50%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng từ 2 - 4 giờ sau khi uống và trong vòng 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch.

Atenolol tan chủ yếu trong nước, rất ít qua hàng rào máu - não nên ít gây rối loạn giấc ngủ hơn các thuốc chẹn beta tan trong lipid khác. Thể tích phân bố là 0,7 lít/kg. Xấp xỉ 6 - 16% atenolol liên kết với protein huyết tương.

Atenolol chỉ được chuyển hóa một lượng nhỏ ở gan; dưới 10% liều dùng được bài tiết là chất chuyển hóa. Khoảng 40 - 50% liều dùng được bài tiết qua thận dưới dạng không thay đổi. Nửa đời thải trừ của thuốc từ 6 - 7 giờ đối với người lớn có chức năng thận bình thường, có thể tới 16 - 27 giờ ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 - 35 ml/phút/1,73m² và tới hơn 27 giờ ở bệnh nhân có suy thận tiến triển. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương không thay đổi trên bệnh nhân có suy giảm chức năng gan. Nửa đời của thuốc ở trẻ em ngắn hơn (khoảng 4,6 giờ) và người cao tuổi có nửa đời của thuốc dài hơn. Thuốc có thể được loại trừ ra khỏi máu bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực ổn định.

Nhồi máu cơ tim: Quản lý giai đoạn cấp và dự phòng dài hạn.

Loạn nhịp tim.

Chống chỉ định

Chậm nhịp xoang, block nhĩ - thất độ II và độ III.

Sốc tim, suy tim mất bù trừ.

Bệnh u tế bào ưa crôm không được điều trị.

Hen phế quản nặng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng, hạ huyết áp, nhịp tim chậm đáng kể (< 50 nhịp/phút trước khởi đầu điều trị), toan chuyển hóa, đau thắt ngực Prinzmetal, bệnh mạch máu ngoại biên nặng, hội chứng suy nút xoang.

Sử dụng đồng thời với thuốc chẹn kênh calci đường tĩnh mạch (verapamil hoặc diltiazem) (ngoại trừ ở đơn vị hồi sức tích cực).

Phù phổi.

Thời kỳ mang thai.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Suy tim: Atenolol chống chỉ định đối với các trường hợp suy tim mất bù, song có thể dùng một cách thận trọng đối với suy tim còn bù.

Các thuốc chẹn beta có thể ức chế sự giãn cơ trơn khi quản gây ra bởi các catecholamin nội sinh, vì thế không được dùng trong hen phế quản hay bệnh phổi tắc nghẽn. Tuy nhiên, do chẹn chọn lọc trên beta₁, nên atenolol được dùng thận trọng với những bệnh nhân có thắt khí phế quản không đáp ứng hoặc không dung nạp với thuốc hạ huyết áp khác.

Atenolol có thể làm tăng số lượng cơn và kéo dài cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân đau thắt ngực Prinzmetal do tác dụng co động mạch vành qua trung gian receptor α-adrenergic. Atenolol là một thuốc chẹn beta₁ chọn lọc, vì vậy có thể cân nhắc sử dụng mặc dù vẫn cần hết sức thận trọng.

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng thêm triệu chứng đau thắt ngực, thúc đẩy nhồi máu cơ tim và loạn nhịp thất trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành hoặc làm nặng thêm hội chứng tuyến giáp trên những bệnh nhân nhiễm độc giáp. Vì vậy, khi đang dùng atenolol, không được ngừng thuốc đột ngột.

Những bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ với một số dị nguyên có thể tăng nguy cơ bị dị ứng với các dị nguyên này trong khi sử dụng các thuốc chẹn beta. Hơn nữa, sử dụng thuốc chẹn beta