

phần quan trọng trong hoạt động chống lại tế bào mô của BCG. Thông thường các triệu chứng này sẽ hết trong vòng 2 ngày sau khi bơm thuốc và không phải điều trị gì thêm.

Trong quá trình điều trị kéo dài, những phản ứng kể trên có thể xuất hiện nhiều hơn và kéo dài hơn.

Tình trạng khó chịu, sốt nhẹ hoặc có triệu chứng giống cúm có thể xuất hiện trong vòng 4 tiếng sau điều trị và kéo dài 24 - 48 giờ.

Hiếm gặp

Toàn thân: lở rò, sốc phản vệ.

Sốt cao trên 39°C. Rất khó xác định sốt này do hiệu quả điều trị của BCG hay do nhiễm trùng BCG.

Rất hiếm gặp

Toàn thân: Nhiễm BCG lan tỏa.

Co thắt bàng quang, viêm màng tinh hoàn.

Đôi khi có phản ứng mẫn cảm như phát ban, đau khớp, viêm màng bồ đào, viêm màng tiếp hợp, viêm móng mắt, viêm giác mạc. Cũng giống như tiêm phòng lao, rất hiếm xảy ra nhiễm BCG lan tỏa có khả năng gây tử vong.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có lở rò, vị trí dẫn lưu phải được giữ sạch và để tồn thương tự liền không cần điều trị.

Phải có sẵn adrenalin để dùng ngay khi có sốc phản vệ.

Xử trí ADR do nhỏ giọt BCG vào bàng quang: Các ADR này phụ thuộc vào độc tính của chúng, phản ứng dị ứng hoặc nhiễm khuẩn trong bệnh viện. Nhỏ giọt BCG vào bàng quang gây một đáp ứng viêm trong bàng quang và thường có sốt, đái ra máu, đái nhiều lần hoặc đái khó. Các phản ứng này có thể chứng tỏ là BCG có đáp ứng mong muốn. Các triệu chứng này thường hết trong vòng 48 giờ, có thể dùng thuốc giảm đau, thuốc chống co thắt. Cần phải theo dõi chặt chẽ tình trạng bộ máy tiết niệu. Phải hoãn truyền BCG đến khi các triệu chứng hết, nếu không hết, phải thăm khám kiểm tra kỹ lại. Nếu các triệu chứng kích thích bàng quang kéo dài trong vòng 48 giờ: Điều trị triệu chứng. Nếu triệu chứng kích thích bàng quang kéo dài trên hoặc bằng 48 giờ, phải ngừng điều trị BCG và bắt đầu điều trị bằng quinolon. Nếu không khỏi hoàn toàn sau 10 ngày điều trị bằng quinolon, cho isoniazid (INH) trong 3 tháng. Trong trường hợp đã dùng thuốc chống lao, phải vĩnh viễn ngừng BCG.

Nếu bị viêm tuyến tiền liệt u hạt có triệu chứng, viêm tinh hoàn - mào tinh hoàn, tắc niệu quản hoặc áp xe thận, phải ngừng điều trị bằng BCG. Điều trị isoniazid và rifampicin từ 3 - 6 tháng tùy theo mức độ nặng. Trong trường hợp dùng thuốc chống lao, phải ngừng vĩnh viễn BCG.

Sốt trên 38,5 °C trong thời gian dưới 48 giờ, điều trị triệu chứng bằng paracetamol.

Phát ban, đau khớp hoặc viêm khớp phản ứng hoặc hội chứng Reiter, cho thuốc kháng histamin hoặc thuốc chống viêm không steroid. Nếu không có đáp ứng, điều trị isoniazid trong 3 tháng. Khi đã dùng thuốc chống lao, phải ngừng vĩnh viễn BCG.

Phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa) không có dấu hiệu của sốc nhiễm khuẩn, phải ngừng vĩnh viễn điều trị bằng BCG. Tham vấn bác sĩ chuyên khoa lây. Cho điều trị chống lao kết hợp 3 thuốc trong 6 tháng.

Phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa) kèm theo dấu hiệu của sốc nhiễm khuẩn, phải ngừng vĩnh viễn điều trị bằng BCG. Cho cấp cứu kết hợp 3 loại thuốc chống lao cùng liệu pháp corticoid liều cao và tác dụng ngắn. Tham vấn bác sĩ chuyên khoa lây.

Chú ý: Các chủng BCG (kể cả chủng Connaugh) đều nhạy cảm với tất cả các thuốc chống lao hiện nay trừ pyrazinamid. Trong trường hợp cần phải kết hợp 3 thuốc, kết hợp thường được khuyến cáo là isoniazid, rifampicin và ethambutol.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

Liệu pháp miễn dịch: Trước khi dùng, cần tham khảo kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất và tuân thủ nghiêm ngặt hướng dẫn. Một số phác đồ điều trị đã được dùng, phác đồ điển hình gồm có nhỏ giọt vào bàng quang mỗi tuần 1 lần hỗn dịch chứa từ 1 đến 16×10^8 CFU BCG trong khoảng 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% vô trùng và không có chất bảo quản, trong 6 tuần liên tiếp. Phác đồ điều trị duy trì cũng thay đổi nhiều từ liều đơn hoặc liệu trình ngắn (1 lần/tuần trong 3 tuần) trong khoảng thời gian từ 3 - 6 tháng cho tới nhỏ giọt 1 lần/tháng. Thời gian gợi ý điều trị duy trì cũng thay đổi từ 6 tháng đến 3 năm. Một phác đồ khác khuyến cáo với chế phẩm Im.BCG là bơm liên tục 3 tuần tại các tháng thứ 3, 6, 12, 18, 30 và 36 kể từ lần bơm đầu tiên.

Dung dịch nhỏ giọt phải giữ trong bàng quang trong 2 giờ nếu có thể và khi đi tiểu phải ngồi vì lý do an toàn.

Trường hợp chỉ định điều trị theo phương pháp rạch xước da với chế phẩm Im.BCG: Mỗi lần 1 ống, hoàn nguyên 0,5 ml dung dịch nước muối sinh lý và dùng hết trong một lần.

Trẻ em: Không có thông tin về an toàn và hiệu quả trong việc sử dụng chế phẩm này cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Thuốc ức chế miễn dịch: Người đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ: corticotropin, corticosteroid, thuốc alkyl hóa, thuốc chống chuyển hóa, liệu pháp tia xạ) có thể bị giảm đáp ứng với vắc xin BCG và tăng sự nhân lên của BCG. Tiêm phòng BCG phải hoãn lại cho tới khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.

Thuốc chống lao: Một số thuốc chống lao (thí dụ isoniazid, rifampicin, streptomycin) ức chế sự nhân lên của BCG, do đó khi phải dùng thuốc chống lao cần dừng vĩnh viễn chế phẩm BCG.

BCG nhạy cảm với nhiều thuốc kháng sinh, liệu pháp kháng sinh có thể làm giảm hiệu quả của BCG.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều BCG và nghi có thể phát triển nhiễm khuẩn BCG toàn thân, phải bắt đầu dùng isoniazid hoặc các thuốc chống lao thích hợp khác. Nếu điều trị ngay quá liều cấp BCG bằng liệu pháp chống lao, thì thường các biến chứng sẽ không xảy ra. Nếu không được điều trị ngay thì liệu pháp thuốc chống lao có thể vẫn có kết quả nhưng có thể xảy ra các biến chứng như viêm hạch tại chỗ, lupus thông thường, áp xe lạnh dưới da và tổn thương mắt.

Cập nhật lần cuối: 2018.

BECLOMETASON

Tên chung quốc tế: Beclomethasone.

Mã ATC: A07EA07, D07AC15, R01AD01, R03BA01.

Loại thuốc: Corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Beclometason dùng ở dạng beclometason dipropionat. Hàm lượng và liều lượng tính theo beclometason base.

Phun hít định liều: 50 microgam, 100 microgam hoặc 200 microgam/liều; 250 microgam/liều hoặc 400 microgam/liều. Lọ chứa 200 liều.

Ống xịt: 40 liều, 120 liều, 200 liều.

Nang chứa bột hít: 100 microgam, 200 microgam hoặc 400 microgam/1 nang.

Hỗn dịch phun mù (dùng cho trẻ em): 50 microgam/ml, ống 10 ml.

Hỗn dịch nước xịt mũi (chỉ dùng điều trị viêm mũi dị ứng): 50 microgam/liều, ống 200 liều.

Thuốc mỡ hoặc kem dùng ngoài da: 0,025%.
Viên nén: 5 mg.

Dược lực học

Beclometason dipropionat là một halogencorticoid có tác dụng glucocorticoid mạnh và tác dụng mineralocorticoid yếu. Khi uống, beclometason có tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 6 - 7 lần. Dùng tại chỗ, beclomethason dipropionat có tác dụng chống viêm. Tác dụng chống viêm tại chỗ mạnh hơn hydrocortison 5 000 lần, mạnh hơn dexamethason 500 lần và hơn triamcinolon hoặc fluocinolon acetonid khoảng 5 lần.

Cơ chế tác dụng chính xác của các corticoid chưa rõ ràng, tác dụng chống viêm có thể liên quan đến khả năng làm giảm số lượng các tế bào hiệu ứng (bạch cầu ưa base và tế bào mast), giảm số lượng bạch cầu ưa eosin ở biểu mô thành mạch, giảm nhạy cảm của thần kinh cảm giác với kích thích cơ học, giảm dẫn truyền cholinergic, giảm hoạt tính của nguyên bào sợi. Các cơ chế khác có thể liên quan đến tác dụng chống viêm bao gồm: Ức chế giãn mạch và tăng tính thấm mao mạch, ổn định màng lysosom và ngăn ngừa giải phóng các enzym thủy phân protein. Beclometason dipropionat không gây tác dụng ức chế thượng thận, hoặc ảnh hưởng đến nồng độ cortisol huyết tương khi dùng qua đường xịt mũi với liều điều trị (400 microgam). Tác dụng ức chế tuyến thượng thận xảy ra sau 1 liều 4 000 microgam đường tiêm bắp. Đã có một số báo cáo về nguy cơ ức chế thượng thận ở bệnh nhân dùng liều 1 600 microgam/ngày đường hít trong 1 tháng. Nguy cơ ức chế thượng thận khi sử dụng liều hít 1 500 microgam/ngày trong thời gian dài khá thấp.

Dược động học

Beclometason ở dạng khí dung hoặc ở dạng bột rất mịn trộn với lactose, khi hít thuốc sẽ vào đường hô hấp, khoảng 25% đến 60% liều hít tới đường hô hấp dưới để tác dụng ở phế quản và các tiểu phế quản. Một phần của liều thuốc thường bị nuốt. Khi dùng xịt qua đường mũi, 41 - 43% lượng thuốc sẽ đọng lại tại vùng mũi hầu, trong đó 4% sẽ phát huy tác dụng tại hốc xoang mũi, một phần thuốc còn lại sẽ được hấp thu qua niêm mạc mũi vào tuần hoàn chung. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của beclometason dipropionat khoảng 87%. Lượng beclometason dipropionat hấp thu vào máu từ đường hô hấp sẽ bị chuyển hóa dưới tác dụng của enzym hydroxylase thành beclomethason monopropionat (còn một phần hoạt tính chống viêm) và beclometason với gốc alcol tự do mất hoàn toàn hoạt tính. Thuốc và các chất chuyển hóa không bị tích lũy ở các mô. Chỉ một phần rất nhỏ liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, phần còn lại được đào thải qua phân dưới dạng dẫn chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của chất mẹ trong huyết tương khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Các dạng hít đường miệng được chỉ định trong dự phòng hen dai dẳng từ nhẹ đến trung bình và nặng:

Hen mức độ nhẹ: Sử dụng phối hợp với thuốc cường beta₂ tác dụng ngắn (SABA) theo nhu cầu trên cả người lớn và trẻ em.

Hen mức độ trung bình: Sử dụng mức liều trung bình corticoid đường hít với người lớn, trẻ vị thành niên và trẻ em dưới 4 tuổi; có thể cân nhắc phối hợp thêm với thuốc cường beta₂ tác dụng dài (LABA), thuốc ức chế leucotrien hoặc theophyllin ở trẻ em từ 5 - 11 tuổi.

Hen mức độ nặng: Sử dụng mức liều corticoid trung bình - cao phối hợp với LABA được ưu tiên ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi; trẻ em dưới 5 tuổi có thể sử dụng mức liều corticoid trung bình - cao phối hợp với LABA hoặc montelukast.

Hen khó kiểm soát (2 - 3 đợt cấp/năm cần sử dụng corticoid đường uống): Beclometason dipropionat dạng hít sử dụng phối hợp với corticoid toàn thân khi hen được kiểm soát nhằm giảm dần liều

hoặc dùng corticoid toàn thân.

Dự phòng và điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi vận mạch, phòng tái phát polyp mũi sau cắt bỏ bằng phẫu thuật cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

Dạng kem hoặc mỡ bôi: Điều trị các bệnh lý viêm da nghiêm trọng không đáp ứng với các dạng corticoid ngoài da hiệu lực yếu hơn (eczema, vẩy nến).

Đường uống được chỉ định phối hợp với aminosalicylat trong điều trị viêm loét đại tràng mức độ nhẹ - trung bình ở người lớn.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với beclometason dipropionat. Không dùng để cắt cơn hen cấp hoặc điều trị trạng thái hen.

Thận trọng

Khi chuyển đổi từ corticoid đường toàn thân sang beclometason dạng hít, cần giảm liều corticoid toàn thân dần dần sau khi sử dụng thời gian dài do nguy cơ ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận hoặc cơn hen kịch phát có thể xảy ra, có thể có nguy cơ tử vong nếu ngừng corticoid toàn thân quá nhanh.

Tuy nguy cơ xuất hiện các biểu hiện và triệu chứng của hội chứng Cushing (như tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn phân bố lipid ở mặt, lưng, bụng, căng tay, tổn thương dạng trứng cá, đục thủy tinh thể...) rất hiếm gặp khi dùng beclometason dạng khí dung, phun hít hay xịt mũi, cần lưu ý khả năng xuất hiện hội chứng này ở một số bệnh nhân nhạy cảm với beclometason hoặc khi dùng liều cao.

Sử dụng beclometason dipropionat dạng hít có thể gặp bội nhiễm (đặc biệt là nấm *Candida* hoặc *Aspergillus*) vùng hầu - họng. Người bệnh sử dụng beclometason dạng hít được khuyến cáo súc miệng và họng với nước sau mỗi lần sử dụng thuốc để giảm thiểu nguy cơ bội nhiễm nấm hoặc vi khuẩn.

Rối loạn giọng nói, khản tiếng có thể xảy ra ở bệnh nhân sử dụng beclometason dipropionat dạng hít, đặc biệt ở một số bệnh nhân rối loạn giọng nói xuất hiện đồng thời với nhiễm *Candida* hầu - họng. Cần thận trọng đặc biệt đối với người lao phổi tiến triển hoặc tiềm ẩn, bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm hoặc nhiễm ký sinh trùng không được kiểm soát thích đáng bằng thuốc điều trị đặc hiệu do khả năng ức chế miễn dịch của beclometason dipropionat, mặc dù tác dụng này yếu hơn khi dùng dạng khí dung, xông hít hay xịt mũi.

Người bệnh phải dùng thuốc đều đặn hằng ngày, ngay cả khi họ không thấy biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Phải gặp thầy thuốc nếu bệnh diễn biến xấu, vì khi đó dù dùng beclometason cũng không thể trì hoãn việc dùng một phương pháp điều trị khác nữa.

Với trường hợp hen nặng: Cần theo dõi và đánh giá đều đặn. Khi các thuốc giãn phế quản kém tác dụng, cần xét đến tăng cường điều trị bằng thuốc chống viêm (tăng liều hít hoặc dùng một đợt điều trị bằng corticoid uống).

Không ngừng thuốc đột ngột. Tác dụng đầy đủ của thuốc không thể xuất hiện ngay, mà sẽ tăng dần, thường sau 10 - 14 ngày dùng đều đặn đúng liều thuốc mới đạt được tác dụng tối đa.

Với dạng thuốc bôi ngoài da, cần tránh không bôi trên diện rộng, trên vùng da có tổn thương để ngăn ngừa khả năng tăng hấp thu vào tuần hoàn chung, làm xuất hiện các ADR toàn thân của beclometason dipropionat.

Hiệu quả và độ an toàn của beclometason dạng bột hít hoặc xịt mũi chưa được đánh giá ở trẻ em dưới 5 tuổi, vì vậy nên thận trọng khi dùng hai dạng này cho lứa tuổi trên.

Sử dụng thận trọng beclometason dipropionat trên người bệnh cao tuổi do đối tượng người bệnh này chưa được nghiên cứu nhiều và có thể đáp ứng với thuốc khác với những bệnh nhân trẻ tuổi. Do có

nguy cơ suy giảm chức năng gan, thận, tim mạch và có bệnh mắc kèm cũng như thuốc dùng đồng thời khác, nhà sản xuất khuyến cáo khởi đầu điều trị với liều thấp nhất có thể trên những bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng đầy đủ về an toàn cho người mang thai. Ở động vật mang thai, dùng beclometason đường toàn thân ở liều tương đối cao có thể gây khiếm khuyết cho thai và chậm phát triển. Ở người, nguy cơ này rất ít xảy ra, vì beclometason dùng đường hít, do đó tránh tiếp xúc với hàm lượng cao như khi dùng beclometason đường toàn thân. Chưa có nghiên cứu đầy đủ về ảnh hưởng của beclometason trên thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Việc dùng beclometason cho phụ nữ mang thai cần được cân nhắc kỹ dựa trên lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về khả năng bài tiết vào sữa khi người mẹ được điều trị bằng beclometason đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Đã có báo cáo về khả năng bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp của một corticosteroid khác (prednison). Vì vậy, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho mẹ và con khi dùng beclometason cho người đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong điều trị hen:

Thường gặp

Nhiễm nấm *Candida* hầu họng, kích ứng vùng họng, ho.

Ít gặp

Mẩn ngứa, đỏ da, mày đay.

Hiếm gặp

Toàn thân: các phản ứng dị ứng, phản vệ, phù vùng mắt.

Hô hấp: co thắt phế quản, bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin.

Rối loạn thần kinh: kích thích thần kinh vận động, khó ngủ, lo lắng, hồi hộp, hưng hăng, thay đổi hành vi (chủ yếu gặp ở trẻ em).

Trong điều trị viêm mũi dị ứng: nhiễm nấm *Candida*, kích ứng vùng mũi, tạo lỗ thông qua vách ngăn mũi, đục thủy tinh thể, glcôcôm.

Trong điều trị chung: ức chế miễn dịch, suy thượng thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh và điều trị co thắt phế quản: Sử dụng các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh đường xông hít như salbutamol hay terbutalin.

Phòng nhiễm nấm *Candida albicans* hoặc *Aspergillus niger*: Súc miệng kỹ bằng nước sau khi hít hay xịt thuốc. Có thể điều trị tại chỗ bằng thuốc chống nấm song song với beclometason. Khi khàn tiếng hoặc bị kích ứng ở họng cũng súc miệng bằng nước.

Điều trị các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng bằng thuốc kháng histamin hoặc bằng các thuốc tác dụng tại chỗ, kể cả thuốc steroid hoặc phối hợp cả hai loại thuốc.

Khi chuyển dùng corticoid đường uống sang dùng corticoid đường hít, cần chú ý: Sau một tuần lễ có thể bắt đầu giảm liều uống. Mức giảm và tần suất giảm liều tương ứng với liều duy trì của thuốc uống đang dùng. Người bệnh đang dùng liều duy trì một ngày prednisolon (hoặc lượng tác dụng tương đương của chất tương tự) là 10 mg, cứ mỗi tuần giảm liều uống 1 mg. Nếu liều duy trì hàng ngày lớn hơn 10 mg, hàng tuần giảm liều hơn 1 mg. Người đã ngừng sử dụng corticoid uống mà chức năng thượng thận của họ đã từng bị suy giảm, thì phải có một phiếu nêu rõ họ có thể cần dùng steroid bổ sung trong các thời kỳ bệnh (như hen tiên lượng xấu, nhiễm khuẩn hô hấp, chấn thương...). Đã có trường hợp người hen từ vong do suy thượng thận trong và sau khi chuyển dùng corticoid đường uống sang dùng beclometason đường hít.

Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn của beclometason dipropionat để điều trị hen và viêm mũi là 50 microgam hoặc bội số của 50 microgam.

Không cần điều chỉnh liều đối với người cao tuổi, người có bệnh gan, có bệnh thận.

Dự phòng cơn hen trong hen phế quản:

Do sinh khả dụng tương đối ở phổi khác nhau, liều 100 microgam dạng bột hít tương đương về tác dụng với liều 50 microgam dạng phun hít.

Dạng phun hít:

Người lớn: Liều thường dùng một ngày 400 microgam chia ra 2 - 4 lần để điều trị duy trì. Nếu cần, bắt đầu liều 600 - 800 microgam/ngày sau đó điều chỉnh liều dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Trường hợp hen nặng hoặc cho những người bệnh chỉ đáp ứng một phần khi dùng liều chuẩn, dùng liều cao 1 mg/ngày (250 microgam x 4 lần hoặc 500 microgam x 2 lần/ngày) hoặc khi cần, có thể tăng lên tới 1,5 - 2 mg/ngày (500 microgam x 3 hoặc 4 lần/ngày). Liều tối đa không quá 2 mg/ngày.

Trẻ em:

2 - dưới 12 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày.

12 - 18 tuổi: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, khi cần có thể tăng liều đến 1 mg/lần, 2 lần/ngày.

Dạng bột hít:

Người lớn: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, có thể tăng tới 800 microgam/lần, 2 lần/ngày khi cần. Trẻ em lớn hơn 5 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày hoặc 200 microgam/lần.

Thường sẽ có tiến triển tốt về chức năng phổi sau từ 1 đến 4 tuần điều trị. Trường hợp kết quả kém hoặc hen nặng lên: Cần tăng liều beclometason, nếu cần, bổ sung corticosteroid đường uống. Nếu có nhiễm khuẩn thì phối hợp điều trị kháng sinh và dùng thuốc kích thích beta₂.

Điều trị viêm mũi dị ứng

Liều dùng phụ thuộc vào chế phẩm sử dụng. Liều thông thường cho người lớn và trẻ em > 6 tuổi: 50 - 100 microgam (thường là 1 nhát xịt) vào mỗi bên mũi, ngày 2 lần. Có thể tăng đến tối đa 400 microgam/ngày chia nhiều lần.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì chưa đủ các dữ liệu đảm bảo hiệu quả và độ an toàn.

Sau một vài ngày điều trị sẽ có tiến triển tốt. Tuy nhiên, nếu triệu chứng không được cải thiện sau 3 tuần thì nên ngừng điều trị.

Điều trị các triệu chứng có liên quan đến polyp mũi phải mất vài tuần hoặc hơn mới có thể đánh giá đầy đủ kết quả điều trị.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticosteroid:

Dùng dạng thuốc mỡ hoặc kem 0,025% bôi ngoài.

Điều trị viêm loét đại tràng mức độ nhẹ - trung bình ở người lớn:

Liều 5 mg/ngày uống buổi sáng, thời gian sử dụng tối đa 5 tuần.

Chú ý:

Việc đưa thuốc vào tới tiểu phế quản là có tính chất quyết định đến tác dụng điều trị nên đã có một số thiết bị khác nhau được sử dụng. Dạng bình áp lực phun hít định liều (pressurized aerosol inhaler) vẫn là dạng thuận tiện nhất. Người bệnh dùng dạng này không đạt yêu cầu thì có thể dùng phễu người (spacer device). Hít dạng bột từ các nang, dùng hệ thống quay hít (Rotohaler) đặc biệt có lợi cho trẻ em và người cao tuổi.

Đối với thuốc dạng bình phun hít định liều (aerosol inhaler): Lắc mạnh trước khi dùng; ngay sau khi bơm luồng hơi thuốc tới họng, thì động tác hít vào phải đồng bộ, khớp nhau.

Đối với các nang thuốc (blister): Chọc thủng nang bằng chiếc kim kèm theo (integral needle) cho bột thuốc lên đĩa hít (diskhaler) để người bệnh hít. Với các nang (capsule): Bộ phận quay hít

(rota- haler inhaler) tách nang cứng thành các nửa phần, quay, giải phóng ra thuốc, để người bệnh hít.

Với các dung dịch để phun sương: Dùng máy thở hoặc máy phun sương. Có thể pha loãng thuốc với cùng thể tích dung dịch muối sinh lý vô khuẩn. Dạng thuốc này phù hợp với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ. Máy đo lưu lượng đỉnh thở ra (PEF- meter) giúp bệnh nhân có thể tự xác định được giá trị PEF hàng ngày. Liều dùng của beclometason và các thuốc giãn cơ trơn phế quản cần được điều chỉnh cho phù hợp với giá trị PEF đo được.

Tương tác thuốc

Beclometason chuyển hóa nhanh không qua CYP450 nên ít phụ thuộc vào hoạt tính của CYP3A như các corticoid khác. Tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng bị ảnh hưởng bởi các thuốc ức chế CYP3A mạnh như ritonavir đến chuyển hóa của beclometason dipropionat đường uống.

Beclometason dipropionat đường hít, nhỏ/xịt mũi và ngoài da rất ít có nguy cơ tương tác.

Quá liều và xử trí

Cấp tính: Hít thuốc với liều vượt quá liều qui định có thể làm suy giảm nhất thời chức năng tuyến thượng thận. Tuy nhiên, không cần thiết phải sử dụng các biện pháp cấp cứu. Ở những người bệnh này, dùng beclometason hít vẫn phải tiếp tục với liều đủ để kiểm soát được hen. Chức năng thượng thận sẽ hồi phục trong vài ngày và có thể kiểm tra bằng cách đo cortisol huyết tương.

Mạn tính: Ở người bệnh dùng gấp đôi liều tối đa qui định beclometason hít, có sự giảm hàm lượng cortisol huyết tương. Khi dùng beclometason với liều rất cao hàng tuần hoặc hàng tháng, tuyến thượng thận có thể bị teo ở một mức độ nào đó, kèm theo suy giảm chức năng dưới đồi - tuyến yên - thượng thận. Người bệnh phải được điều trị coi như bị phụ thuộc steroid và chuyển sang dùng liều duy trì thích hợp bằng một steroid dùng đường toàn thân, thí dụ prednisolon. Sau khi thể trạng người bệnh đã ổn định, có thể chuyển lại dùng beclometason hít.

Cập nhật lần cuối: 2017.

BEDAQUILIN

Tên chung quốc tế: Bedaquiline.

Mã ATC: J04AK05.

Loại thuốc: Thuốc chống lao, thuốc kháng Mycobacteria nhóm diarylquinolin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 20 mg, 100 mg.

Dược lực học

Bedaquilin là một thuốc kháng Mycobacteria nhóm diarylquinolin có tác dụng *in vitro* đối với *M. tuberculosis* bao gồm các chủng nhạy cảm và chủng đa kháng thuốc với isoniazid, rifampicin, ethambutol, ethionamid, pyrazinamid, streptomycin và/hoặc ofloxacin. MIC của bedaquilin đối với các chủng *M. tuberculosis* đa kháng thuốc phân lập từ lâm sàng 0,003 - 0,25 microgam/ml. Bedaquilin còn có tác dụng *in vitro* đối với một số Mycobacteria khác (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. ulcerans*).

Cơ chế tác dụng: Bedaquilin ức chế enzym ATP synthase là một enzym cần thiết để sinh năng lượng của vi khuẩn *M. tuberculosis*.

Kháng thuốc: *M. tuberculosis* giảm nhạy cảm hoặc kháng bedaquilin *in vitro* và các chủng điều trị lâm sàng. Cơ chế kháng thuốc chính của Mycobacteria là gây đột biến gen đích *atpE* đối với bedaquilin. Tuy nhiên không phải tất cả các chủng có MIC cao

đều có đột biến gen *atpE*, do đó còn có cơ chế kháng thuốc khác như đột biến gen *Rv0678* quy định biểu hiện bơm đẩy MmpS5-MmpL5 efflux pump của vi khuẩn.

Dược động học

Hấp thu: Nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) của bedaquilin đạt được sau khi uống khoảng 5 giờ. C_{max} và AUC tăng tỷ lệ thuận với liều (liều cao nhất đã nghiên cứu là 700 mg/liều đơn và 400 mg/ngày, đa liều). Khi uống bedaquilin với bữa ăn chuẩn có khoảng 22 g chất béo (tổng 558 kcal) làm tăng sinh khả dụng của bedaquilin lên 2 lần so với uống thuốc lúc đói. Do đó bedaquilin cần uống cùng với bữa ăn để làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố: Bedaquilin gắn với protein huyết tương > 99,9%. Thể tích phân bố ở ngăn trung tâm là 164 lít.

Chuyển hóa: CYP3A4 là isoenzym chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa bedaquilin thành chất chuyển hóa *N*-monodesmethyl (M2), khả năng kháng khuẩn của M2 kém bedaquilin 4 - 6 lần.

Thải trừ: Bedaquilin được thải trừ chủ yếu qua phân. Bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi chỉ chiếm < 0,001% liều uống, điều này cho thấy thanh thải qua thận của thuốc dưới dạng không đổi ở mức độ không đáng kể. Sau khi đạt C_{max} , nồng độ bedaquilin giảm đi theo cấp số nhân. Nửa đời thải trừ của bedaquilin và chất chuyển hóa M2 trung bình khoảng 5,5 tháng. Pha thải trừ kéo dài phản ánh bedaquilin và M2 thải trừ chậm từ mô ngoại vi.

Dược động học ở những quần thể đặc biệt

Bệnh nhân suy gan: Ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh B), uống liều đơn 400 mg, AUC bedaquilin và chất chuyển hóa M2 thấp hơn 20% so với người khỏe mạnh. Không cần hiệu chỉnh liều bedaquilin ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình. Chưa có nghiên cứu dược động học của bedaquilin ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Không thấy mối liên quan dược động học bedaquilin với độ thanh thải creatinin, do đó không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên những bệnh nhân suy thận nặng và suy thận giai đoạn cuối phải lọc máu ngoài thận có thể có rối loạn thứ phát về hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ.

Trẻ em: Cho đến nay, chưa có nghiên cứu về dược động học của bedaquilin ở trẻ em < 12 tuổi. Ở trẻ vị thành niên có cân nặng 30 - 40 kg, ở tuần điều trị 24 có AUC_{168 giờ} cao hơn so với ở người lớn. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học liên quan đến tuổi, giới, chủng tộc.

Chỉ định

Điều trị bệnh lao phổi đa kháng thuốc ở người lớn, trẻ em > 5 tuổi có cân nặng từ 16 kg trở lên, sử dụng phối hợp với các thuốc chống lao khác.

Bedaquilin là thuốc có chỉ định hạn chế, chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh sau: lao tiềm ẩn, lao do chủng *M. tuberculosis* nhạy cảm, lao ngoài phổi, bệnh phổi do Mycobacteria không lao (NTM); do đó không khuyến cáo sử dụng bedaquilin điều trị các bệnh này.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bedaquilin.

Thận trọng

Tăng tỷ lệ tử vong trong nhóm sử dụng bedaquilin so với nhóm sử dụng placebo trong nghiên cứu có đối chứng theo dõi 120 tuần. Không có mô hình nào cho thấy liên quan giữa tử vong với các yếu tố: tỷ lệ âm hóa đờm bằng nuôi cấy, tái phát, nhạy cảm với các thuốc điều trị lao khác, tình trạng nhiễm HIV, mức độ trầm trọng của bệnh. Chỉ sử dụng bedaquilin khi không có phác đồ điều trị hiệu quả nào khác.