

Dùng dài ngày làm đại tràng mất trương lực và giảm kali huyết, giảm calci huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ nếu dùng ngăn ngừa và thường tự hết. Tránh dùng thuốc đạn hoặc hỗn dịch để thụt cho người hay bị đau quận ruột, nứt kẽ hậu môn hoặc trĩ bị loét. Viên bao không được nhai, phải nuốt cả viên. Nếu ỉa chảy, cần giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Bisacodyl dùng đường uống hoặc đường trực tràng dưới dạng viên đạn hay thụt rửa. Dạng viên bao bisacodyl tan trong ruột phải nuốt cả viên, không được nhai. Các thuốc kháng acid và sữa phải uống cách nhau ít nhất 1 giờ.

Liều dùng

Điều trị ngắn hạn chứng táo bón

Đường uống: Trẻ em 4 - 17 tuổi: 5 - 20 mg, uống 1 lần vào buổi tối, điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng. Người lớn: 5 - 10 mg, tăng lên đến 20 mg nếu cần thiết, uống 1 lần vào buổi tối.

Đường trực tràng: Trẻ em 4 - 9 tuổi: 5 mg × 1 lần/ngày, trẻ 10 - 17 tuổi: 10 mg × 1 lần/ngày, điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng. Người lớn: 10 mg × 1 lần/ngày. Dùng vào buổi sáng để có tác dụng ngay. Làm sạch ruột trước khi làm thủ thuật X-quang và phẫu thuật:

Người lớn: Ban đầu uống 10 mg × 2 lần/ngày, uống buổi sáng và buổi tối vào ngày trước khi làm thủ thuật và qua trực tràng: 10 mg. Ngày hôm sau, dùng 1 - 2 giờ trước khi làm thủ thuật.

Bisacodyl đường trực tràng có thể được sử dụng cho trẻ em dưới 10 tuổi để điều trị táo bón, liều cao hơn chưa được cấp phép.

Bisacodyl đường uống có thể được sử dụng cho trẻ em để điều trị táo bón, liều cao hơn chưa được cấp phép.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với các thuốc như amiodaron, astemisol, bepridil, bretylium, disopyramid, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, pentamidin, quinidin, sparfloxacin, sotalol, sultoprid, terfenadin, vincamin: Làm tăng nguy cơ gây rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh, do giảm kali huyết.

Thận trọng khi phối hợp:

Các glycosid tim: Giảm kali huyết dễ làm tăng tác dụng độc của các glycosid tim. Phải theo dõi kali huyết, làm điện tâm đồ nếu cần. Các thuốc làm giảm kali huyết khác (như thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết, amphotericin tiêm tĩnh mạch, corticoid toàn thân, tetracosactid): Tác dụng hiệp đồng làm tăng nguy cơ giảm kali huyết. Dùng phối hợp các thuốc kháng acid, các thuốc đối kháng thụ thể H₂ như cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin, hoặc sữa với bisacodyl trong vòng 1 giờ, sẽ làm cho dạ dày và tá tràng bị kích ứng do thuốc bị tan quá nhanh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng có thể kèm với dấu hiệu mất nước, đặc biệt ở người cao tuổi và trẻ em. Yếu cơ. Nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali huyết.

Xử trí: Rửa dạ dày. Cần duy trì bù nước và theo dõi kali huyết. Thuốc chống co thắt có thể phần nào có giá trị. Đặc biệt chú ý cân bằng điện giải thể dịch ở người cao tuổi và trẻ em. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cập nhật lần cuối: 2020.

BISOPROLOL

Tên chung quốc tế: Bisoprolol.

Mã ATC: C07AB07.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim chứa bisoprolol fumarat: 1,25 mg; 2,5 mg; 3,75 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg.

Dược lực học

Bisoprolol là một thuốc chẹn chọn lọc beta₁, nhưng không có tính chất ổn định màng và không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại khi dùng trong phạm vi liều điều trị. Với liều thấp, bisoprolol ức chế chọn lọc đáp ứng với kích thích adrenalin bằng cách cạnh tranh chẹn thụ thể beta₁-adrenergic của tim, nhưng ít tác dụng trên thụ thể beta₂ adrenergic của cơ trơn phế quản và thành mạch. Với liều cao (thí dụ 20 mg hoặc hơn), tính chất chọn lọc của bisoprolol trên thụ thể beta₁ thường giảm xuống và thuốc sẽ cạnh tranh ức chế cả hai thụ thể beta₁ và beta₂.

Bisoprolol được dùng để điều trị tăng huyết áp. Hiệu quả của bisoprolol tương đương với các thuốc chẹn beta khác. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol có thể gồm những yếu tố sau: Giảm lưu lượng tim, ức chế thận giải phóng renin và giảm tác động của thần kinh giao cảm đi từ các trung tâm vận mạch ở não. Nhưng tác dụng nổi bật nhất của bisoprolol là làm giảm tần số tim, cả lúc nghỉ lẫn lúc gắng sức. Bisoprolol làm giảm lưu lượng của tim lúc nghỉ và khi gắng sức, kèm theo ít thay đổi về thể tích máu tổng ra trong mỗi lần tim bóp và chỉ làm tăng ít áp lực nhĩ phải hoặc áp lực mao mạch phổi bất lúc nghỉ và lúc gắng sức. Tác dụng tốt của các thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim mạn sung huyết được cho chủ yếu là do ức chế các tác động của hệ thần kinh giao cảm. Dùng thuốc chẹn beta lâu dài, cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, có thể làm giảm các triệu chứng suy tim và cải thiện tình trạng lâm sàng của người bị suy tim mạn. Các tác dụng có lợi này đã được chứng minh ở người đang dùng một thuốc ức chế enzym chuyển, cho thấy sự phối hợp tác dụng ức chế hệ thống renin - angiotensin và ức chế hệ thần kinh giao cảm là các tác dụng hiệp đồng trong điều trị suy tim mạn tính.

Dược động học

Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc.

Vì chỉ qua chuyển hóa bước đầu rất ít nên sinh khả dụng qua đường uống khoảng 90%. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 2 - 4 giờ. Khoảng 30% thuốc gắn vào protein huyết tương. Nửa đời thải trừ ở huyết tương từ 10 đến 12 giờ. Bisoprolol hòa tan vừa phải trong lipid. Thuốc chuyển hóa ở gan và bài tiết trong nước tiểu, khoảng 50% dưới dạng không đổi và 50% dưới dạng chất chuyển hóa.

Ở người cao tuổi, nửa đời thải trừ trong huyết tương hơi kéo dài hơn so với người trẻ tuổi, tuy nồng độ trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng lên, nhưng không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ tích lũy bisoprolol giữa người trẻ tuổi và người cao tuổi.

Ở người có Cl_{cr} < 40 ml/phút, nửa đời huyết tương tăng gấp khoảng 3 lần so với người bình thường.

Ở người xơ gan, tốc độ thải trừ bisoprolol thay đổi nhiều hơn và thấp hơn có ý nghĩa so với người bình thường (8,3 - 21,7 giờ).

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực.

Suy tim mạn ổn định, kèm giảm chức năng tâm thu thất trái phổi

hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và với glycosid trợ tim khi cần.

Chống chỉ định

Người bệnh có sốc do tim, suy tim cấp, suy tim chưa kiểm soát được bằng điều trị nền, suy tim độ III hoặc độ IV với chức năng co bóp thất trái thấp ($EF < 30\%$), block nhĩ - thất độ 2 hoặc 3 và nhịp tim chậm xoang (dưới 60 nhịp/phút trước khi điều trị), bệnh nút xoang.

Hen nặng hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Giai đoạn cuối của bệnh tắc động mạch ngoại vi và hội chứng Raynaud.

U tủy thượng thận (u tế bào ưa crôm) khi chưa được điều trị.

Hạ huyết áp có triệu chứng.

Toan chuyển hóa.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Với chỉ định điều trị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực:

Cần sử dụng thận trọng trên bệnh nhân tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực có kèm suy tim.

Với chỉ định điều trị suy tim mạn tính:

Điều trị suy tim mạn tính ổn định cần được bắt đầu một cách cẩn thận bằng pha điều chỉnh liều tăng dần và theo dõi thường xuyên (xem mục Liều dùng).

Chưa có kinh nghiệm điều trị bisoprolol trên bệnh nhân suy tim có kèm các bệnh hoặc tình trạng sau: đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ I), suy giảm chức năng thận nặng, suy giảm chức năng gan nặng, bệnh cơ tim hạn chế, bệnh tim bẩm sinh, bệnh van tim có ảnh hưởng đáng kể đến huyết động, nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.

Với tất cả các chỉ định:

Không ngừng đột ngột bisoprolol, đặc biệt trên bệnh nhân có bệnh thiếu máu cơ tim trừ khi có chỉ định rõ ràng vì có thể làm nặng thêm các bệnh lý tim.

Cần sử dụng bisoprolol một cách thận trọng trên các bệnh nhân:

Cơ thất phế quản (hen phế quản, bệnh tắc nghẽn đường thở): Tính trở kháng đường thở có thể tăng trên các bệnh nhân hen khi dùng bisoprolol, vì vậy có thể cần phải tăng liều các thuốc kích thích thụ thể β_2 -adrenergic để điều trị triệu chứng cơ thất đường thở.

Đái tháo đường có đường huyết dao động lớn: Bisoprolol có thể làm che lấp các triệu chứng của hạ đường huyết như nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, toát mồ hôi.

Ăn chay nghiêm ngặt.

Đang trong liệu pháp giải mẫn cảm: Tương tự như các thuốc chẹn beta khác, bisoprolol có thể làm tăng tính nhạy cảm với các dị nguyên và tăng mức độ nặng của các phản ứng phản vệ khi xảy ra. Việc dùng adrenalin có thể sẽ không đạt được đáp ứng điều trị tối ưu.

Block nhĩ thất độ 1.

Đau thắt ngực Prinzmetal.

Bệnh tắc động mạch ngoại biên: Có thể tăng các triệu chứng liên quan đặc biệt khi bắt đầu bisoprolol.

Gây mê toàn thân: Trên các bệnh nhân có gây mê toàn thân, bisoprolol làm giảm tỉ lệ loạn nhịp tim và thiếu máu cục bộ cơ tim khi khởi mê và đặt nội khí quản cũng như sau phẫu thuật. Hiện nay, các thuốc chẹn beta được khuyến cáo tiếp tục duy trì dùng trước và sau phẫu thuật. Bác sĩ gây mê cần biết bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta vì thuốc này có nguy cơ tiềm tàng tương tác với các thuốc khác, dẫn tới loạn nhịp tim chậm, kích thích tăng nhịp tim phản xạ và giảm khả năng phản xạ của cơ thể khi có mất máu. Nếu cần phải ngừng liệu pháp chẹn beta trước phẫu thuật, cần giảm

từ từ và ngừng trước phẫu thuật khoảng 48 giờ.

Bệnh nhân bị vảy nến hoặc tiền sử vảy nến chỉ nên dùng thuốc chẹn beta như bisoprolol sau khi đã cân nhắc cẩn thận lợi ích - nguy cơ.

Ở các bệnh nhân có u tủy thượng thận, bisoprolol không được dùng cho tới khi đã dùng thuốc chẹn thụ thể alpha.

Bisoprolol có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm độc tuyến giáp.

Thời kỳ mang thai

Bisoprolol có thể gây hại cho thai hoặc trẻ sơ sinh. Nói chung, thuốc chẹn beta-adrenergic làm giảm tưới máu nhau thai - liên quan đến chậm phát triển, thai chết lưu, phá thai hoặc chuyển dạ sớm. Các ADR như hạ đường huyết và chậm nhịp tim có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu cần điều trị bằng thuốc chẹn beta-adrenergic, ưu tiên chọn thuốc chẹn beta-adrenergic chọn lọc beta₁ hơn.

Bisoprolol không khuyến cáo sử dụng trong thai kỳ trừ khi thực sự cần thiết khi lợi ích dự kiến cao hơn nguy cơ. Nếu điều trị bằng bisoprolol được cho là cần thiết, cần theo dõi lưu lượng máu tới tử cung và sự phát triển của thai nhi. Trong trường hợp có tác động có hại tới thai nhi, khuyến cáo sử dụng liệu pháp thay thế. Các triệu chứng của hạ đường huyết và nhịp tim chậm thường xảy ra trong vòng 3 ngày đầu.

Thời kỳ cho con bú

Không biết bisoprolol có được bài tiết vào sữa người hay không, cần phải thận trọng khi dùng bisoprolol cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bisoprolol được dung nạp tốt ở phần lớn người bệnh. Phần lớn các ADR ở mức độ nhẹ và nhất thời. Tỷ lệ người bệnh phải ngừng điều trị do các ADR là 3,3% đối với người bệnh dùng bisoprolol và 6,8% đối với người bệnh dùng placebo.

Rất thường gặp

Tim mạch: chậm nhịp tim (trên bệnh nhân suy tim).

Thường gặp

Tiêu hóa: ỉa chảy, nôn, buồn nôn, táo bón.

Tim mạch: xấu đi tình trạng suy tim trên bệnh nhân suy tim mạn, lạnh đầu chi, hạ huyết áp trên bệnh nhân có tăng huyết áp.

TKTW: chóng mặt, đau đầu.

Chung: suy nhược ở bệnh nhân suy tim, mệt mỏi.

Ít gặp

Cơ - xương: đau khớp.

TKTW: giảm cảm giác, khó ngủ.

Tim mạch: nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Hô hấp: khó thở, cơ thất cơ phế quản trên bệnh nhân có hen phế quản hoặc tiền sử bệnh tắc nghẽn đường thở.

Tim mạch: rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, xấu đi tình trạng suy tim (trên bệnh nhân có tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực), chậm nhịp tim (trên bệnh nhân có tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực).

Tâm thần: rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Gan mật: viêm gan.

Cơ - xương: yếu cơ, chuột rút.

Chung: suy nhược ở bệnh nhân tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực; đau ngực, phù ngoại biên.

Hiếm gặp

Tâm thần: ảo giác, mơ ác mộng.

TKTW: ngất.

Mắt: giảm lượng nước mắt.

Tai: rối loạn thính giác.

Hô hấp: viêm mũi dị ứng.

Da: tăng nhạy cảm như đau, rát.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra ADR với các biểu hiện trên, có thể xử trí như các trường hợp của triệu chứng quá liều (xem mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Bisoprolol fumarat được dùng theo đường uống. Thời điểm uống không phụ thuộc bữa ăn, tuy nhiên nên dùng vào buổi sáng. Nên nuốt nguyên viên và không nhai.

Liều lượng: Liều lượng của bisoprolol fumarat phải được điều chỉnh theo từng người bệnh và được hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh và sự dung nạp của người bệnh, thường cách nhau ít nhất 2 tuần.

Điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực ở người lớn

Liều đầu tiên thường dùng là 2,5 - 5 mg, 1 lần/ngày. Vì tính chọn lọc chọn beta, adrenergic của bisoprolol fumarat không tuyệt đối (tính chọn lọc giảm xuống khi tăng liều), phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh có bệnh co thắt phế quản và bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg, 1 lần/ngày. Liều bắt đầu giảm bớt như vậy cũng có thể thích hợp với các người bệnh khác. Nếu liều 5 mg không có hiệu quả điều trị đầy đủ, có thể tăng liều lên 10 mg, và sau đó, nếu cần trong một số trường hợp rất nặng có thể tăng dần liều được dung nạp tới mức tối đa 20 mg, 1 lần/ngày. Tuy nhiên, một số tác giả khuyên liều thường dùng trong điều trị tăng huyết áp từ 2,5 - 10 mg/ngày. Trường hợp bệnh nhân tăng huyết áp không có đáp ứng đầy đủ với bisoprolol 2,5 - 20 mg/ngày hoặc bị giảm kali huyết nặng sau khi dùng hydrochlorothiazid 50 mg/ngày thì nên chuyển sang dùng kết hợp hai thuốc. Liều khởi đầu hàng ngày dạng kết hợp bisoprolol 2,5 mg và hydrochlorothiazid 6,25 mg. Khi cần có thể tăng liều thuốc kết hợp nhưng không vượt quá 20 mg bisoprolol và 12,5 mg hydrochlorothiazid/ngày.

Suy thận: Trên bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 20$ ml/phút), liều không vượt quá 10 mg, 1 lần/ngày. Tổng liều có thể chia thành 2 lần/ngày.

Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều, tuy nhiên cần theo dõi cẩn thận.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Khuyến cáo bắt đầu với liều thấp nhất có thể.

Trẻ em: Chưa có số liệu. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Điều trị suy tim mạn ổn định

Trước khi cho điều trị bisoprolol, người bệnh bị suy tim mạn không có đợt cấp tính trong vòng 6 tuần và phải được điều trị ổn định bằng phác đồ chuẩn (thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và/hoặc digitalis), đạt tới tình trạng suy tim "khô" (hết phù, không còn dịch màng phổi/màng tim, không còn ứ đọng phổi, gan thu nhỏ), sau đó bắt đầu dùng thêm bisoprolol vào phác đồ điều trị với nguyên tắc khởi đầu dùng liều thấp và tăng dần chậm. Việc điều trị phải do một thầy thuốc chuyên khoa tim mạch theo dõi. Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol phải bắt đầu bằng một thời gian điều chỉnh liều, liều được tăng dần theo các bước như sau:

Bước 1: 1,25 mg/lần/ngày (uống vào buổi sáng) trong 1 tuần. Nếu dung nạp được, chuyển bước 2.

Bước 2: 2,5 mg/lần/ngày trong 1 tuần, nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 3.

Bước 3: 5 mg/lần/ngày trong 4 tuần sau; nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 4.

Bước 4: 7,5 mg/lần/ngày trong 4 tuần sau; nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 5.

Bước 5: 10 mg/lần/ngày để điều trị duy trì.

Sau khi bắt đầu cho liều đầu tiên 1,25 mg, phải theo dõi người bệnh trong vòng 4 giờ (đặc biệt theo dõi huyết áp, tần số tim, rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu suy tim nặng lên).

Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg/lần/ngày.

Liều điều chỉnh không phải theo đáp ứng lâm sàng mà theo mức độ dung nạp được thuốc để đi đến liều đích. Ở một số người bệnh có thể xuất hiện các tác dụng phụ, nên không thể đạt được liều tối đa khuyến cáo. Nếu cần, phải giảm liều dần dần. Trong trường hợp cần thiết, phải ngừng điều trị, rồi lại tiếp tục điều trị lại. Trong thời gian điều chỉnh liều, khi suy tim nặng lên hoặc không dung nạp thuốc, phải giảm liều, thậm chí phải ngừng ngay điều trị nếu cần (hạ huyết áp nặng, suy tim nặng kèm theo phù phổi cấp, sốc tim, nhịp tim chậm hoặc block nhĩ - thất).

Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol là một điều trị lâu dài, không được ngừng đột ngột, có thể làm suy tim nặng lên. Nếu cần ngừng, phải giảm liều dần, chia liều ra một nửa mỗi tuần.

Suy thận hoặc suy gan: Không có thông tin liên quan đến được động học của bisoprolol trên bệnh nhân suy tim mạn tính có kèm suy giảm chức năng gan hoặc thận. Cần thận trọng hơn khi điều chỉnh liều các bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Không cần phải điều chỉnh liều.

Trẻ em: Chưa có số liệu. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Các tương tác không khuyến cáo phối hợp

Trên bệnh nhân suy tim mạn: Thuốc chống loạn nhịp nhóm I như quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon vì có thể tăng tác động lên thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng tác dụng hướng cơ âm tính.

Trên tất cả các bệnh nhân:

Thuốc chẹn kênh calci: Verapamil hoặc diltiazem: ảnh hưởng tới cơ bóp cơ tim và dẫn truyền nhĩ thất. Verapamil dùng đường tĩnh mạch trên bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta có thể dẫn tới hạ huyết áp và block nhĩ thất đáng kể.

Thuốc điều trị tăng huyết áp tác động trung ương như clonidin và các thuốc khác (methyldopa, monoxidin, rilmenidin): Sử dụng đồng thời có thể làm xấu đi tình trạng suy tim do làm giảm xung giao cảm trung ương (giảm nhịp tim, nhịp cung lượng tim, giãn mạch). Ngừng đột ngột các thuốc này, đặc biệt trước khi ngừng thuốc chẹn beta có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp bật ngược.

Các tương tác cần sử dụng thận trọng

Trên bệnh nhân tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực: thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I như quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon vì có thể tăng tác động lên thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng tác dụng hướng cơ âm tính.

Trên tất cả các bệnh nhân:

Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin như felodipin và amlodipin: tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng nguy cơ xấu đi chức năng thất trên bệnh nhân suy tim.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III như amiodaron: tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất.

Thuốc chẹn beta dùng tại chỗ (như thuốc nhỏ mắt dùng trong điều trị glôcôm): có thể làm tăng cường tác dụng toàn thân của bisoprolol.

Thuốc giống phó giao cảm: có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

Insulin và thuốc điều trị đái tháo đường đường uống: tăng tác dụng hạ glucose huyết. Chẹn thụ thể beta có thể làm che dấu các triệu chứng của hạ đường huyết.

Thuốc gây mê: giảm tình trạng nhịp tim nhanh phản xạ và tăng

nguy cơ hạ huyết áp.

Digitalis: giảm nhịp tim, tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất.

NSAID: có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol.

Thuốc giống giao cảm chủ vận beta như isoprenalin, dobutamin: giảm tác dụng của cả bisoprolol và những thuốc này.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác cũng như các thuốc có thể làm giảm huyết áp như thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin: tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Các tương tác khác cần cân nhắc khi phối hợp

Mefloquin: Tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

Thuốc ức chế MAO (trừ các thuốc ức chế MAO-B): Tăng nguy cơ hạ huyết áp của thuốc chẹn beta, tăng nguy cơ gặp tình trạng tăng huyết áp khẩn cấp.

Rifampicin: Giảm nhẹ nửa đời thải trừ của bisoprolol do cảm ứng enzym gan chuyển hóa thuốc. Thông thường không cần chỉnh liều.

Dẫn xuất ergotamin: Trầm trọng hơn các tình trạng rối loạn tuần hoàn ngoại vi.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các dấu hiệu quá liều do thuốc chẹn beta gồm có nhịp tim chậm, hạ huyết áp và ngủ lịm và nếu nặng, mê sảng, hôn mê, co giật và ngừng hô hấp. Suy tim sung huyết, co thắt phế quản và giảm glucose huyết có thể xảy ra, đặc biệt ở người đã có sẵn các bệnh ở các cơ quan này.

Xử trí: Ngừng bisoprolol và điều trị hỗ trợ và triệu chứng. Có một số ít dữ liệu gợi ý bisoprolol fumarat không thể bị thẩm tách.

Nhịp tim chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin. Nếu đáp ứng không đầy đủ, có thể dùng thận trọng isoproterenol hoặc một thuốc khác có tác dụng làm tăng nhịp tim. Trong một số trường hợp, đặt máy tạo nhịp tim tạm thời để kích thích tăng nhịp.

Hạ huyết áp: Truyền dịch tĩnh mạch và dùng các thuốc tăng huyết áp (isoproterenol hoặc một thuốc chủ vận alpha-adenergic). Có thể dùng glucagon tiêm tĩnh mạch.

Block nhĩ thất (độ 2 hoặc 3): Theo dõi cẩn thận người bệnh và tiêm truyền isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim, nếu thích hợp.

Suy tim sung huyết: Thực hiện biện pháp thông thường (dùng digitalis, thuốc lợi tiểu, thuốc làm tăng lực cơ cơ, thuốc giãn mạch).
Co thắt phế quản: Dùng một thuốc giãn phế quản như isoproterenol và/hoặc aminophylin.

Hạ glucose huyết: Tiêm tĩnh mạch glucose hoặc glucagon.

Cập nhật lần cuối: 2018.

BLEOMYCIN

Tên chung quốc tế: Bleomycin.

Mã ATC: L01DC01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, kháng sinh độc tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột đông khô bleomycin sulfat để pha tiêm, chứa 15 hoặc 30 đơn vị Dược điển Mỹ (đơn vị USP), tương đương 15 000 hoặc 30 000 đvqt (IU).

Dược lực học

Bleomycin là một hỗn hợp kháng sinh glycopeptid có tác dụng độc với tế bào, tạo ra bởi xạ khuẩn *Streptomyces verticillus*, trong đó bleomycin A₂ và bleomycin B₂ là thành phần chính. Cơ chế tác dụng của bleomycin là làm đứt các đoạn DNA; một phần do thuốc liên kết trực tiếp với DNA và một phần do tạo thành các gốc tự do. Do ức chế sự tổng hợp DNA nên thuốc có tác dụng ức chế sự phân chia và tăng trưởng của tế bào khối u. Thuốc có tác dụng đặc hiệu trên DNA và không ảnh hưởng đến sự tổng hợp RNA hoặc protein

của tế bào khối u. Tác dụng tối đa trong chu trình phân bào xảy ra trong pha M, và trong quá trình chuyển từ pha G₁ đến pha S, nhưng pha G₂ cũng rất nhạy cảm với bleomycin.

Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể có tác dụng giống như histamin lên huyết áp và làm tăng thân nhiệt.

Dược động học

Hấp thu: Bleomycin ít được hấp thu theo đường tiêu hóa nhưng được hấp thu nhanh qua đường tiêm, qua phúc mạc và màng phổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 15 000 đvqt/m², nồng độ trong huyết thanh đạt được từ 1 - 10 đvqt. Sinh khả dụng sau tiêm bắp là 100% và thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau khoảng 30 phút. Sinh khả dụng của thuốc khi dùng theo đường phúc mạc hoặc màng phổi là 45%.

Phân bố: Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương thấp. Thể tích phân bố khoảng 0,27 ± 0,09 lít/kg. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy thấp. Sau khi được tiêm, bleomycin được phân bố chủ yếu ở da, phổi, thận, phúc mạc và hệ bạch huyết. Thuốc đi qua được hàng rào nhau thai. Nồng độ thuốc trong khối ung thư da và phổi cao hơn ở mô tạo máu. Nồng độ thuốc trong tủy xương thấp có thể là do nồng độ các enzym gây thoái hóa bleomycin ở trong tủy xương cao.

Chuyển hóa: Bleomycin bị thoái hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính chủ yếu ở huyết tương, gan, lách, ruột non và tủy xương, một số ít ở da và ở phổi. Thuốc bị mất tác dụng ở các mô bởi enzym xúc tác thủy phân đặc hiệu bleomycinhydrolase, enzym này có rất ít trong da và phổi, đây là hai vị trí xuất hiện độc tính chính của thuốc.

Thải trừ: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều, nửa đời thải trừ của thuốc là khoảng 3 giờ với 2 pha thải trừ: nửa đời của pha đầu là 24 phút và của pha cuối là 2 - 4 giờ. Nếu truyền tĩnh mạch liên tục thì sự đào thải kéo dài hơn với nửa đời thải trừ là 9 giờ. Hai phần ba liều được đào thải theo nước tiểu dưới dạng không đổi; tốc độ đào thải do chức năng thận quyết định. Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được đào thải nhanh hơn khi tiêm bắp. Với người bệnh có chức năng thận bình thường, khoảng 70% liều được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Ở người bị suy thận mức độ vừa (Cl_{cr} < 35 ml/phút) chỉ có 20% liều tiêm được đào thải qua nước tiểu; điều này cho thấy có sự tích lũy thuốc ở người bệnh bị suy thận nặng.

Chỉ định

Các u lympho Hodgkin hoặc không Hodgkin.

Ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu, cổ, cổ tử cung và cơ quan sinh dục ngoài.

Ung thư tinh hoàn.

Ung thư tế bào mầm buồng trứng.

Trần dịch màng phổi ác tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Nhiễm khuẩn phổi cấp hoặc chức năng phổi bị suy giảm nặng.

Trường hợp mất điều vận (thất điều).

Thận trọng

Bleomycin độc ngay cả khi được dùng với liều thấp. Thuốc phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa ung thư có kinh nghiệm về hóa trị liệu và ở cơ sở y tế có đầy đủ phương tiện chẩn đoán, điều trị và can thiệp khi có biến chứng. Phải theo dõi chặt chẽ và thường xuyên bệnh nhân trong và sau khi điều trị bằng bleomycin.

Phải thử liều bleomycin ở tất cả mọi bệnh nhân bị u lympho trước khi trị liệu chính thức để tránh nguy cơ phản vệ.

Sử dụng hết sức thận trọng với những người bệnh bị suy thận, người bệnh có chức năng phổi hoặc thận giảm, người bệnh có u