

Phản ứng nặng trên da như ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell và ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính do dùng bromhexin đã được báo cáo. Nếu có dấu hiệu và triệu chứng ban đỏ tiến triển (đôi khi liên quan đến rộp da hoặc tổn thương niêm mạc) xuất hiện, nên ngừng dùng bromhexin ngay lập tức và tham khảo ý kiến bác sĩ.

Sự thanh thải bromhexin và các chất chuyển hóa có thể bị giảm ở người bệnh bị suy gan hoặc suy thận nặng, nên cần phải thận trọng và theo dõi.

Cần thận trọng khi dùng bromhexin cho người cao tuổi hoặc suy nhược toàn trạng, trẻ em, đặc biệt là trẻ em dưới 2 tuổi, vì không có khả năng khạc đờm có hiệu quả, do đó càng tăng ứ đờm.

Dạng siro thường chứa fructose, vì vậy, không nên dùng dạng siro cho bệnh nhân không dung nạp với fructose.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật chưa cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của bromhexin trên thai, phôi hoặc sự phát triển của phôi, quá trình sinh đẻ và sự phát triển sau sinh ở động vật. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về dùng bromhexin cho người mang thai, vì vậy, không khuyến cáo dùng bromhexin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết bromhexin có bài tiết vào sữa mẹ không. Vì vậy, không khuyến cáo dùng bromhexin cho phụ nữ cho con bú. Nếu cần dùng thuốc thì không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp

Tiêu hóa: đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, ra mồ hôi.

Da: ban da, mề đay.

Hô hấp: nguy cơ ứ dịch tiết phế quản ở người bệnh không có khả năng khạc đờm.

Hiếm gặp

Tiêu hóa: khô miệng.

Gan: tăng enzym transaminase AST, ALT.

Chưa xác định được tần suất

Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, bao gồm sốc phản vệ, co thắt phế quản, phù mạch, ngứa.

Da: phản ứng nặng trên da (bao gồm ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính).

Hô hấp: co thắt phế quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và qua khỏi trong quá trình điều trị (trừ co thắt phế quản khi dùng thuốc cho người bị hen suyễn).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng đường uống.

Liều lượng

Viên nén: Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 8 - 16 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 4 mg/lần, 3 lần/ngày.

Dạng si rô:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 8 - 16 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 4 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: 2 mg/lần, 3 lần/ngày.

Thời gian điều trị không được quá 5 ngày trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Tương tác thuốc

Không phối hợp với thuốc làm giảm tiết dịch (giảm cả dịch tiết khí phế quản) như các thuốc kiểu atropin (hoặc anticholinergic) vì làm

giảm tác dụng của bromhexin.

Không phối hợp với các thuốc ức chế ho.

Tương kỵ

Dung dịch bromhexin hydroclorid ổn định ở pH < 6. Nếu pH > 6, thuốc bị kết tủa do giải phóng ra bromhexin dạng base. Vì vậy, không được trộn với các dung dịch kiềm, kể cả các dung dịch có pH trung tính.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, chưa thấy có báo cáo về quá liều do bromhexin. Nếu xảy ra trường hợp quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2018.

BROMOCRIPTIN

Tên chung quốc tế: Bromocriptine.

Mã ATC: N04BC01, G02CB01.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận đối với thụ thể dopamin; thuốc ức chế prolactin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bromocriptin mesilat: 0,8 mg; 2,5 mg (tính theo bromocriptin).

Viên nang bromocriptin mesilat: 5 mg, 10 mg (tính theo bromocriptin).

Dược lực học

Bromocriptin là một dẫn chất từ nấm cựa gà, có tác dụng chủ vận của thụ thể dopamin, gây hoạt hóa thụ thể sau synap của dopamin. Bromocriptin là thuốc chủ vận mạnh nhóm thụ thể D₂ của dopamin và là thuốc đối kháng một phần của nhóm thụ thể D₁.

Bromocriptin là thuốc không có tác dụng hormon, không có tác dụng oestrogen, làm giảm nồng độ prolactin huyết thanh bằng cách ức chế tiết prolactin từ thùy trước tuyến yên theo cơ chế tác dụng trực tiếp lên tuyến yên và/hoặc bằng cách kích thích các thụ thể dopamin sau synap ở vùng dưới đồi để giải phóng yếu tố ức chế prolactin qua một con đường catecholamin phức tạp.

Tác dụng chính của bromocriptin được chia thành tác dụng trên nội tiết và thần kinh.

Tác dụng trên nội tiết:

Bromocriptin ức chế đặc hiệu tiết hormon prolactin của thùy trước tuyến yên mà không ảnh hưởng đến các hormon khác của tuyến yên. Tuy nhiên, bromocriptin có thể làm giảm nồng độ của hormon tăng trưởng (GH) ở bệnh nhân mắc chứng to đầu chi. Những tác dụng này là do kích thích các thụ thể dopamin.

Bromocriptin có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc ức chế tiết sữa sinh lý cũng như để điều trị các trạng thái bệnh lý do prolactin gây ra. Đối với trường hợp vô kinh và/hoặc rụng trứng (có hoặc không có đa tiết sữa), bromocriptin có thể được sử dụng để phục hồi chu kỳ kinh nguyệt và rụng trứng.

Không cần thiết áp dụng các biện pháp thường được thực hiện trong quá trình ức chế tiết sữa như hạn chế uống chất lỏng khi dùng bromocriptin. Ngoài ra, bromocriptin không làm suy giảm sự phát triển hậu sản của tử cung và không làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch.

Bromocriptin đã được chứng minh là có thể ngăn chặn sự phát triển hoặc làm giảm kích thước của u tuyến yên tiết prolactin (prolactinomas).

Bromocriptin cải thiện các triệu chứng lâm sàng của hội chứng buồng trứng đa nang bằng cách khôi phục tiết LH bình thường.

Ở những bệnh nhân to đầu chi, ngoài việc làm giảm nồng độ hormon tăng trưởng và prolactin trong huyết thanh, bromocriptin còn có tác dụng trên các triệu chứng lâm sàng và khả năng dung nạp glucose.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, dùng bromocriptin vào buổi sáng đúng giờ có liên quan đến việc tăng độ nhạy insulin và thái glucose, đồng thời giảm tình trạng tăng đường huyết lúc đói và sau ăn trong suốt các bữa ăn trong ngày mà không làm tăng mức insulin huyết thanh.

Tác dụng trên thần kinh:

Trong điều trị bệnh Parkinson, một trạng thái lâm sàng bị ảnh hưởng bởi tổng hợp dopamin trong chất đen (substantia nigra) bị suy giảm dần, bromocriptin có hiệu quả do thuốc kích thích trực tiếp các thụ thể dopamin trong thể vân (corpus striatum) với liều lượng thường cao hơn liều chỉ định cho nội tiết.

Về mặt lâm sàng, bromocriptin cải thiện tình trạng run, cứng khớp, chậm chạp và các triệu chứng Parkinson khác ở tất cả các giai đoạn của bệnh. Thông thường hiệu quả điều trị kéo dài trong nhiều năm (cho đến nay, kết quả tốt đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị đến tám năm). Bromocriptin có thể được dùng đơn độc hoặc kết hợp với các loại thuốc điều trị Parkinson khác ở giai đoạn đầu cũng như giai đoạn nặng. Phối hợp với levodopa làm tăng tác dụng điều trị Parkinson, thường có thể làm giảm liều levodopa. Bromocriptin mang lại lợi ích đặc biệt cho những bệnh nhân đang điều trị levodopa có đáp ứng điều trị xấu đi hoặc các biến chứng như cử động bất thường không tự chủ (loạn vận động múa giật và/hoặc đau loạn trương lực cơ), thất bại khi kết thúc liều và hiện tượng 'bật - tắt'.

Bromocriptin cải thiện triệu chứng trầm cảm thường thấy ở bệnh nhân Parkinson, các đặc tính chống trầm cảm đã được chứng minh bởi các nghiên cứu có kiểm soát ở bệnh nhân không Parkinson bị trầm cảm nội sinh hoặc tâm thần.

Dược động học

Hấp thu: Nghiên cứu dược động học và chuyển hóa bromocriptin ở người với thuốc có gắn phóng xạ cho thấy có khoảng 28% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên do bị chuyển hóa đáng kể, chỉ khoảng 6% liều uống vào được hệ tuần hoàn dưới dạng không đổi.

Phân bố: Thử nghiệm *in vitro* cho thấy 90 - 96% thuốc gắn với albumin huyết thanh.

Chuyển hóa: Phần lớn thuốc được chuyển hóa ở gan, chủ yếu bằng cách thủy phân liên kết amid tạo ra acid lysergic và peptid. Các chất chuyển hóa không có tác dụng dược lý và không có độc tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống là 1 - 2 giờ. Với liều 2,5 mg bromocriptin gắn phóng xạ, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thuốc chưa biến đổi và các chất chuyển hóa đạt khoảng 4 - 6 nanogram/ml. Với một mức liều cố định, nồng độ trong huyết tương dao động rất lớn giữa các cá thể. Hiện chưa biết mức nồng độ bromocriptin trong huyết tương là bao nhiêu thì có thể gây tác dụng hạ prolactin huyết và điều trị bệnh Parkinson.

Sau khi uống liều đơn 1,25 - 5 mg bromocriptin, nồng độ prolactin huyết thanh giảm trong vòng 2 giờ, giảm tối đa sau 8 giờ và tiếp tục giảm sau 24 giờ. Mức giảm tối đa đạt được ở người bệnh tăng prolactin huyết thanh thường xảy ra trong vòng 4 tuần đầu của liệu pháp điều trị bằng bromocriptin. Liều đơn 2,5 mg cũng làm giảm đáng kể nồng độ hormon tăng trưởng ở người bệnh to đầu chi trong vòng 1 - 2 giờ và mức nồng độ giảm này được kéo dài trong khoảng ít nhất 4 - 5 giờ.

Thải trừ: Quá trình thải trừ bao gồm hai giai đoạn: Nửa đời thải trừ ban đầu 4 - 4,5 giờ; nửa đời thải trừ: 45 - 50 giờ. Đường thải trừ chủ yếu của thuốc đã hấp thu là qua mật. Chỉ có 2,5 - 5,5% liều thuốc thải trừ trong nước tiểu. Hầu như toàn bộ (84,6%) liều uống thải trừ theo phân trong vòng 120 giờ.

Chỉ định

Ức chế tiết sữa vì lý do y tế:

Chỉ ngăn ngừa hoặc gây ngừng tiết sữa sinh lý sau đẻ khi có chỉ định về mặt y tế (như trong trường hợp sảy thai, trẻ sơ sinh từ vong, mẹ nhiễm HIV).

Không khuyến cáo dùng bromocriptin thường quy để ức chế tiết sữa hoặc để giảm các triệu chứng đau và căng sữa sau sinh có thể được điều trị đầy đủ bằng can thiệp không dùng thuốc (như nâng đỡ vú chắc, chườm đá) và/hoặc thuốc giảm đau đơn giản.

Tăng prolactin huyết:

Điều trị tăng prolactin huyết ở nam giới và phụ nữ bị thiếu năng sinh dục và/hoặc bệnh đa tiết sữa.

Rối loạn chu kỳ kinh nguyệt và vô sinh nữ:

Vô kinh và thiếu kinh, có hoặc không có đa tiết sữa.

Rối loạn tăng prolactin huyết do thuốc.

Hội chứng buồng trứng đa nang.

Phụ nữ vô sinh bị thiếu kinh hoặc vô kinh và bệnh đa tiết sữa có thể rất nhạy cảm với prolactin.

Phụ nữ vô sinh mắc bệnh đa tiết sữa không tăng prolactin huyết.

U tuyến yên tiết prolactin (Prolactinomas):

Để giảm kích thước khối u, đặc biệt ở những người có nguy cơ chèn ép dây thần kinh thị giác.

To đầu chi:

Bromocriptin đã được sử dụng hỗ trợ cho phẫu thuật và/hoặc xạ trị để làm giảm hormon tăng trưởng trong điều trị bệnh nhân to đầu chi.

Bệnh Parkinson:

Trong điều trị bệnh Parkinson tự phát, bromocriptin đã được sử dụng đơn độc và phối hợp với levodopa để điều trị những bệnh nhân chưa được điều trị trước đó và những người bị tàn tật bởi hiện tượng 'bật - tắt'.

Bromocriptin đã được sử dụng ở những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không thể dung nạp levodopa và những người đang giảm đáp ứng với levodopa.

Các triệu chứng tiền kinh nguyệt và bệnh vú lạnh tính.

Hỗ trợ cùng với chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở người lớn mắc bệnh đái tháo đường typ 2.

Hạn chế sử dụng:

Dữ liệu về hiệu quả hạn chế khi phối hợp với thiazolidinedion.

Hiệu quả chưa được xác nhận khi phối hợp với insulin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bromocriptin, alcaloid nấm cựa gà.

Tăng huyết áp không kiểm soát được; mang thai (đánh giá nguy cơ và lợi ích phải được thực hiện ở những phụ nữ mang thai trong thời gian điều trị bệnh to đầu chi, u tiết prolactin hoặc bệnh Parkinson - tăng huyết áp trong khi điều trị thường dẫn đến ngừng thuốc), người bệnh đang được điều trị chứng tăng prolactin huyết, phải ngừng dùng bromocriptin khi mang thai; phụ nữ sau sinh có tiền sử bệnh mạch vành hoặc các tình trạng tim mạch nặng khác, có triệu chứng hoặc tiền sử rối loạn tâm thần nặng; nhiễm độc huyết thai nghén. Đối với điều trị lâu dài: người có bằng chứng của bệnh van tim bằng siêu âm tim trước điều trị.

Với hàm lượng 0,8 mg để phối hợp điều trị đái tháo đường typ 2.

Đau nửa đầu; bệnh nhân hậu sản; bệnh nhân đang cho con bú.

Bromocriptin không được dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Thận trọng

Thận trọng liên quan đến ADR

Xơ hóa van tim: Sử dụng lâu dài, mãn tính alcaloid nấm cựa gà và các dẫn xuất có liên quan đến sự dày lên của van xơ (ví dụ, động mạch chủ, hai lá, ba lá).

Tác dụng lên tim mạch: Có thể xảy ra hạ huyết áp, bao gồm hạ huyết áp thể đứng và ngất, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và tăng liều. Ngoài ra, tăng huyết áp, co giật, nhồi máu cơ tim và đột quỵ đã được báo cáo. Đau đầu dữ dội hoặc thay đổi thị giác có thể là dấu hiệu báo trước. Các phản ứng có thể khởi phát ngay lập tức hoặc chậm (thường có thể xảy ra vào tuần điều trị thứ hai). Ngừng điều trị và đánh giá ngay nếu tăng huyết áp, đau đầu dữ dội, tiến triển hoặc không ngừng (có hoặc không kèm theo rối loạn thị giác), hoặc bằng chứng về nhiễm độc TKTW. Trong một tuyên bố khoa học của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, bromocriptin đã được xác định là một tác nhân có thể gây độc trực tiếp cho cơ tim.

Ức chế TKTW: Có thể gây ức chế TKTW, có thể làm suy giảm khả năng thể chất hoặc tinh thần, và khởi phát cơn ngủ đột ngột, đặc biệt ở bệnh nhân Parkinson; bệnh nhân phải được cảnh báo khi thực hiện các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo về tinh thần (ví dụ: vận hành máy móc hoặc lái xe). Cần nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu xảy ra các triệu chứng.

Áo giác: Áo giác thị giác hoặc thính giác có thể xảy ra khi dùng đơn độc hoặc đồng thời với levodopa; có thể cần giảm liều hoặc ngừng thuốc. Các triệu chứng có thể dai dẳng trong vài tuần sau khi ngừng thuốc.

Rối loạn kiểm soát xung động: Các chất chủ vận dopamin được sử dụng cho bệnh Parkinson hoặc hội chứng chân không yên có liên quan đến các hành vi cưỡng chế và/hoặc mất kiểm soát xung động, biểu hiện như mới xuất hiện hoặc gia tăng các ham muốn cờ bạc, ham muốn tình dục, chi tiêu không kiểm soát hoặc các thói thúc dữ dội khác. Việc giảm liều hoặc ngừng điều trị sẽ đảo ngược những hành vi này trong một số, nhưng không phải tất cả các trường hợp. **Khối u ác tính:** Nguy cơ phát triển khối u ác tính tăng ở bệnh nhân Parkinson; tuy nhiên chưa xác định được nguyên nhân do thuốc hay các yếu tố nguy cơ. Theo dõi chặt chẽ tất cả các bệnh nhân về khối u ác tính và thực hiện khám da định kỳ.

Xơ hóa màng phổi/sau phúc mạc: Các trường hợp tràn dịch màng phổi và màng ngoài tim, cũng như xơ hóa màng phổi, phổi, và/hoặc sau phúc mạc và viêm màng ngoài tim cơ thắt đã được báo cáo khi sử dụng liều cao và kéo dài hàng ngày. Ngừng điều trị nếu nghi ngờ có xơ hóa.

Thận trọng liên quan đến bệnh

Bệnh tim mạch: Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân bị bệnh tim mạch (nhồi máu cơ tim; loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất).

Sa sút trí tuệ: Sử dụng thận trọng cho bệnh nhân sa sút trí tuệ; liều cao có thể liên quan đến lú lẫn và rối loạn tâm thần.

Suy gan: Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan; có thể cần điều chỉnh liều lượng do chuyển hóa rộng rãi qua gan.

U to ở tuyến yên: Việc ngừng điều trị ở những bệnh nhân mắc u to ở tuyến có liên quan đến sự phát triển nhanh chóng của khối u và tăng nồng độ prolactin trong huyết thanh.

Bệnh loét dạ dày tá tràng: Thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân bị bệnh loét dạ dày tá tràng; xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng đã được báo cáo (một số trường hợp tử vong).

U tuyến tiết prolactin: Rò dịch não tủy đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân này.

Rối loạn tâm thần: Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân loạn thần; chất chủ vận dopamin có thể làm trầm trọng thêm rối loạn hoặc làm giảm hiệu quả của các loại thuốc được sử dụng để điều trị rối loạn tâm thần. Không khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần nặng.

Thận trọng ở quần thể đặc biệt

Bệnh nhân hậu sản (phụ nữ sau sinh): Các biến cố bất lợi, chẳng

hạn như tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, rối loạn tâm thần, co giật và đột quỵ đã được báo cáo ở bệnh nhân hậu sản; những phản ứng này có thể nghiêm trọng và đe dọa tính mạng. Nguy cơ có thể tăng lên ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch.

Thay đổi giữa các hàm lượng

Do sự khác biệt về dạng bào chế, hàm lượng thuốc và dược động học của bromocriptin để điều trị đái tháo đường so với các công thức khác của bromocriptin, không nên dùng bất kỳ sản phẩm bromocriptin nào khác để điều trị đái tháo đường typ 2.

Thận trọng khác

Ngừng điều trị: Thuốc dopaminergic có liên quan đến hội chứng giống hội chứng an thần kinh ác tính khi ngừng thuốc đột ngột hoặc giảm liều đáng kể sau khi sử dụng lâu dài. Khuyến cáo giảm liều từ từ khi ngừng điều trị.

Thời kỳ mang thai

Những nghiên cứu rộng lớn và dài hạn trên người không cho thấy bromocriptin làm tăng tỷ lệ khuyết tật sơ sinh. Tuy nhiên, không khuyến cáo dùng bromocriptin trong thời kỳ mang thai. Phải ngừng thuốc ngay nếu phát hiện có thai khi dùng thuốc và phải theo dõi cẩn thận trong suốt thai kỳ. Ở người bệnh u tuyến yên, một số thầy thuốc ủng hộ dùng bromocriptin để phòng ngừa hoặc điều trị khối u phát triển trong thai kỳ. Nồng độ prolactin ở thai nhi bị giảm nhưng nồng độ ở dịch màng ối không bị ảnh hưởng và nồng độ prolactin ở trẻ sơ sinh trở về mức bình thường sau khi sinh.

Trong trường hợp dùng trở lại bromocriptin để kiểm soát một u tuyến to phát triển nhanh cho người tăng huyết áp do thai nghén, phải cân nhắc giữa lợi ích do tiếp tục dùng bromocriptin và nguy cơ có thể xảy ra trong khi tăng huyết áp do thai nghén.

Thời kỳ cho con bú

Không được dùng bromocriptin cho người cho con bú, thuốc phân bố vào sữa và bromocriptin ảnh hưởng đến việc tiết sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của bromocriptin giống như của levodopa. Bên cạnh những ADR có liên quan với tác dụng trên thụ thể của dopamin, bromocriptin có chung một số tính chất với những hợp chất từ nấm cựa gà. Tỷ lệ ADR cao, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị và với liều dùng trên 20 mg/ngày. Khoảng 70% bệnh nhân dùng bromocriptin điều trị các rối loạn do prolactin huyết cao gặp các tác dụng không mong muốn, trong đó 5% phải ngừng thuốc.

Thường gặp

TKTW: trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng.

Tim mạch: hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud.

Tiêu hóa: buồn nôn, táo bón, chán ăn.

Thần kinh - cơ và xương: chuột rút.

Hô hấp: ngạt mũi.

Ít gặp

TKTW: chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi, mất ngủ, nhức đầu, cơn co giật, rối loạn vận động.

Tim mạch: tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, ngất, hạ huyết áp thể đứng.

Tiêu hóa: nôn, co cứng cơ bụng, khó nuốt, loét dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, khô miệng.

Tâm thần: lú lẫn, kích động tâm thần, ảo giác.

Hô hấp: sung huyết mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tuy hiếm, nhưng đã ghi nhận hạ huyết áp đáng kể sau liều bromocriptin đầu tiên, do đó phải bắt đầu dùng liều thấp và tăng dần từ từ, đặc biệt ở người bệnh đang dùng thuốc điều trị tăng huyết áp khác hoặc có tiền sử hạ huyết áp thể đứng từ trước.

Có thể làm giảm co thắt mạch ngón tay nhạy cảm với lạnh xảy ra

ở một số người có bệnh to đầu chi được điều trị bằng bromocriptin bằng cách giảm liều và có thể dự phòng bằng cách giữ ấm ngón tay. Phải theo dõi cẩn thận người bệnh có tiền sử loét dạ dày hoặc chảy máu đường tiêu hóa trong khi điều trị với bromocriptin.

Áo giác thường giảm khi giảm liều; đôi khi phải ngừng bromocriptin. Để làm giảm tỷ lệ các tác dụng không mong muốn, nên điều chỉnh liều lượng ở những khoảng cách từ 3 đến 7 ngày, nên uống thuốc cùng với thức ăn và nên uống một phần hoặc toàn bộ liều thuốc vào lúc đi ngủ, đặc biệt là liều đầu tiên.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Bromocriptin mesilat nên được uống cùng với thức ăn. Liều dùng phải được xem xét cẩn thận với từng bệnh nhân, thường xuyên theo dõi trong khi tăng dần liều để xác định liều thấp nhất có tác dụng điều trị. Có thể phải giảm liều tạm thời hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân gặp nhiều tác dụng không mong muốn.

Liều lượng

Người lớn: Đái tháo đường typ 2 (chỉ với hàm lượng 0,8 mg): Uống: Khởi đầu: 0,8 mg × 1 lần/ngày vào buổi sáng trong vòng 2 giờ sau khi thức dậy; có thể tăng mỗi tuần 0,8 mg nếu dung nạp; liều thông thường: 1,6 - 4,8 mg × 1 lần/ngày (tối đa: 4,8 mg/ngày). Nếu quên thuốc, dùng vào sáng hôm sau với liều bình thường.

Tăng prolactin huyết: Uống: Khởi đầu: 1,25 - 2,5 mg mỗi ngày; có thể tăng 2,5 mg mỗi ngày nếu dung nạp sau mỗi 2 - 7 ngày, cho đến khi đáp ứng tối ưu (khoảng liều: 2,5 - 15 mg/ngày).

Ức chế tiết sữa vì lý do y tế: Ngăn ngừa tiết sữa: 2,5 mg vào ngày dự sinh, tiếp theo 2,5 mg × 2 lần/ngày trong 14 ngày. Nên điều trị sau khi sinh vài giờ, khi các dấu hiệu sinh tồn đã ổn định; **Ngừng tiết sữa:** 2,5 mg ngày đầu, sau 2 - 3 ngày tăng dần lên 2,5 mg × 2 lần/ngày trong 14 ngày.

Suy sinh dục/Hội chứng đa tiết sữa/Vô sinh

Hầu hết bệnh nhân tăng prolactin huyết đều đáp ứng với 7,5 mg mỗi ngày, chia làm nhiều lần, có thể dùng đến liều 30 mg mỗi ngày. Ở những bệnh nhân hiếm muộn có nồng độ prolactin huyết thanh tăng không rõ rệt, liều thông thường là 2,5 mg × 2 lần/ngày.

U tuyến yên tiết prolactin

Khởi đầu 1 - 1,25 mg mỗi ngày, dùng trước khi đi ngủ, theo lịch trình dự kiến. Sau đó, có thể tăng liều 2,5 mg mỗi ngày sau mỗi 2 - 3 ngày, như sau: 2,5 mg mỗi 8 giờ; 2,5 mg mỗi 6 giờ; 5 mg mỗi 6 giờ. Liều hàng ngày không được vượt quá 30 mg.

To đầu chi

Khởi đầu 1 - 1,25 mg mỗi ngày, dùng trước khi đi ngủ, theo lịch trình dự kiến. Sau đó có thể tăng liều 2,5 mg mỗi 2 - 3 ngày như sau: 2,5 mg mỗi 8 giờ; 2,5 mg mỗi 6 giờ; 5 mg mỗi 6 giờ.

Parkinson: Tuần 1: 1 - 1,25 mg trước khi đi ngủ. Tuần 2: 2 - 2,5 mg khi đi ngủ. Tuần 3: 2,5 mg × 2 lần/ngày. Tuần 4: 2,5 mg × 3 lần/ngày. Sau đó, tăng 2,5 mg mỗi 3 - 14 ngày, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Tiếp tục cho đến khi đạt được liều tối ưu, thường từ 10 - 30 mg mỗi ngày. Liều hàng ngày không được vượt quá 30 mg. Ở những bệnh nhân đã dùng levodopa, có thể giảm dần liều levodopa, trong khi tăng liều của bromocriptin cho đến khi xác định được sự cân bằng tối ưu.

Trẻ em và thanh thiếu niên (từ 7 - 17 tuổi)

U tuyến yên tiết prolactin: Trẻ em từ 7 tuổi trở lên: 1 mg, uống 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, tăng dần mỗi ngày theo đáp ứng để duy trì đầy đủ tác dụng ức chế prolactin huyết tương. Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo ở trẻ em từ 7 - 12 tuổi là 5 mg. Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo ở trẻ 13 - 17 tuổi là 20 mg.

To đầu chi: Trẻ em từ 7 tuổi trở lên: Liều khởi đầu nên dựa vào nồng độ hormon tăng trưởng. Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo ở trẻ em từ 7 - 12 tuổi là 10 mg. Liều tối đa hàng ngày được

khuyến cáo ở trẻ em 13 - 17 tuổi là 20 mg.

Người cao tuổi

Không có bằng chứng lâm sàng nào cho thấy bromocriptin gây nguy cơ đặc biệt cho người cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Có thể cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan do tốc độ đào thải thuốc có thể giảm và nồng độ thuốc trong huyết tương có thể tăng lên.

Tương tác thuốc

Bromocriptin mesylat liên kết nhiều với protein huyết thanh. Do đó, bromocriptin có thể làm tăng tỷ lệ tự do của các thuốc dùng đồng thời có tỷ lệ liên kết protein cao (như salicylat, sulfonamid, cloramphenicol và probenecid), có thể làm thay đổi hiệu quả và nguy cơ gặp tác dụng phụ.

Bromocriptin là chất chủ vận thụ thể dopamin. Sử dụng đồng thời các chất đối kháng thụ thể dopamin, chẳng hạn như thuốc an thần kinh (như phenothiazin, butyrophenon, thioxanthen), hoặc metoclopramid có thể làm giảm hiệu quả của bromocriptin và ngược lại bromocriptin có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc. Sử dụng đồng thời bromocriptin với các thuốc này chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng và không được khuyến cáo.

Bromocriptin kết hợp với các loại thuốc dẫn chất của nấm cựa gà có thể làm tăng xuất hiện các tác dụng phụ liên quan đến nấm cựa gà, như buồn nôn, nôn và mệt mỏi, và cũng có thể làm giảm hiệu quả của các dẫn chất nấm cựa gà khi điều trị chứng đau nửa đầu. Không khuyến cáo dùng đồng thời các dẫn chất nấm cựa gà trong vòng 6 giờ sau khi dùng bromocriptin.

Bromocriptin được chuyển hóa nhiều qua gan bởi CYP3A4. Do đó, chất ức chế hoặc chất cảm ứng mạnh CYP3A4 có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ của bromocriptin trong tuần hoàn. Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng bromocriptin. Liều bromocriptin không được vượt quá 1,6 mg × 1 lần/ngày khi sử dụng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 trung bình (như erythromycin). Nên tránh sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như thuốc chống nấm azol, chất ức chế protease HIV) với bromocriptin. Đảm bảo thuốc ức chế CYP3A4 mạnh được thải trừ hết trước khi bắt đầu điều trị bromocriptin.

Có những báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tăng huyết áp và nhịp tim nhanh khi dùng đồng thời bromocriptin với các thuốc có tác dụng giống giao cảm (như phenylpropanolamin và isomethepten) ở phụ nữ sau sinh. Có một số ít dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ủng hộ sự an toàn của việc dùng đồng thời thuốc có tác dụng giống giao cảm và bromocriptin trên 10 ngày. Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc này với bromocriptin trong thời gian trên 10 ngày. Ngoài ra, có một số ít dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ủng hộ sự an toàn của việc sử dụng đồng thời bromocriptin với các chất chủ vận chọn lọc 5-hydroxytryptamin_{1B} (5 HT_{1B}) (như sumatriptan), do đó, nên tránh sử dụng đồng thời.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều bromocriptin có thể dẫn đến nôn và các triệu chứng khác, có thể do kích thích quá mức các thụ thể dopaminergic và có thể bao gồm buồn nôn, chóng mặt, hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh, buồn ngủ, ngủ gà, hôn mê, lú lẫn và ảo giác. Nên thực hiện các biện pháp điều trị hỗ trợ chung để loại bỏ các chất không hấp thu và duy trì huyết áp nếu cần thiết.

Đã có những báo cáo về trẻ em vô tình ăn phải bromocriptin. Các tác dụng phụ đã được báo cáo bao gồm nôn, ngủ gà và sốt. Bệnh nhân tự hồi phục trong vòng vài giờ hoặc sau khi điều trị triệu chứng.

Xử trí: Trong trường hợp mới uống: Nên dùng than hoạt, có thể cần nhắc rửa dạ dày.

Xử trí triệu chứng nhiễm độc cấp tính: Có thể cần dùng metoclopramid để điều trị nôn hoặc ảo giác.

Có thể điều trị hạ huyết áp bằng cách để bệnh nhân nằm ở tư thế Trendelenburg và truyền dịch, cân nhắc dùng thuốc vận mạch nếu không tăng được huyết áp.

Cập nhật lần cuối: 2021.

BUDESONID

Tên chung quốc tế: Budesonide.

Mã ATC: A07EA06, D07AC09, H02AB16, R01AD05, R03BA02.

Loại thuốc: Corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột khô dạng phun sương hít qua miệng: 90 microgam/nhát xịt, 180 microgam/nhát xịt.

Bột khô hít qua miệng: 100 microgam/nhát xịt, 200 microgam/nhát xịt, 400 microgam/nhát xịt.

Hỗn dịch khí dung hít qua miệng: 0,25 mg/2 ml, 0,5 mg/2 ml, 1 mg/2 ml.

Bột khô để hít qua mũi: 100 microgam/nhát xịt.

Hỗn dịch xịt mũi: 64 microgam/nhát xịt, 32 microgam/nhát xịt.

Nang giải phóng chậm: 3 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 9 mg.

Dược lực học

Budesonid là một corticosteroid tổng hợp không halogen hóa có hoạt tính glucocorticoid mạnh và hoạt tính mineralocorticoid yếu, thuốc có tác dụng chống viêm, ức chế miễn dịch, chống dị ứng. Khi sử dụng với liều điều trị, thuốc có tác dụng giảm đáp ứng viêm theo cơ chế ổn định màng lysosom của tế bào bạch cầu, ngăn cản sự giải phóng các acid hydrolase khỏi bạch cầu, ức chế đại thực bào tập trung tại mô viêm, giảm kết dính bạch cầu với nội mạc mạch máu, giảm tính thấm thành mạch và giảm phù nề; giảm hoạt hóa bỏ thể, đối kháng tác dụng của histamin, giảm quá trình biệt hóa tế bào sợi, giảm lắng đọng collagen do vậy giảm hình thành mô sẹo. Thuốc cũng làm tăng nồng độ lipocortin-1 có hoạt tính chống viêm, ức chế giải phóng các chất trung gian gây viêm và đáp ứng miễn dịch qua trung gian cytokin. Thuốc ức chế miễn dịch theo cơ chế giảm động của mô tới tương tác kháng nguyên kháng thể. Thuốc cũng kích thích tế bào dòng hồng cầu ở tủy xương, kéo dài đời sống của hồng cầu và tiểu cầu, tăng bạch cầu đa nhân trung tính và giảm bạch cầu ưa acid.

Budesonid có sinh khả dụng toàn thân thấp hơn các loại corticoid thông thường, thuốc chống viêm tại chỗ tốt và ít có tác dụng toàn thân do bị bất hoạt nhanh ở gan sau khi hấp thu. Cơ chế hoạt động của budesonid trong điều trị bệnh Crohn chưa rõ ràng.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống, nhưng sinh khả dụng toàn thân kém (9 - 21%) do chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh. Ở những người khỏe mạnh, sau khi uống liều 9 mg budesonid dạng viên nang giải phóng chậm, thuốc dường như được hấp thu hoàn toàn; nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2,2 nanogam/ml đạt được trong vòng 0,5 - 10 giờ. Sinh khả dụng toàn thân của một liều budesonid đường uống cao hơn (21%) ở những bệnh nhân mắc bệnh Crohn so với người khỏe mạnh (khoảng 9 - 15%). Sinh khả dụng của thuốc khi dùng các dạng tại chỗ khác như dạng phun sương là 39%, dạng khí dung là 6%, hít qua mũi là 21%.

T_{max} của viên nén giải phóng kéo dài: 30 - 600 phút, dạng phun

sương: 10 phút, dạng khí dung: 20 phút, dạng hít qua mũi: 0,6 giờ. **Phân bố:** V_d ở trẻ em 4 - 6 tuổi là 3 lít/kg. Ở người lớn là 200 lít hoặc 2,2 - 3,9 lít/kg. Khoảng 85 - 90% thuốc gắn kết với protein huyết tương.

Thuốc phân bố vào sữa mẹ: 0,3 - 1% liều dùng cho mẹ (bột để hít qua miệng).

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh (80 - 95%), chủ yếu do CYP3A4 thành hai chất chuyển hóa chính là 16 alpha-hydroxyprednisolon và 6 beta-hydroxybudesonid có hoạt tính glucocorticosteroid yếu (< 1% so với thuốc gốc).

Thải trừ: 60% budesonid thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và một phần nhỏ qua phân. Nửa đời thải trừ của thuốc khi dùng dạng khí dung ở trẻ em 4 - 6 tuổi: 2 - 3 giờ; thanh thiếu niên 10 - 14 tuổi: 1,5 giờ; người lớn: 2 - 3,6 giờ.

Độ thanh thải của thuốc ở trẻ em 4 - 6 tuổi là 0,5 lít/phút. Ở người lớn là 0,9 - 1,8 lít/phút.

Chỉ định

Phòng và điều trị viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch.

Dự phòng hen phế quản.

Điều trị polyp mũi.

Điều trị bệnh Crohn hoạt động từ nhẹ tới vừa ở hồi tràng và/hoặc đại tràng lên, điều trị duy trì bệnh Crohn khi bệnh thuyên giảm (cho tới 3 tháng).

Chống chỉ định

Quá mẫn với budesonid.

Điều trị ban đầu cơn hen cấp hoặc trạng thái hen cấp, cơn co thắt phế quản cấp.

Sử dụng vắc xin virus sống trên các bệnh nhân đang sử dụng thuốc ở liều ức chế miễn dịch.

Nhiễm trùng toàn thân (trừ trường hợp đang sử dụng các biện pháp điều trị đặc hiệu).

Thận trọng

Cần giảm liều từ từ các corticosteroid toàn thân khác trước khi chuyển sang budesonid dạng uống hoặc dạng hít do nguy cơ suy thượng thận nặng đe dọa tính mạng có thể xảy ra nếu ngừng thuốc đột ngột. Ở đa số người bệnh sau khi ngừng liệu pháp corticosteroid, phải cần vài tháng để hồi phục hoàn toàn chức năng HPA (trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận). Bệnh nhân cần được theo dõi trong suốt một vài tháng sau khi ngừng thuốc các dấu hiệu của hội chứng cai corticosteroid (như đau khớp, đau cơ, trầm cảm), nguy cơ suy thượng thận cấp khi có chấn thương phẫu thuật hoặc nhiễm trùng hoặc các tình trạng khác đi kèm với mất điện giải cấp hoặc các triệu chứng tái phát các bệnh lý dị ứng trước đây đã được kiểm soát với corticosteroid (như viêm mũi, eczema, viêm khớp dạng thấp).

Các bệnh nhân sử dụng các corticosteroid hoặc các thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ thủy đậu, sởi nặng nếu bị nhiễm. Bệnh nhân cần thận trọng, tránh nhiễm sởi, thủy đậu và tìm kiếm các biện pháp can thiệp y tế ngay khi bị nhiễm, đặc biệt với trẻ em. Nếu bị nhiễm thủy đậu, cần tiêm VZIG (varicella zoster immune globulin) hoặc tiêm tĩnh mạch globulin miễn dịch (IVIG) để làm giảm thiểu các triệu chứng của thủy đậu trong vòng 4 ngày bị nhiễm với virus gây bệnh. Nếu nhiễm sởi, cần tiêm bắp globulin miễn dịch IG (IM immune globulin).

Do thuốc làm giảm đáp ứng của trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận với stress, cần bổ sung các corticosteroid toàn thân trên các bệnh nhân đang có stress (như phẫu thuật).

Nếu xuất hiện cơn co thắt phế quản trong quá trình dùng thuốc, bệnh nhân cần ngừng thuốc, điều trị ngay lập tức với các thuốc giãn cơ trơn phế quản tác dụng nhanh dạng hít, sử dụng các biện pháp điều trị thay thế phù hợp. Thuốc không có tác dụng dẫn cơ trơn phế quản