

7,5 đến 10,5 mg (1 ml đến 1,5 ml).

Kinh nghiệm cho trẻ em dưới 18 tuổi còn hạn chế nên không có liều dùng khuyến cáo cho đối tượng này.

Hỗn dịch liposom

Gây tê thẩm giảm đau tại chỗ sau phẫu thuật

Liều khuyến cáo ở người lớn tới tối đa 266 mg (20 ml) tùy vào kích thước vùng phẫu thuật, thể tích cần thiết cho vùng phẫu thuật, tình trạng từng bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến an toàn của thuốc.

Phong bế đám rối thần kinh cánh tay liên cơ bậc thang để giảm đau vùng sau phẫu thuật

Liều khuyến cáo ở người lớn là 133 mg (10 ml).

Tương tác thuốc

Thận trọng khi dùng bupivacain cho bệnh nhân đang dùng các thuốc gây tê tại chỗ khác hoặc các thuốc/các chất có cấu trúc tương tự thuốc gây tê nhóm amid do làm tăng độc tính toàn thân.

Chưa có nghiên cứu riêng về tương tác của bupivacain và thuốc chống loạn nhịp nhóm III nhưng nên thận trọng khi dùng chung.

Những bệnh nhân dùng các thuốc gây tê tại chỗ, trong đó có bupivacain tăng nguy cơ methemoglobin máu khi dùng cùng các thuốc sau: các thuốc gây tê tại chỗ khác (như articain, benzocain, bupivacain, lidocain, mepivacain, prilocain, procain ropivacain, tetracain), các nitrat/nitrit (như nitric oxyd, nitroglycerin, nitroprussid, nitric oxyd), các thuốc chống ung thư (như cyclophosphamid, flutamid, hydroxyurê, isofamid, rasburicas, các kháng sinh (như acid para-aminosalicylic, dapson, nitrofuratoin, sulfanamid), thuốc chống sốt rét (như cloroquin, primaquin), thuốc chống co giật (như phenobarbital, phenytoin, natri valproat), các thuốc khác (như paracetamol, metoclopramid, quinin, sulfasalazin). Không được gây tê ngoài màng cứng ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông. Những bệnh nhân đang dùng aspirin cũng phải được đánh giá thời gian chảy máu trước khi gây tê ngoài màng cứng.

Khi dùng bupivacain đồng thời cùng epinephrin hoặc chất gây co mạch khác không nên dùng cùng các thuốc nhóm ergot (alkaloid nấm cựa gà) do nguy cơ tăng huyết áp nặng. Các dung dịch bupivacain chứa chất gây co mạch (như epinephrin) cần dùng rất thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc imipramin do có thể gây tăng huyết áp nặng kéo dài. Tránh dùng cùng các thuốc này. Nếu cần dùng thì phải theo dõi sát bệnh nhân.

Với dạng hỗn dịch liposom:

Bupivacain dạng dung dịch dùng cùng dạng hỗn dịch liposom có thể ảnh hưởng đến dược động học và/hoặc đặc điểm lý hóa của dạng hỗn dịch liposom và tác dụng này phụ thuộc vào nồng độ. Vì vậy, khi dùng bupivacain dạng dung dịch và bupivacain dạng hỗn dịch liposom cùng nhau trong cùng một xy lanh, nên tiêm bupivacain dạng dung dịch ngay trước khi dùng hỗn dịch liposom mà tỉ lệ liều bupivacain (tính ra mg) của dung dịch với dạng hỗn dịch liposom không vượt quá 1 : 2. Cần lưu ý khi dùng cùng như vậy sẽ làm tăng độc tính của thuốc.

Không dùng bupivacain dạng hỗn dịch liposom với thuốc tê khác bupivacain do các thuốc tê khác có thể gây giải phóng tức thì bupivacain từ hỗn dịch liposom khi dùng cùng. Có thể dùng bupivacain dạng hỗn dịch liposom sau khi dùng lidocain ít nhất 20 phút. Chưa có dữ liệu về việc dùng bất kỳ thuốc tê nào khác trước khi dùng hỗn dịch liposom. Không trộn lẫn hỗn dịch liposom với thuốc tê khác.

Khi dùng các chất sát khuẩn tại chỗ (như povidon iod), phải để khô vị trí gây tê trước khi dùng bupivacain dạng hỗn dịch liposom để tránh thuốc tiếp xúc với chất sát khuẩn.

Tương kỵ

Không trộn lẫn các thuốc chứa bupivacain với các thuốc khác. Không pha loãng hỗn dịch liposom với nước hoặc các chất nhược trưng do làm phá vỡ các tiểu phân liposom.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Độc tính toàn thân của bupivacain chủ yếu trên hệ TKTW và tim mạch, xuất hiện khi nồng độ thuốc trong máu tăng do tiêm vào mạch máu hoặc dùng quá liều hoặc khi hấp thu nhanh vào máu khi dùng ở vùng tưới máu tốt.

Trên TKTW, các triệu chứng đầu tiên là xây xẩm, co giật, cảm giác ngứa ran quanh miệng, tê bì ở lưỡi, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị lực. Các triệu chứng nặng hơn như loạn ngôn, rung giật cơ, run và là các triệu chứng báo hiệu co giật toàn thể. Sau đó, bệnh nhân có thể mất ý thức, co giật cơn lớn có thể kéo dài vài giây đến vài phút. Tình trạng thiếu oxy và tăng thân nhiệt nhanh chóng xảy ra sau co giật do tăng hoạt động của cơ, đồng thời ảnh hưởng đến hô hấp và có thể mất chức năng đường thở. Ở những trường hợp ngộ độc nặng có thể ngừng thở. Các tình trạng khác có thể gặp gồm nhiễm toan acid, tăng kali huyết. Khả năng hồi phục phụ thuộc vào sự tái phân bố thuốc gây tê tại chỗ từ thần kinh trung ương và khả năng chuyển hóa, thải trừ thuốc. Bệnh nhân có thể hồi phục nhanh trừ khi dùng một lượng lớn thuốc gây tê.

Trên tim mạch, các triệu chứng xuất hiện ở những bệnh nhân nặng. Ở bệnh nhân an thần mạnh hoặc gây mê toàn thể, có thể không có các dấu hiệu trên TKTW trước đó. Tình trạng hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn nhịp tim, thậm chí ngừng tim có thể xảy ra.

Xử trí: Khi xuất hiện các dấu hiệu ngộ độc cấp tính, ngừng ngay thuốc gây tê tại chỗ. Khi có những dấu hiệu đầu tiên ngộ độc, cần đảm bảo oxy cho bệnh nhân. Bước đầu tiên trong xử trí độc tính toàn thân, cũng như tình trạng kém thông khí hoặc ngừng thở cần chú ý ngay lập tức thiết lập và duy trì đường thở cho bệnh nhân, thông khí hỗ trợ hoặc thông khí kiểm soát có hiệu quả với 100% oxy bằng hệ thống cho phép thở áp lực dương qua mask. Điều này có thể giúp chống co giật nếu bệnh nhân chưa xảy ra co giật.

Khi cần thiết dùng thuốc để kiểm soát co giật cho bệnh nhân. Liều tiêm tĩnh mạch 50 - 100 mg succinylcholin có thể giúp giảm co giật mà không ức chế TKTW, tim mạch. Có thể tiêm tĩnh mạch liều 5 - 10 mg diazepam hoặc 50 - 100 mg thiopental nhưng cần lưu ý rằng các thuốc chống co giật có thể ức chế TKTW, ức chế chức năng hô hấp và tim mạch. Truyền nhũ tương lipid cho bệnh nhân ngay khi có thể.

Nếu tình trạng ức chế tuần hoàn xảy ra (hạ huyết áp, nhịp tim chậm), điều trị phù hợp cho bệnh nhân bằng truyền dịch qua đường tĩnh mạch, dùng thuốc vận mạch, thuốc tăng co bóp cơ tim. Nếu bệnh nhân bị ngừng tim, ngay lập tức hồi sức tim phổi.

Cập nhật lần cuối: 2020.

BUPRENORPHIN

Tên chung quốc tế: Buprenorphine.

Mã ATC: N02AE01, N07BC01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngậm dưới lưỡi: 200 microgam; 400 microgam; 800 microgam buprenorphin (dạng muối hydroclorid).

Viên ngậm trên lưỡi: 200 microgam; 400 microgam; 800 microgam buprenorphin (dạng muối hydroclorid).

Thuốc tiêm: 300 microgam buprenorphin trong 1 ml (dạng muối hydroclorid).

Dung dịch tiêm dưới da giải phóng kéo dài: 800 microgam; 1 600 microgam; 2 400 microgam; 3 200 microgam; 6 400 microgam; 9 600 microgam; 12 800 microgam buprenorphin (dạng muối hydroclorid).

Miếng dán giải phóng thuốc qua da: 35 - 52,5 - 70 microgam/giờ trong 96 giờ; 5 - 10 - 15 - 20 microgam/giờ trong 7 ngày.

Miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng: 75 microgam, 150 microgam, 300 microgam, 450 microgam, 600 microgam, 750 microgam và 900 microgam buprenorphin.

Dụng cụ chứa thuốc cấy dưới da: 7 420 microgam buprenorphin (8 000 microgam buprenorphin dạng muối hydroclorid).

Dược lực học

Buprenorphin là thuốc giảm đau opioid, có tính chất chủ vận và đối kháng hỗn hợp với opioid. Thuốc có tác dụng chủ vận từng phần trên receptor μ trong hệ TKTW và các mô ngoại biên, trong khi tác dụng trên receptor κ và δ chưa được xác định rõ. Một số bằng chứng cho thấy, thuốc có tác dụng đối kháng trên receptor κ ở ngoại vi. Thuốc có tác dụng giảm đau và các tác dụng khác trên TKTW tương tự morphin về tính chất. Khi tiêm bắp, khoảng 0,4 mg buprenorphin giảm đau tương đương 10 mg morphin. Thời gian giảm đau thay đổi nhưng thường dài hơn morphin. Buprenorphin cũng gây hiện tượng lệ thuộc thuốc nhưng thấp hơn các chất chủ vận opioid như morphin. Khi ngừng dùng buprenorphin, triệu chứng cai thuốc xuất hiện chậm sau 2 ngày đến 2 tuần và biểu hiện không nặng như morphin.

Buprenorphin có ái lực cao, gắn kết chậm và tách chậm khỏi receptor μ có thể lý giải cho việc tác dụng của thuốc xuất hiện tương đối chậm nhưng kéo dài và phần nào hạn chế được khả năng lệ thuộc thuốc về thể chất.

Hoạt tính chủ vận và đối kháng trên receptor opioid của buprenorphin liên quan đến liều. Khi tiêm dưới da, với mức liều đến 1 mg, buprenorphin có hiệu lực giảm đau; với liều trên 1 mg, hoạt tính chủ vận của thuốc giảm xuống và hoạt tính đối kháng chiếm ưu thế. Khi tiêm bắp, hoạt tính đối kháng opioid của buprenorphin xuất hiện chủ yếu ở mức liều trên 0,8 mg. Hoạt tính đối kháng morphin của buprenorphin tương đương hoặc cao hơn gấp 3 lần so với naloxon. Trên một số người bệnh nghiện opioid, buprenorphin gây triệu chứng cai thuốc từ mức nhẹ đến trung bình. Trên người bệnh đang trong trị liệu dài ngày bằng buprenorphin, tiêm dưới da liều đơn morphin lên đến 120 mg, buprenorphin vẫn có khả năng ức chế tác dụng của morphin.

Các opioid tác dụng ngắn khi dùng lặp lại sẽ dẫn đến những thay đổi về sinh lý thần kinh ở cấp độ tế bào và phân tử, bao gồm động học receptor, tín hiệu qua màng, dẫn truyền sau synap và các chất truyền tin nội bào dẫn đến sự phụ thuộc về thể chất và nghiện thuốc. Các opioid tác dụng dài như methadon, buprenorphin gây dung nạp chéo trên receptor opioid, vì thế ngăn ngừa được triệu chứng cai thuốc và cạnh tranh vị trí gắn trên receptor nên ức chế được tác dụng của các opioid khác. Hiện nay ở nhiều nước, buprenorphin được dùng để điều trị phụ thuộc opioid, dùng buprenorphin và buprenorphin kết hợp với naloxon đặt dưới lưỡi với liều buprenorphin hằng ngày 12 - 16 mg.

Có thể dự phòng ức chế hô hấp và những tác dụng khác của buprenorphin bằng cách cho dùng trước naloxon, nhưng dù với liều cao, naloxon không đảo ngược được tác dụng ức chế hô hấp và các tác dụng khác nói trên khi chúng đã xảy ra, có thể do buprenorphin tách rất chậm khỏi các thụ thể opioid. Vì có ít tác dụng với tim mạch và không gây phản ứng kiểu phản vệ như morphin, buprenorphin có thể an toàn hơn morphin khi dùng làm thuốc giảm đau cho người suy giảm chức năng tim được phẫu thuật tim mạch.

Dược động học

Hấp thu: Buprenorphin được hấp thu tương đối tốt qua hầu hết các đường dùng thuốc; xấp xỉ 40 - 90% liều dùng được hấp thu sau khi tiêm bắp và 55% khi ngâm dưới lưỡi. Sau khi tiêm bắp, buprenorphin nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Khi đặt dưới lưỡi, thuốc được hấp thu qua niêm mạc miệng và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 90 phút. Khi dùng dưới dạng miếng dán, thuốc hấp thu qua da, đạt nồng độ hiệu quả tối thiểu trong 12 - 24 giờ và đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 60 giờ. Tuy nhiên, chưa đủ dữ liệu về mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết tương với tác dụng giảm đau. Thời gian giảm đau do buprenorphin có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi, hơi dài hơn ở người cao tuổi. Sau khi tiêm một liều 0,15 - 0,6 mg buprenorphin, tác dụng giảm đau thường xuất hiện trong vòng 10 - 30 phút, đạt mức tối đa trong vòng 60 phút. Sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch một liều 0,2 - 0,3 mg, thời gian giảm đau trung bình dài 6 giờ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc nhanh chóng phân bố vào dịch não tủy (trong vòng vài phút) với nồng độ xấp xỉ 15 - 25% trong huyết tương. Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch ở người lớn là 97 lít/kg. Khoảng 96% buprenorphin gắn với protein huyết tương, chủ yếu gắn với alpha và beta-globulin. Thuốc qua được nhau thai.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa tại gan thông qua phản ứng oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 thành chất chuyển hóa có tác dụng dược lý là N-dealkylbuprenorphin (norbuprenorphin). Cả buprenorphin và norbuprenorphin đều liên hợp với glucuronic. Khi dùng qua đường uống, buprenorphin có chuyển hóa bước đầu qua gan. Có bằng chứng cho thấy thuốc có chu trình gan ruột.

Thải trừ: Khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ trong huyết tương của thuốc khoảng từ 1,2 - 7,2 giờ. Khi đặt dưới lưỡi hay dùng dạng miếng dán, nửa đời thải trừ kéo dài từ 20 - 36 giờ hoặc hơn. Buprenorphin và chất chuyển hóa thải trừ qua phân và nước tiểu. Buprenorphin thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ norbuprenorphin cũng được tìm thấy qua đường này, nhưng đường thải trừ chính của chất chuyển hóa là qua nước tiểu. Sau khi tiêm bắp buprenorphin với liều 2 microgam/kg, xấp xỉ 70% liều dùng thải trừ qua phân và 27% thải trừ qua nước tiểu trong vòng 7 ngày. Đối với trẻ em, độ thanh thải của thuốc tăng hơn người lớn nên có thể phải giảm khoảng cách đưa liều. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 0,6 mg, khoảng 30% liều được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 7 ngày.

Chỉ định

Đau vừa và nặng trong ung thư và các trường hợp đau nặng không đáp ứng với thuốc giảm đau không opioid.

Dạng viên ngâm trên lưỡi, viên ngâm dưới lưỡi, dung dịch tiêm dưới da giải phóng kéo dài, dụng cụ chứa thuốc cấy dưới da: Điều trị phụ thuộc opioid, phối hợp với điều trị về xã hội và tâm lý.

Miếng dán giải phóng thuốc qua da, miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng, viên ngâm dưới lưỡi, dung dịch tiêm bắp/tĩnh mạch: Giảm đau trong các trường hợp đau vừa và nặng.

Chống chỉ định

Tất cả các dạng thuốc:

Quá mẫn với buprenorphin. Suy hô hấp.

Miếng dán qua da:

Người bệnh phụ thuộc opioid và điều trị cai nghiện narcotic.

Người bệnh đang dùng thuốc IMAO hoặc đã ngừng IMAO trong vòng 2 tuần trước đó.

Người bệnh nhược cơ.

Người bệnh sàng rượu.

Phụ nữ mang thai.

Hen phế quản cấp tính hoặc nặng trong điều kiện không được giám sát đầy đủ hoặc không có thiết bị hồi sức.

Đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ tắc nghẽn đường tiêu hóa, bao gồm cả liệt ruột.

Viên ngậm trên lưỡi, dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài:

Suy hô hấp nặng.

Suy gan nặng.

Nghiện rượu cấp hoặc sáng rượu.

Viên ngậm dưới lưỡi:

Phụ nữ cho con bú.

Miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng:

Hen phế quản nặng hoặc cấp.

Đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ tắc nghẽn đường tiêu hóa bao gồm cả liệt ruột.

Thận trọng

Do nguy cơ ức chế hô hấp, phải sử dụng buprenorphin thận trọng cho người có tổn thương phổi hoặc suy giảm chức năng hô hấp (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tâm phế, giảm dự trữ hô hấp, giảm oxy huyết, tăng carbon dioxyd huyết, có ức chế hô hấp từ trước) hoặc người đang dùng đồng thời thuốc ức chế hô hấp khác. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp của người bệnh trong vòng 24 - 72 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc và sau mỗi lần tăng liều. Ở người bệnh bị tăng CO₂ vì suy hô hấp do sử dụng opiat có thể làm tăng tác dụng an thần của thuốc, có thể dẫn đến tăng áp lực nội sọ. Nếu phải ngừng dạng thuốc tiêm dưới da giải phóng kéo dài vì suy giảm chức năng hô hấp do thuốc, cần tiếp tục theo dõi người bệnh trong vài tháng tiếp theo.

Dạng thuốc phóng thích thuốc qua niêm mạc miệng của buprenorphin sử dụng trong điều trị phụ thuộc opiat, không nên được sử dụng để giảm đau. Quá liều gây tử vong đã được báo cáo sau khi dùng 2 mg buprenorphin ngậm dưới lưỡi để giảm đau ở những người đang không dùng opiat. Không nên sử dụng buprenorphin dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài cho những người đang không dùng opiat. An toàn và hiệu quả của buprenorphin miếng dán qua da để điều trị phụ thuộc opiat chưa được thiết lập.

Các dạng bào chế của opiat giải phóng kéo dài (như miếng dán qua da buprenorphin) có liên quan đến nguy cơ quá liều và tử vong cao hơn do lượng thuốc lớn hơn trong mỗi đơn vị liều. Lạm dụng hoặc dùng nhầm miếng dán qua da hoặc miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng bằng cách cho vào miệng, nhai, nuốt hoặc sử dụng theo những cách không lường trước khác có thể gây nghẹn, quá liều và tử vong.

Dụng cụ cấy dưới da buprenorphin bị nhô ra khỏi da hoặc đã bị rơi hẳn ra ngoài có thể bị lạm dụng và dùng nhầm.

Người bệnh tiếp xúc với hoặc dùng buprenorphin có thể có nguy cơ lạm dụng, nghiện, dùng nhầm có thể dẫn đến quá liều và tử vong.

Trường hợp dùng opiat để điều trị giảm đau, chỉ nên phối hợp opiat với benzodiazepin hoặc các thuốc gây ức chế TKTW (như thuốc an thần, gây ngủ, giãn cơ, gây mê, thuốc chống loạn thần, các opiat khác, rượu) cho người bệnh không có lựa chọn điều trị thay thế khác. Nếu cần phối hợp phải dùng liều thấp nhất, trong thời gian ngắn nhất và theo dõi chặt dấu hiệu suy hô hấp và an thần của người bệnh. Nên tránh dùng đồng thời buprenorphin với rượu.

Trường hợp dùng opiat để điều trị tình trạng lệ thuộc thuốc cần theo dõi chặt người bệnh để giảm thiểu nguy cơ liên quan đến dùng phối hợp opiat với benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế TKTW.

Cần thận trọng và theo dõi thường xuyên điện tâm đồ ở người bệnh dùng buprenorphin có giảm kali huyết, giảm maginesi máu hoặc các bệnh tim mạch không ổn định (rung nhĩ không ổn định, nhịp tim chậm có triệu chứng, suy tim xung huyết không ổn định, thiếu

máu cơ tim hoạt động). Nên tránh sử dụng buprenorphin ở người có tiền sử hoặc gia đình có người mắc hội chứng QT kéo dài và người bệnh có dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (như quinidin, procainamid, disopyramid) hoặc nhóm III (như sotalolol, amiodaron, dofetilid) hoặc các thuốc khác mà có thể gây kéo dài khoảng QT. Ngừng sử dụng buprenorphin đột ngột hoặc giảm liều nhanh có thể dẫn đến các triệu chứng cai thuốc ở người bệnh phụ thuộc vào thuốc, cần giảm liều dần dần khi ngừng điều trị bằng dạng thuốc cấy dưới da.

Để tránh các triệu chứng cai thuốc ở người bệnh đang sử dụng thuốc giảm đau opiat, nên giảm liều thuốc giảm đau opiat hiện tại đến liều tương đương với không quá 30 mg morphin sulfat mỗi ngày trước khi chuyển sang buprenorphin. Ở người bệnh bắt đầu điều trị bằng buprenorphin để điều trị tình trạng lệ thuộc thuốc, nên bắt đầu điều trị khi có bằng chứng rõ ràng về việc ngừng opiat. Trước khi điều trị bằng buprenorphin dạng cấy dưới da hoặc tiêm dưới da giải phóng kéo dài, người bệnh cần được điều trị ổn định bằng dạng viên giải phóng qua niêm mạc miệng.

Vì buprenorphin được chuyển hóa ở gan, tác dụng của thuốc có thể tăng lên và/hoặc kéo dài ở người bệnh suy gan. Nên thận trọng khi tiêm buprenorphin ở người bệnh suy gan nặng. Khi sử dụng miếng dán buprenorphin giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng để giảm đau, nên điều chỉnh liều ở người bệnh suy gan nặng. Người bệnh bị suy gan trung bình hoặc nặng nên được theo dõi về độc tính hoặc quá liều. Vì miếng dán giải phóng thuốc qua da buprenorphin có tác dụng trong 7 ngày, nên sử dụng chế độ giảm đau thay thế cho phép linh hoạt với liều cao hơn ở những người bệnh bị suy gan nặng.

Không khuyến cáo sử dụng buprenorphin dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài và dạng cấy dưới da cho người bệnh suy gan trung bình và nặng, do dạng giải phóng kéo dài không thể chỉnh liều nhanh và không thể chỉnh liều dạng cấy dưới da. Nếu bị suy gan trung bình đến nặng trong thời gian sử dụng buprenorphin dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài và dạng cấy dưới da, nên theo dõi các triệu chứng độc tính và quá liều ở người bệnh. Nếu các triệu chứng này xảy ra ở người bệnh dùng dạng cấy dưới da, cần lấy thuốc đang được cấy dưới da ra khỏi cơ thể. Cần theo dõi người bệnh dùng dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài đến vài tháng, nếu độc tính và quá liều xảy ra trong vòng 2 tuần sau khi tiêm, có thể phải phẫu thuật cắt bỏ khu vực có chứa buprenorphin nếu cần. Biến cố bất lợi nghiêm trọng tại gan đã xảy ra ở những người bệnh dùng buprenorphin để điều trị tình trạng lệ thuộc opiat. Ở người bệnh có các yếu tố nguy cơ có các phản ứng bất lợi này (như đang có bất thường enzym gan, nhiễm HBV hoặc HCV, sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính trên gan,...), buprenorphin có thể là nguyên nhân hoặc góp phần gây một số các tác dụng phụ có hại cho gan. Ở những người bệnh bị lệ thuộc opiat, nên đánh giá chức năng gan trước khi bắt đầu và định kỳ trong quá trình điều trị bằng buprenorphin. Cũng cần đánh giá chức năng gan trước khi bắt đầu và định kỳ trong quá trình dùng buprenorphin để giảm đau ở người bệnh có nguy cơ nhiễm độc gan (ví dụ, người bệnh có tiền sử uống rượu quá mức hoặc bệnh gan).

Trong trường hợp có biến cố bất lợi tại gan, cần đánh giá sinh lý và nguyên nhân cẩn thận. Ở một số người bệnh, việc ngừng buprenorphin có thể cải thiện tình trạng viêm gan cấp tính trong khi ở người bệnh khác không cần giảm liều. Nếu quyết định ngừng điều trị buprenorphin, nên ngừng thuốc một cách thận trọng để ngăn ngừa các triệu chứng cai thuốc và ở những người bệnh đang điều trị nghiện opiat, có thể có nguy cơ quay lại sử dụng ma túy; cần theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Buprenorphin có thể gây hạ huyết áp nặng, bao gồm hạ huyết áp thể đứng và ngất ở người bệnh cấp cứu. Do nguy cơ hạ huyết

áp nghiêm trọng tăng lên ở những người bệnh suy giảm thể tích máu hoặc sử dụng đồng thời một số thuốc ức chế TKTW (như phenothiazin, các thuốc gây mê nói chung), những người bệnh này nên được theo dõi về hạ huyết áp sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều buprenorphin. Nên tránh sử dụng buprenorphin ở những người bệnh bị sốc tuần hoàn vì thuốc có thể gây giãn mạch dẫn đến làm giảm thêm cung lượng tim và huyết áp.

Tác dụng ức chế hô hấp của opiat thúc đẩy quá trình giữ CO₂, có thể dẫn đến tăng áp lực nội sọ. Người bệnh có thể đặc biệt nhạy cảm với những tác động này (như những người có bằng chứng tăng áp lực nội sọ hoặc khối u não) nên được theo dõi chặt chẽ về an thần và ức chế hô hấp, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Các opiat cũng có thể che khuất diễn biến lâm sàng ở người bệnh chấn thương đầu. Nên tránh sử dụng buprenorphin ở những người bệnh bị suy giảm ý thức hoặc hôn mê.

Buprenorphin có thể làm tăng tần suất co giật ở người bệnh rối loạn co giật và có thể làm tăng nguy cơ co giật ở một số tình trạng lâm sàng liên quan đến co giật. Người bệnh bị rối loạn co giật nên được theo dõi về tình trạng mà sự kiểm soát co giật xấu đi trong khi điều trị bằng buprenorphin.

Các opiat có thể làm tăng nồng độ amylase huyết thanh và gây co thắt cơ vòng Oddi. Nên theo dõi các triệu chứng xấu đi ở người bệnh mắc bệnh đường mật, bao gồm cả những người bị viêm tụy cấp. Các dạng bào chế buprenorphin được sử dụng để giảm đau được chống chỉ định ở những người bệnh nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán tắc nghẽn đường tiêu hóa bao gồm cả liệt ruột.

Giống như các opiat khác, buprenorphin có thể che khuất chẩn đoán và/hoặc diễn biến lâm sàng của bệnh cấp tính tại bụng.

Những người đã cấy buprenorphin dưới da hoặc tiêm dưới da dạng giải phóng kéo dài buprenorphin trong vòng 6 tháng trước đó mà cần gây mê hoặc điều trị giảm đau trong đau cấp tính, nên sử dụng thuốc giảm đau không opiat bất cứ khi nào có thể. Những người bệnh cần giảm đau bằng opiat có thể được điều trị bằng chất chủ vận opiat đầy đủ, có ái lực cao dưới sự giám sát của bác sĩ lâm sàng, đặc biệt chú ý đến chức năng hô hấp. Do có thể dùng liều cao để giảm đau, khả năng gây độc tính tăng lên.

Cấy không đúng vị trí dạng thuốc cấy dưới da có thể gây biến chứng nghiêm trọng bao gồm tổn thương thần kinh và dụng cụ cấy chứa thuốc bị di chuyển dẫn đến tắc mạch và tử vong. Dụng cụ cấy có thể bị nhô ra tại chỗ hoặc bị đẩy ra ngoài da, cả hai tình trạng này đều có thể do việc cấy thuốc không hoàn thiện hoặc nhiễm trùng tại vị trí cấy và có thể gây biến cố do vô tình tiếp xúc với thuốc. Dạng cấy dưới da buprenorphin phải được thực hiện đúng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Điều cần thiết là mỗi bộ cấy ghép phải được đặt dưới da sao cho có thể sờ thấy được sau khi đặt và xác nhận vị trí thích hợp bằng cách sờ nắn ngay sau khi cấy thuốc. Chấn thương thần kinh hoặc mạch máu có thể xảy ra nếu cấy buprenorphin vào cơ bắp hoặc mạc (fascia). Nếu dụng cụ cấy được cắm quá sâu, không thể sờ thấy hoặc di chuyển, việc loại bỏ có thể phức tạp. Có thể cần thực hiện thêm các thủ thuật phẫu thuật để loại bỏ dụng cụ cấy mà trước đó được đưa vào quá sâu mà không thể dễ dàng định vị. Tổn thương các cấu trúc thần kinh hoặc mạch máu sâu hơn có thể xảy ra khi lấy dụng cụ đã được cấy sâu ra. Sờ nắn quá mức ngay sau khi đặt hoặc lấy ra không đúng cách có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng tại vị trí cấy thuốc.

Do dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài buprenorphin tạo thành một khối rắn khi tiếp xúc với dịch cơ thể, nên nếu sử dụng dạng này tiêm tĩnh mạch có thể dẫn đến tử vong hoặc biến chứng nghiêm trọng (như tắc tĩnh mạch, tổn thương mô tại chỗ, biến cố huyết khối bao gồm thuyên tắc phổi đe dọa tính mạng). Không sử dụng dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Do sự hấp thu của buprenorphin dạng miếng dán qua da phụ thuộc một phần vào nhiệt độ của da và tăng khi nhiệt độ tăng, người bệnh bị sốt trong khi sử dụng miếng dán qua da và những người có nhiệt độ cơ thể nền tăng lên do tập thể dục cường độ cao cần được theo dõi chặt chẽ, nên khuyến cáo người bệnh tránh để vị trí dán hoặc khu vực xung quanh vị trí dán trực tiếp với các nguồn nhiệt bên ngoài. Người bệnh ung thư bị viêm niêm mạc miệng có thể hấp thụ buprenorphin từ dạng miếng dán trong niêm mạc miệng nhanh hơn dự đoán và có khả năng đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn. Giảm liều và theo dõi cẩn thận về độc tính hoặc quá liều được khuyến cáo ở những người bệnh bị viêm niêm mạc đã biết hoặc nghi ngờ khi sử dụng dạng miếng dán trong niêm mạc miệng. Hiệu lực và tính an toàn chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 16 tuổi đối với dạng viên và ở trẻ em dưới 2 tuổi đối với dạng thuốc tiêm.

Thời kỳ mang thai

Thuốc giảm đau tác dụng trung tâm loại morphin có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh. Do đó chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết trong những giờ trước khi đẻ. Nếu đã dùng buprenorphin, phải theo dõi hô hấp của đứa trẻ trong thời gian dài, vì nửa đời thải trừ của thuốc rất dài ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố vào sữa mẹ với lượng nhỏ, khuyến cáo không nên dùng thuốc cho người mẹ trừ khi thật cần thiết hoặc tránh không cho con bú mẹ trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên người nghiện opiat, buprenorphin có thể gây độc gan cấp, bao gồm tăng enzym gan, viêm gan vàng da, suy gan, hoại tử gan, hội chứng não gan và hội chứng gan thận. Những phản ứng này cũng có thể xảy ra khi lạm dụng buprenorphin, đặc biệt với liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch.

Những ADR về tim mạch và ADR khác (an thần, buồn nôn, nôn, chóng mặt, ra mồ hôi, nhức đầu) của buprenorphin giống các ADR của các opioid kiểu morphin, nhưng tần suất có thể khác. Vì hội chứng cai nghiện yếu hơn, khả năng gây nghiện của buprenorphin ít hơn so với morphin.

Thường gặp

TKTW: ngủ lơ mơ, ức chế hô hấp, chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ, hơi choáng váng, lú lẫn.

Tim mạch: hạ huyết áp.

Hô hấp: giảm thông khí.

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn, khô miệng, táo bón.

Da: viêm da dị ứng, ngoại ban, mày đay.

Mắt: co đồng tử.

Ít gặp

Toàn thân: toát mồ hôi, phản ứng dị ứng.

TKTW: sáng khoái, nói liú nhíu, khó chịu, mệt mỏi, tình trạng kích động, lú lẫn.

Tim mạch: tăng huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc chậm, những khác thường về điện tâm đồ.

Hô hấp: ức chế hô hấp, khó thở, chứng xanh tím, ngừng thở.

Sinh dục - niệu: bí tiểu tiện.

Thần kinh - cơ và xương: dị cảm.

Mắt: nhìn mờ, khác thường về thị giác.

Hiếm gặp

TKTW: trầm cảm, ảo giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xử trí ADR tương tự các thuốc giảm đau opioid khác. Tuy nhiên, tác dụng của buprenorphin chỉ bị đảo ngược từng phần bởi naloxon. Naloxon và doxapram đã được dùng để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin gây nên, nhưng chỉ có hiệu quả một phần và trong

một số trường hợp hiếm hoàn toàn không hiệu quả. Do đó, phương pháp chủ yếu để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin là hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp nhân tạo và cho thở oxy khi cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dạng tiêm thông thường để điều trị giảm đau:

Để điều trị giảm đau nặng, dùng dạng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm (ít nhất 2 phút) buprenorphin hydroclorid. Có thể truyền tĩnh mạch liên tục, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch sử dụng dụng cụ truyền có kiểm soát và tiêm ngoài màng cứng.

Để truyền liên tục, hòa tan buprenorphin hydroclorid dạng tiêm vào dung dịch natri clorid 0,9% đến nồng độ 15 microgam/ml và truyền qua dụng cụ truyền có kiểm soát. Chi người thành thạo kỹ thuật truyền và theo dõi các vấn đề của người bệnh do sử dụng buprenorphin (như suy hô hấp) mới được thực hiện truyền tĩnh mạch liên tục buprenorphin cho người bệnh.

Để tiêm ngoài màng cứng, hòa tan buprenorphin hydroclorid dạng tiêm vào dung dịch natri clorid 0,9% đến nồng độ 6 - 30 microgam/ml. Cần kiểm tra bằng mắt về các vấn đề về màu sắc dung dịch buprenorphin hydroclorid tiêm và dung dịch hòa tan của buprenorphin hydroclorid trước khi tiêm.

Nếu vô tình da bị tiếp xúc với thuốc, bất cứ quần áo, vải gạc có chứa thuốc cần phải loại bỏ và rửa vùng bị tiếp xúc với thuốc bằng nước.

Dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài:

Sử dụng để điều trị tình trạng lệ thuộc thuốc ở người bệnh đã bắt đầu điều trị với dạng giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng sau khi chỉnh liều trong ít nhất 7 ngày, dạng tiêm giải phóng kéo dài chỉ tiêm dưới da bụng với khoảng cách đưa liều là mỗi tháng (cách nhau tối thiểu 26 ngày giữa các lần tiêm). Không được sử dụng dạng tiêm dưới da để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài buprenorphin cần được để ra khỏi tủ lạnh cho đến khi đạt nhiệt độ phòng (trong tối thiểu là 15 phút) trước khi tiêm cho người bệnh.

Không nên mở túi có chứa ống tiêm cho đến khi người bệnh đến tiêm và không nên gắn kim vào bơm tiêm cho đến ngay trước khi dùng. Nên kiểm tra bằng mắt về sự đổi màu và các vấn đề trước khi dùng. Nên hủy thuốc nếu đã được bảo quản ở nhiệt độ phòng trên 7 ngày. Tiêm thuốc vào vùng bụng ở vị trí có mô dưới da đầy đủ, không có tình trạng bất thường ở da (như nốt, tổn thương, sắc tố quá mức). Không tiêm thuốc vào các khu vực bị kích thích, đỏ, bầm tím, nhiễm trùng hoặc sẹo. Nên tiêm thuốc khi người bệnh ở tư thế nằm ngửa. Thay đổi vị trí mỗi lần tiêm.

Sau khi tiêm, thuốc sẽ tạo thành cục rắn dưới da có chứa thuốc, buprenorphin được giải phóng dần dần từ cục rắn này. Người bệnh cần được thông báo rằng có thể hình thành một khối/cục tại chỗ tiêm trong vài tuần và kích thước sẽ giảm theo thời gian. Cần hướng dẫn người bệnh để họ không chà xát hoặc xoa bóp chỗ tiêm hoặc không để dây thắt lưng chà xát vào vị trí đó. Cần theo dõi các dấu hiệu nhiễm trùng ở vị trí tiêm. Nếu cần, có thể phẫu thuật cắt bỏ khối/cục dưới gây tê tại chỗ trong vòng 14 ngày sau khi tiêm.

Ngậm dưới lưỡi:

Ngậm dưới lưỡi cho người bệnh phụ thuộc opiat.

Viên ngậm dưới lưỡi buprenorphin được đặt dưới lưỡi để hòa tan thuốc. Uống nước ấm trước khi dùng viên ngậm dưới lưỡi sẽ làm tăng hòa tan. Với liều cần nhiều viên, đặt tất cả các viên xuống dưới lưỡi cùng một lúc hoặc đặt 2 viên dưới lưỡi cùng một lúc nếu không thể đặt thoải mái > 2 viên dưới lưỡi. Giữ viên thuốc dưới lưỡi, không nhai, nuốt viên thuốc cho đến khi viên thuốc hòa tan hoàn toàn. Nếu cần dùng các liều tiếp theo, nên dùng theo cách trước đó đã dùng để duy trì sinh khả dụng của thuốc. Phải để nguyên viên ngậm dưới lưỡi, không được cắt. Không được để

thuốc gần tầm tay trẻ em và nên hủy các viên thuốc thừa sau khi kết thúc điều trị với buprenorphin.

Miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng để điều trị giảm đau:

Miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng để điều trị giảm đau trong các trường hợp đau nặng, cần giảm đau liên tục và hàng ngày khi các liệu pháp điều trị khác không hiệu quả. Miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng sử dụng mỗi 12 giờ. Ngay trước khi dán miếng dán cần làm ướt vị trí trong má bằng lưỡi hoặc rửa miệng bằng nước để làm ẩm vị trí dán. Dán miếng dán ngay sau khi bóc vỏ bọc với phía màu vàng vào trong má nơi gần với niêm mạc ẩm. Dùng ngón tay khô và sạch giữ toàn bộ miếng dán tại chỗ dán trong 5 giây, sau đó để nguyên đến khi thuốc hòa tan hoàn toàn (thường là trong vòng 30 phút). Không được dán miếng dán vào các vị trí loét hoặc sưng trong miệng. Không được dùng lưỡi và các ngón tay để di chuyển miếng dán. Nhai hoặc nuốt miếng dán có thể dẫn đến giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương và giảm sinh khả dụng của thuốc. Không sử dụng miếng dán nếu vỏ bọc ngoài bị hỏng hoặc miếng dán bị cắt, bị hỏng hoặc bị thay đổi theo bất kỳ cách nào.

Miếng dán qua da để điều trị giảm đau:

Miếng dán qua da để điều trị các trường hợp đau nặng, cần giảm đau liên tục và hàng ngày khi các liệu pháp điều trị khác không hiệu quả. Mỗi miếng dán được dán liên tục trong 7 ngày, khi dùng miếng dán tiếp theo cần dán vào vị trí khác với vị trí đã dán miếng dán cũ. Nên cách tối thiểu 21 ngày khi dán một miếng dán khác vào vị trí cũ đã từng được dán, do dán thường xuyên vào cùng một vị trí sẽ làm thay đổi hấp thu thuốc. Nên dán quay vòng giữa 8 vị trí khuyến cáo (4 vị trí ở mỗi bên cơ thể).

Chỉ nên bóc vỏ bọc miếng dán ra ngay trước khi sử dụng. Phải dán miếng dán vào bề mặt da khô, nguyên vẹn, không bị dị ứng, không có lông hoặc gần như không có lông ở ngực trên, lưng trên, bên ngực hoặc ở hai bên cánh tay ngoài của cơ thể bằng cách dùng tay ấn mạnh mặt dính miếng dán vào da trong 15 giây để đảm bảo miếng dán tiếp xúc hoàn toàn với da, đặc biệt là xung quanh các mép miếng dán. Nếu một liều là 02 miếng dán, các miếng dán phải dán cạnh nhau và phải dán cũng như gỡ ra cùng một lúc. Nếu cần, trước khi dán miếng dán, phải cắt lông tại vị trí dán, không được cạo lông. Nếu cần làm sạch vị trí dán chỉ được làm sạch bằng nước. Xả phòng, dầu, nước thơm, rượu hoặc các chất ăn mòn da có thể làm thay đổi sự hấp thụ của buprenorphin và không nên sử dụng.

Nếu miếng dán bị rơi ra khỏi da trong quá trình sử dụng, nên dán miếng dán mới vào vị trí khác và dùng trong 7 ngày. Ở người bệnh mà miếng dán khó bám dính vào da có thể dùng băng dính y tế (sơ cứu) dán các mép của miếng dán. Sự hấp thụ buprenorphin qua da phụ thuộc vào nhiệt độ, có thể dẫn đến quá liều khi vùng da nơi dán thuốc tiếp xúc với nguồn nhiệt.

Dạng cấy dưới da cho người bệnh phụ thuộc opiat:

Để điều trị duy trì cho người bệnh phụ thuộc opiat trước đó đạt được và duy trì ổn định tình trạng lâm sàng với dạng bào chế buprenorphin hàm lượng thấp và trung bình, dụng cụ cấy buprenorphin hydroclorid được cấy vào dưới da phía trong của cẳng tay.

Mỗi liều buprenorphin thường bao gồm 4 dụng cụ cấy và có tác dụng trong 6 tháng, sau đó dụng cụ cấy sẽ được lấy ra vào cuối tháng thứ sáu. Nếu cần tiếp tục điều trị ở thời điểm lấy dụng cụ cấy trước đó ra, có thể cấy liều tiếp theo vào cánh tay đối diện. Sau 2 liều, đa số người bệnh nên chuyển về dạng buprenorphin giải phóng qua niêm mạc miệng. Thường xuyên kiểm tra sự tồn tại của dụng cụ cấy bằng cách sờ hoặc nếu cần, siêu âm hoặc chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging - MRI) ngay sau khi cấy

hoặc trước khi lấy dụng cụ cấy ra.

Nên cấy vào vị trí thích hợp để tránh các biến chứng nghiêm trọng và tạo điều kiện thuận lợi khi lấy dụng cụ ra. Cần kiểm tra vị trí cấy một tuần sau khi cấy về các dấu hiệu nhiễm trùng, việc lành vết thương và bằng chứng của việc lồi dụng cụ cấy ra. Nếu dụng cụ cấy tự rơi ra, phần rơi ra phải được đo để đảm bảo rằng nó còn nguyên vẹn; bất kỳ phần dụng cụ cấy nào còn lại trong cánh tay của người bệnh nên được loại bỏ và cần kiểm tra vị trí rạch da xem có nhiễm trùng hay không để xác định có nên loại bỏ phần dụng cụ cấy còn lại hay không. Một dụng cụ khác thay cho dụng cụ bị rơi ra có thể được cấy vào cùng một cánh tay ở giữa hoặc bên cạnh dụng cụ cấy cũ hoặc trong cánh tay đối diện.

Liều lượng

Liều dùng của buprenorphin và buprenorphin hydroclorid thường được biểu thị dưới dạng buprenorphin. Liều dùng của dạng cấy dưới da buprenorphin hydroclorid có thể được biểu thị dưới dạng muối hoặc base. 107,8 microgam buprenorphin hydroclorid tương đương với 100 microgam buprenorphin.

Đau vừa và nặng

Ngâm dưới lưỡi:

Trẻ có cân nặng 16 - 25 kg: 100 microgam mỗi 6 - 8 giờ.

Trẻ có cân nặng 25 - 37,5 kg: 100 - 200 microgam mỗi 6 - 8 giờ.

Trẻ có cân nặng 37,5 - 50 kg: 200 - 300 microgam mỗi 6 - 8 giờ.

Trẻ có cân nặng \geq 50 kg: 200 - 400 microgam mỗi 6 - 8 giờ.

Người lớn: 200 - 400 microgam mỗi 6 - 8 giờ.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm:

Trẻ 6 tháng - 11 tuổi: 3 - 6 microgam/kg mỗi 6 - 8 giờ (tối đa mỗi liều là 9 microgam/kg).

Trẻ 12 - 17 tuổi: 300 - 600 microgam mỗi 6 - 8 giờ.

Người lớn: 300 - 600 microgam mỗi 6 - 8 giờ.

Giảm đau trong phẫu thuật

Tiêm tĩnh mạch chậm: Người lớn: 300 - 450 microgam.

Đau vừa và nặng trong đau mạn do ung thư ở người bệnh chưa điều trị giảm đau opioid mạnh trước đó. Đau nặng không đáp ứng với các thuốc giảm đau không opioid ở người bệnh chưa điều trị giảm đau opioid mạnh trước đó. Dạng miếng dán 35 - 52,5 - 70 microgam/giờ trong 96 giờ: Người lớn: khởi đầu 35 microgam/giờ đến tối đa mỗi 96 giờ, chỉnh liều: không nên đánh giá tác dụng giảm đau trong vòng 24 giờ sau khi dán miếng dán (để nồng độ thuốc tăng dần), nếu cần, nên chỉnh liều với khoảng cách không quá 96 giờ sử dụng miếng dán kế tiếp có hàm lượng lớn hơn hoặc dùng đồng thời hai miếng dán cùng hàm lượng. Sử dụng tối đa 2 miếng dán cho mỗi lần dùng.

Đau vừa và nặng trong đau mạn do ung thư ở người bệnh đã điều trị giảm đau opioid mạnh trước đó. Đau nặng không đáp ứng với các thuốc giảm đau không opioid ở người bệnh đã điều trị giảm đau opioid mạnh trước đó. Dạng miếng dán 35 - 52,5 - 70 microgam/giờ trong 96 giờ: Liều khởi đầu cần dựa trên lượng opioid cần giảm đau trước đó, chỉnh liều: Không nên đánh giá tác dụng giảm đau trong vòng 24 giờ sau khi dán miếng dán (để nồng độ thuốc tăng dần), nếu cần, nên chỉnh liều với khoảng cách không quá 96 giờ sử dụng miếng dán kế tiếp có hàm lượng lớn hơn hoặc dùng đồng thời hai miếng dán cùng hàm lượng. Sử dụng tối đa 2 miếng dán cho mỗi lần dùng.

Đau vừa ở người bệnh không ung thư không đáp ứng với thuốc giảm đau không opioid trước đó: Dạng miếng dán 5 - 10 - 15 - 20 microgam/giờ trong 7 ngày: Người lớn: Khởi đầu 5 microgam/giờ đến tối đa mỗi 7 ngày, chỉnh liều: không nên đánh giá tác dụng giảm đau trong vòng 72 giờ sau khi dán miếng dán (để nồng độ thuốc tăng dần), nếu cần, nên chỉnh liều với khoảng cách không quá 3 ngày sử dụng miếng dán kế tiếp có hàm lượng lớn hơn hoặc

dùng đồng thời hai miếng dán cùng hàm lượng. Sử dụng tối đa 2 miếng dán cho mỗi lần dùng.

Điều trị phối hợp trong phụ thuộc opioid:

Viên ngâm dưới lưỡi:

Người lớn: Khởi đầu 1 liều 0,8 - 4 mg trong ngày đầu, chỉnh liều mỗi 2 - 4 mg/ngày nếu cần, liều thông thường là 12 - 24 mg/ngày, tối đa 32 mg/ngày.

Viên ngâm trên lưỡi:

Người lớn: Khởi đầu 2 mg/ngày, tiếp theo 2 - 4 mg nếu cần trong ngày đầu, chỉnh liều mỗi 2 - 6 mg/ngày nếu cần, tối đa 18 mg/ngày.

Chuyển đổi liều:

Người lớn: Để điều trị cai nghiện opioid, người bệnh đang dùng methadon muốn chuyển sang dùng buprenorphin, cần giảm liều methadon, liều tối đa methadon là 30 mg/ngày trước khi điều trị với buprenorphin. Với viên ngâm dưới lưỡi, nếu liều methadon đang dùng $>$ 10 mg/ngày, nên dùng liều khởi đầu buprenorphin là 4 mg/ngày và chỉnh liều nếu cần, nếu dùng $<$ 10 mg/ngày, nên dùng liều khởi đầu buprenorphin là 2 mg/ngày.

Miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng: Liều khởi đầu phụ thuộc vào từng người bệnh: Tình trạng đau nặng, đáp ứng với các thuốc giảm đau trước đó và các yếu tố nguy cơ về gây nghiện, lạm dụng và dùng nhầm.

Liều khởi đầu ở người bệnh không đang dùng opioid: Miếng dán 75 microgam/lần/ngày hoặc mỗi 12 giờ nếu dung nạp trong tối thiểu 4 ngày, sau đó tăng liều lên 150 microgam mỗi 12 giờ (bảng 1). Chỉnh liều theo từng người bệnh theo đủ tác dụng giảm đau và giảm thiểu ADR.

Chuyển đổi từ các opioid khác sang miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng: Buprenorphin có thể gây triệu chứng cai thuốc ở người bệnh đang dùng opioid. Để giảm thiểu nguy cơ này, trước khi chuyển sang dùng miếng dán giải phóng thuốc qua niêm mạc miệng cần giảm liều opioid xuống tương đương với liều $<$ 30 mg morphin sulfat uống/ngày. Sau đó bắt đầu dùng miếng dán giải phóng buprenorphin qua da theo liều trong bảng 1. Có thể cần dùng thêm thuốc giảm đau tác dụng ngắn trong quá trình chỉnh liều. Miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng có thể không đạt đủ tác dụng giảm đau ở người bệnh cần liều giảm đau tương đương với $>$ 160 mg morphin sulfat uống, cần nhắc sử dụng thuốc giảm đau khác.

Bảng 1. Liều khởi đầu miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng dựa theo liều opioid trước đó quy đổi tương đương với liều morphin sulfat uống

Liều opioid hàng ngày trước khi chỉnh liều xuống tương đương 30 mg morphin sulfat uống	Liều khởi đầu miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng
$<$ 30 mg morphin sulfat uống.	75 microgam \times 1 lần/ngày hoặc mỗi 12 giờ.
30 - 89 mg morphin sulfat uống.	150 microgam mỗi 12 giờ.
90 - 160 mg morphin sulfat uống.	300 microgam mỗi 12 giờ.
$>$ 160 mg morphin sulfat uống.	Sử dụng thuốc giảm đau khác.

Chỉ sử dụng miếng dán các hàm lượng 600 microgam, 750 microgam và 900 microgam khi đã chỉnh liều từ miếng dán có hàm lượng thấp.

Chuyển đổi từ methadon sang miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng: Giám sát chặt chẽ có tầm quan trọng đặc biệt khi chuyển đổi từ methadon sang các chất chủ vận opioid khác, bao gồm cả miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng. Tỷ lệ giữa methadon và các chất chủ vận opioid khác có thể khác

nhau tùy theo liều trước đó. Methadon có nửa đời thải trừ dài và có thể tích lũy trong huyết tương.

Chỉnh liều và liều duy trì:

Khoảng cách mỗi lần chỉnh liều tối thiểu là 4 ngày để thuốc đạt nồng độ ổn định trong máu, mỗi lần chỉnh liều không quá 150 microgam/12 giờ, đến tối đa 900 microgam/12 giờ. Nếu liều 900 microgam chưa đủ giảm đau, cần sử dụng thuốc giảm đau khác. Người bệnh bị cơn đau đột ngột có thể cần chỉnh liều miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng hoặc cần thuốc khác với liều phù hợp để giảm đau ngay lập tức. Nếu mức độ đau tăng sau khi đã đạt chế độ liều ổn định, cần xác định nguyên nhân gây đau tăng trước khi tăng liều miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng. Nếu gặp ADR không thể chịu đựng được, chỉnh liều phù hợp để đạt cân bằng giữa quản lý đau và ADR do opioid.

Ngừng miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng: Khi người bệnh không cần dùng miếng dán giải phóng buprenorphin qua niêm mạc miệng, giảm liều từ từ để phòng ngừa triệu chứng ngừng thuốc ở người bệnh có sinh lý phụ thuộc thuốc. Không ngừng thuốc đột ngột.

Chỉnh liều cho người bệnh suy gan nặng: giảm 1/2 liều khởi đầu ở người bệnh suy gan nặng (ví dụ người bệnh có thang điểm Child-Pugh C) so với người bệnh có chức năng gan bình thường, từ 150 microgam xuống 75 microgam.

Chỉnh liều ở người bệnh viêm niêm mạc miệng: giảm 1/2 liều khởi đầu ở người bệnh viêm niêm mạc miệng so với người bệnh có niêm mạc bình thường.

Dạng dụng cụ cấy dưới da:

Chỉ sử dụng buprenorphin cấy dưới da cho người bệnh đạt tất cả các tiêu chí sau: Đã đạt được và duy trì ổn định với dạng buprenorphin giải phóng qua niêm mạc.

Đang dùng liều duy trì 8 mg/ngày dạng viên ngậm dưới lưỡi buprenorphin hoặc buprenorphin/naloxon.

Người bệnh không nên được chỉnh liều thấp hơn để chuyển sang dạng cấy dưới da. Người bệnh đã ổn định với liều ngậm dưới lưỡi ≤ 8 mg/ngày trong ≥ 3 tháng mà không cần bổ sung hoặc chỉnh liều. Mỗi liều buprenorphin bao gồm 4 dụng cụ cấy (mỗi dụng cụ chứa 80 mg buprenorphin hydroclorid (tương đương 74,2 mg dạng base)) được cấy dưới da ở mặt trong của cánh tay trên; bộ cấy được để nguyên tại chỗ trong 6 tháng và sau đó được gỡ bỏ vào cuối tháng thứ sáu. Nếu dụng cụ cấy ghép mới không được cấy vào cùng ngày mà lấy miếng hiện tại, nên dùng một liều buprenorphin ngậm dưới lưỡi (nghĩa là thêm liều trước khi cấy dụng cụ ghép mới).

Nếu dụng cụ cấy bị rơi ra khỏi cơ thể, cần xem xét dùng bổ sung buprenorphin dạng viên ngậm dưới lưỡi.

Dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài:

Khởi đầu điều trị ở người bệnh chưa sử dụng buprenorphin trước đó: Người bệnh chưa dùng buprenorphin trước đó nên điều trị với liều buprenorphin ngậm dưới lưỡi và được theo dõi trong một giờ trước khi điều trị hàng tuần với dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài để xác định sự dung nạp với buprenorphin.

Liều khởi đầu khuyến cáo của dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài là 16 mg với 1 hoặc 2 liều bổ sung 8 mg cách nhau tối thiểu là 1 ngày để đạt đến liều mục tiêu là 24 - 32 mg trong tuần điều trị đầu tiên. Liều khuyến cáo cho tuần điều trị thứ 2 là tổng liều cuối cùng của tuần thứ nhất.

Có thể bắt đầu điều trị mỗi tháng với dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài sau khi đã điều trị ổn định liều mỗi tuần với dạng này (≥ 4 tuần).

Duy trì và chỉnh liều:

Bảng 2. Liều khi chuyển từ mỗi tuần sang mỗi tháng hoặc ngược lại mỗi tháng sang mỗi tuần

Liều mỗi tuần	Liều mỗi tháng
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Chuyển từ dạng buprenorphin ngậm dưới lưỡi sang dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài:

Người bệnh đang dùng viên ngậm dưới lưỡi buprenorphin có thể chuyển ngay sang điều trị với dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài mỗi tuần hoặc mỗi tháng, bắt đầu vào ngày cuối cùng kết thúc buprenorphin dạng ngậm dưới lưỡi, liều theo bảng 3. Theo dõi người bệnh chặt chẽ trong giai đoạn chuyển đổi dạng thuốc.

Bảng 3. Liều buprenorphin dạng ngậm dưới lưỡi mỗi ngày đang dùng và liều khi chuyển sang dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài mỗi tuần hoặc mỗi tháng

Liều dạng buprenorphin ngậm dưới lưỡi mỗi ngày	Liều dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài mỗi tuần	Liều dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài mỗi tháng
2 - 6 mg	8 mg	
8 - 10 mg	16 mg	64 mg
12 - 16 mg	24 mg	96 mg
18 - 24 mg	32 mg	128 mg

Liều bổ sung:

Có thể bổ sung tối đa 1 liều 8 mg khi đã dùng liều mỗi tuần hoặc mỗi tháng theo nhu cầu tạm thời của người bệnh. Liều tối đa mỗi tuần khi điều trị liều mỗi tuần là 32 mg/tuần với 1 liều bổ sung 8 mg. Liều tối đa mỗi tháng khi điều trị liều mỗi tuần là 128 mg/tháng với 1 liều bổ sung 8 mg.

Quên liều:

Để tránh quên liều, liều mỗi tuần được dùng tối đa vào 2 ngày trước khi kết thúc liều của tuần trước và liều mỗi tháng được dùng tối đa vào 1 tuần trước khi kết thúc liều của tháng trước. Nếu đã quên liều, nên dùng liều tiếp theo ngay khi có thể.

Ngừng điều trị:

Nếu ngừng điều trị bằng dạng tiêm dưới da giải phóng kéo dài, cần xem xét các triệu chứng ngừng thuốc ở người bệnh do đặc điểm giải phóng kéo dài của thuốc. Nếu chuyển sang điều trị bằng buprenorphin dạng ngậm dưới lưỡi, nên dùng 1 tuần sau liều mỗi tuần cuối cùng hoặc một tháng sau liều mỗi tháng cuối cùng theo liều trong bảng 3.

Tương tác thuốc

Vì buprenorphin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế TKTW khác gồm những thuốc chủ vận của thụ thể opiat, thuốc gây mê, thuốc kháng histamin, thuốc an thần kinh (ví dụ: các phenothiazin), thuốc an thần và gây ngủ (ví dụ: các benzodiazepin), và rượu, nên phải sử dụng thận trọng buprenorphin và phải giảm liều lượng các thuốc nếu dùng đồng thời.

Tránh dùng kết hợp buprenorphin với barbiturat.

Tác dụng giảm đau của buprenorphin tăng lên khi dùng đồng thời với fentanyl, droperidol hoặc naloxon.

Suy hô hấp và trụy tim mạch đã xảy ra ở nhiều người bệnh đã được tiêm tĩnh mạch buprenorphin và đồng thời uống diazepam; người bệnh hồi phục sau khi điều trị bằng hô hấp hỗ trợ và tiêm tĩnh mạch doxapram. Nhịp tim chậm, ức chế hô hấp và ngủ lơ mơ kéo dài đã xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch buprenorphin trong khi mở ở người bệnh đã uống lorazepam trước khi mổ. Người bệnh hồi phục sau khi điều trị bằng atropin tiêm tĩnh mạch và hô hấp hỗ trợ.

Vì các thuốc ức chế monoamin oxydase (MAO) có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương, nên phải thận trọng khi sử dụng buprenorphin đồng thời với một thuốc ức chế MAO. Buprenorphin cũng làm tăng tác dụng của thuốc tê (ví dụ: bupivacain, mepivacain).

Dùng chung với các thuốc khác cũng có khả năng gây độc cho gan, làm tăng nguy cơ tổn thương gan.

Ketoconazol ức chế chuyển hóa buprenorphin nên làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Các thuốc kháng virus (như ritonavir, tipranavir...) có thể gây ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 nên có thể tương tác với buprenorphin, làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc trong huyết tương.

Tương kỵ

Thuốc tiêm buprenorphin hydroclorid tương kỵ với thuốc tiêm diazepam và lorazepam.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều gồm ức chế hệ TKTW, đồng tử co nhỏ, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, các triệu chứng về hô hấp.

Xử trí: Khi quá liều buprenorphin cấp tính, phải theo dõi cẩn thận tình trạng hô hấp và tim của người bệnh. Quan trọng nhất là lập lại sự trao đổi hô hấp đầy đủ bằng cách duy trì đường thở thông suốt và sử dụng hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp nhân tạo. Những biện pháp hồi sức khác, như thở oxy, tiêm truyền tĩnh mạch và thuốc tăng huyết áp cũng được dùng nếu cần. Trong điều trị quá liều buprenorphin thì doxapram và naloxon có thể có phần nào hiệu quả, nhưng đối với suy giảm hô hấp do buprenorphin thì doxapram và naloxon có thể không hiệu quả và do đó không thể dùng để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin; thay vào đó, hô hấp hỗ trợ hay hô hấp nhân tạo và thở oxy là cần thiết và được coi là phương pháp chính để điều trị quá liều buprenorphin.

Cập nhật lần cuối: 2020.

BUSULFAN

Tên chung quốc tế: Busulfan.

Mã ATC: L01AB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại alkyl hóa, nhóm alkyl sulfonat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2 mg.

Dung dịch pha truyền: Lọ 10 ml dung dịch 6 mg/ml.

Dược lực học

Busulfan là tác nhân alkyl hóa, có 2 nhóm methansulfonat không bền được đính vào các đầu đối diện nhau của mạch alkyl có 4 carbon. Trong môi trường nước, busulfan bị thủy phân giải phóng các nhóm methansulfonat để tạo thành các ion carbonium dễ phân ứng, có khả năng alkyl hóa ADN. Đây được xem là cơ chế chính gây độc tế bào của busulfan. Thuốc cũng được cho là tạo các liên kết chéo giữa các sợi ADN nhưng chưa có bằng chứng đầy đủ. Busulfan có hoạt tính ức chế miễn dịch yếu.

Busulfan có tác dụng rõ rệt trên tế bào dòng tủy hơn là tế bào lympho và cũng rất độc đối với tế bào gốc tạo máu.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng đường uống của busulfan có sự dao động lớn giữa các cá thể, từ 47 - 103% ở người lớn (trung bình là 80%) và 22 - 120% ở trẻ em (trung bình 68%). C_{max} và AUC phụ thuộc tuyến tính vào liều dùng. Thời gian bắt đầu phát hiện được thuốc trong máu có thể lên đến 2 giờ sau khi uống.

Phân bố: Busulfan có phân tử nhỏ và ưa mỡ nên dễ dàng qua hàng rào máu - não và được phân bố vào dịch não tủy và nước bọt với nồng độ xấp xỉ bằng nồng độ trong huyết tương. Khoảng 32% busulfan liên kết không đảo ngược với protein huyết tương.

V_d trung bình của thuốc vào khoảng $0,64 \pm 0,12$ lít/kg ở người lớn. Trẻ em V_d dao động khoảng $1,15 \pm 0,52$ lít/kg.

Chuyển hóa: Busulfan được chuyển hóa chủ yếu bằng cách liên hợp với glutathion tự phát hoặc qua xúc tác của glutathion-S-transferase. Hợp chất liên hợp này được oxy hóa mạnh ở gan. Các chất chuyển hóa này không gây độc tế bào.

Thải trừ: Thuốc có nửa đời thải trừ là 2,3 - 2,8 giờ. Có nghiên cứu báo cáo nửa đời thải trừ giảm đi khi dùng các liều lặp lại, điều đó cho thấy busulfan có khả năng làm tăng chuyển hóa của chính nó. Chi 1 - 2% thuốc bài tiết dưới dạng thuốc nguyên vẹn qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Lượng thuốc được đào thải qua phân không đáng kể.

Chỉ định

Phối hợp với cyclophosphamid trong phác đồ điều kiện hóa trước khi ghép tế bào gốc tạo máu ở người lớn.

Phối hợp với cyclophosphamid hoặc melphalan trong phác đồ điều kiện hóa trước khi ghép tế bào gốc tạo máu ở trẻ em.

Phối hợp với fludarabin trong phác đồ điều kiện hóa trước khi ghép tế bào gốc tạo máu ở người lớn phải dùng phác đồ giảm cường độ liều.

Điều trị giảm nhẹ các bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính.

Kéo dài trạng thái lui bệnh trong bệnh đa hồng cầu, đặc biệt trường hợp có tăng tiểu cầu rõ rệt.

Một số trường hợp tăng tiểu cầu tiên phát và xơ hóa tủy.

Chống chỉ định

Đã kháng busulfan.

Chưa có chẩn đoán chắc chắn về bệnh trong phần chỉ định.

Đang giám sát cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu (đối với busulfan đường uống).

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Hậu quả nghiêm trọng xảy ra ở 100% bệnh nhân khi dùng busulfan ở liều khuyến cáo là ức chế tủy xương kéo dài. Giám sát công thức máu bao gồm cả xét nghiệm phân biệt bạch cầu và đếm tiểu cầu nên được thực hiện hàng ngày trong khi điều trị và cho tới khi có bằng chứng mọc mạnh ghép trên bệnh nhân ghép tủy. Trên các bệnh nhân khác cũng cần giám sát các thông số huyết học thường xuyên. Bên cạnh đó, cần giám sát các dấu hiệu nhiễm trùng khu trú, nhiễm trùng toàn thân hoặc chảy máu ở bệnh nhân.

Khi dùng busulfan đường uống liều cao (tạo ra nồng độ thuốc trong huyết tương tương tự khi dùng đường tĩnh mạch ở liều khuyến cáo), cần dự phòng co giật bằng các thuốc chống động kinh như benzodiazepin, phenytoin, acid valproic hoặc levetiracetam. Đặc biệt thận trọng ở người có nguy cơ cao như có tiền sử động kinh, chấn thương sọ não, dùng cùng các thuốc khác có nguy cơ gây động kinh.

AUC của thuốc cao ($> 1\ 500$ micromol.phút) có thể liên quan đến tăng nguy cơ bệnh tắc tĩnh mạch ở gan (HVOD). Bệnh nhân đã từng xạ trị trước đó, hoặc đã hóa trị từ 3 chu kỳ trở lên, hoặc từng ghép tế bào gốc trước đó có nguy cơ HVOD ngay cả ở liều điều trị khuyến cáo.

Loạn sản phế quản phổi kèm xơ hóa phổi là biến chứng nghiêm trọng mặc dù hiếm gặp khi điều trị busulfan kéo dài. Thời gian trung bình khởi phát các dấu hiệu thường là sau 4 năm điều trị (dao động trong khoảng 4 tháng đến 10 năm).

Đã có báo cáo về biểu hiện chèn ép tim thậm chí tử vong ở trẻ em