

**Xử trí:** Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân phải nhập viện và được theo dõi chặt, kể cả điện tâm đồ.

Khi ngộ độc qua đường uống, cần gây nôn, rửa dạ dày (tốt hơn nếu dùng than hoạt), có thể dùng thuốc tẩy muối (như magnesi sulfat, natri sulfat). Nếu bị glôcôm thì dùng pilocarpin. Nếu bị liệt cơ hô hấp, đặt nội khí quản. Khi bí đái, có thể đặt ống thông tiểu. Ngoài ra, nếu cần, có thể tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## CAFEIN

**Tên chung quốc tế:** Caffeine.

**Mã ATC:** N06BC01.

**Loại thuốc:** Dẫn xuất xanthin.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để tiêm truyền hoặc uống: 10 mg/ml, 20 mg/ml (tính theo caffein citrat).

### Dược lực học

Thuốc có cấu trúc tương tự methylxanthin theophyllin và theobromin. Tác dụng của thuốc chủ yếu do tác dụng đối kháng thụ thể adenosin  $A_1$  và  $A_{2A}$ .

Tác dụng trên hô hấp của caffein là do kích thích trung tâm hô hấp. Bên cạnh đó, thuốc làm tăng độ nhạy của hô hấp với  $CO_2$ . Thuốc làm tăng cả thể tích khí lưu thông và tần số thở. Trên trẻ sơ sinh thiếu tháng, thuốc làm tăng thông khí phút do tăng vận động thở. Thuốc ổn định trung tâm hô hấp và điều chỉnh nhịp thở.

Thuốc ức chế phosphodiesterase. Tuy nhiên tác dụng này không xảy ra ở nồng độ điều trị mà chỉ xảy ra ở nồng độ gây độc tính.

Thuốc làm tăng tốc độ chuyển hóa, nhịp tim, co bóp tim và cung lượng tim. Thuốc có tác dụng lợi tiểu yếu do tăng lưu lượng máu tới thận và hạn chế tái hấp thu  $Na^+$  và  $Cl^-$  ở ống lượn gần.

Do đối kháng thụ thể adenosin nên thuốc có tác dụng co mạch ở tuần hoàn não và lách. Ở các bộ phận khác, thuốc gây co mạch do ảnh hưởng tới cơ trơn mạch máu.

### Dược động học

**Hấp thu:** Khi dùng đường tĩnh mạch, caffein tác dụng sau vài phút. Ở trẻ sơ sinh, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn khi dùng đường uống. Sau khi uống 10 mg/kg caffein dạng base, thuốc đạt nồng độ đỉnh 6 - 10 mg/lít sau 30 phút - 2 giờ. Khi nuôi trẻ bằng sữa công thức, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể kéo dài tuy nhiên không ảnh hưởng tới hấp thu của thuốc.

**Phân bố:** Sau khi dùng, caffein được phân bố nhanh chóng vào các mô trong cơ thể, dễ dàng đi qua nhau thai và hàng rào máu - não. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy của trẻ sơ sinh thiếu tháng xấp xỉ nồng độ thuốc trong máu. Thể tích phân bố trung bình của thuốc ở trẻ sơ sinh là 0,8 - 0,9 lít/kg, cao hơn so với người trưởng thành (0,6 lít/kg). Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương ở người trưởng thành là 17 - 36%. Thuốc qua được sữa mẹ với nồng độ bằng 0,5 - 0,76 lần so với nồng độ thuốc trong huyết tương.

**Chuyển hóa:** Chuyển hóa của thuốc ở trẻ sơ sinh thiếu tháng rất hạn chế do hệ enzym chuyển hóa ở gan chưa phát triển đầy đủ. Do đó, hầu hết thuốc thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Ở người trưởng thành, thuốc được chuyển hóa tại gan chủ yếu thông qua enzym CYP1A2.

**Thải trừ:** Ở trẻ nhỏ, do các cơ quan gan, thận chưa phát triển đầy đủ nên thuốc thải trừ chậm hơn nhiều so với người trưởng thành. Ở trẻ sơ sinh,  $t_{1/2}$  của thuốc từ 3 - 4 ngày và tỷ lệ thuốc thải trừ qua thận dưới dạng không đổi khoảng 86%. Đến tháng thứ 9, chuyển

hóa của thuốc tương tự so với người trưởng thành:  $T_{1/2}$  là 5 giờ và tỷ lệ thuốc thải trừ qua thận dưới dạng không đổi là 1%.

### Chỉ định

Điều trị cơn ngừng thở ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

### Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với caffein.

### Thận trọng

*Các nguyên nhân khác gây ngừng thở*

Các nguyên nhân gây ngừng thở như rối loạn TKTW, bệnh phổi nguyên phát, thiếu máu, nhiễm khuẩn huyết, rối loạn chuyển hóa, bất thường tim mạch hoặc ngừng thở do tắc nghẽn cần được loại trừ trước khi điều trị.

Theo dõi thường quy nồng độ thuốc trong máu, đảm bảo nồng độ thuốc trong máu không quá 50 microgam/ml. Tại liều điều trị, không cần thiết theo dõi trên 1 lần/tuần trừ trường hợp liên quan đến độc tính hoặc không có hiệu quả. Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, thuốc có nửa đời thải trừ dài nên lưu ý liều tích lũy và theo dõi nồng độ thuốc trong máu khi duy trì liều cao.

### Sử dụng thực phẩm chứa caffein

Thuốc có khả năng qua hàng rào nhau thai. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng lượng lớn thực phẩm chứa caffein trước khi sinh.

Phụ nữ cho con bú có con đang sử dụng caffein không nên sử dụng thực phẩm hoặc thuốc chứa caffein do thuốc được bài tiết vào sữa mẹ.

### Theophyllin

Ở trẻ sơ sinh, theophyllin được chuyển hóa thành caffein. Do đó, cần nhắc định lượng nồng độ caffein ở trẻ đang dùng theophyllin trước khi bắt đầu điều trị caffein ở trẻ sơ sinh.

### Co giật

Thuốc có tác dụng kích thích TKTW, đã có một số trường hợp co giật khi quá liều caffein. Thận trọng khi sử dụng caffein trên trẻ sơ sinh có rối loạn co giật.

### Trẻ có bệnh tim mạch

Thuốc làm tăng nhịp tim, cung lượng thất trái và thể tích nhát bóp, do đó thận trọng khi sử dụng caffein trên trẻ sơ sinh có bệnh tim mạch. Trẻ sơ sinh thường có nhịp xoang cao hơn, do đó thận trọng khi sử dụng caffein trên trẻ sơ sinh có bất thường nhịp tim khi do tim thai.

### Trẻ suy giảm chức năng gan, thận

Thận trọng khi sử dụng caffein trên trẻ sơ sinh thiếu tháng suy giảm chức năng gan, thận. Trong nghiên cứu an toàn, tần suất ADR tăng cao hơn trên trẻ sơ sinh suy giảm chức năng gan, thận. Hiệu chỉnh liều dựa trên theo dõi nồng độ thuốc trong máu để phòng tránh độc tính.

### Viêm ruột hoại tử

Đã có báo cáo về mối liên quan giữa sử dụng hoạt chất nhóm methylxanthin với viêm ruột hoại tử. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng về mối quan hệ nhân quả giữa sử dụng caffein hoặc hoạt chất nhóm methylxanthin và viêm ruột hoại tử. Trẻ sơ sinh thiếu tháng sử dụng caffein nên được theo dõi viêm ruột hoại tử.

### Trào ngược dạ dày thực quản

Thận trọng khi sử dụng caffein trên bệnh nhân sơ sinh bị trào ngược dạ dày thực quản do thuốc có thể khởi phát tình trạng trào ngược. Nếu các dấu hiệu không dung nạp ở đường tiêu hóa (ví dụ: chướng bụng, nôn mửa, phân có máu) hoặc chứng ngưng thở ở trẻ sơ sinh thiếu tháng dùng dung dịch uống caffein citrat, cần hội chẩn chuyên gia.

### Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu rõ ràng và đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Dữ liệu từ các nghiên cứu hồi cứu trên người cho thấy việc sử dụng caffein cho người mẹ mang thai ảnh hưởng rất ít tới trẻ. Mặc dù vậy, phụ nữ mang thai nên tránh hoặc hạn chế dùng thực phẩm, đồ uống và thuốc chứa caffein do caffein có thể đi qua nhau thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Cafein thải trừ vào sữa mẹ. Phụ nữ cho con bú có con đang sử dụng cafein không nên sử dụng thực phẩm hoặc thuốc chứa cafein.

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

Chuyển hóa: tăng glucose huyết.

Tim mạch: tăng nhịp tim.

Phản ứng tại vị trí tiêm: sưng, viêm tại vị trí tiêm.

**Ít gặp**

TKTW: co giật.

Tim mạch: loạn nhịp.

Tiêu hóa: viêm ruột kết hoại tử.

**Hiếm gặp**

Miễn dịch: quá mẫn.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Thuốc có thể dùng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch chậm (do tiêm bolus có thể làm thay đổi huyết áp đột ngột).

Do thuốc có tác dụng trong vòng 4 giờ, nếu bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này, có thể dùng liều thứ hai. Tuy nhiên nếu tiếp tục không có đáp ứng, cần nhắc định lượng nồng độ thuốc trong máu.

Bắt đầu liều duy trì sau 24 giờ dùng liều nạp.

**Liều lượng**

Liều quy đổi 1 mg cafein base tương đương 2 mg cafein citrat.

Liều nạp: Uống hoặc truyền tĩnh mạch trên 30 phút, 20 mg cafein citrat/kg hoặc 10 mg cafein base/kg.

Liều duy trì: Uống hoặc truyền tĩnh mạch trên 10 phút, 5 - 10 mg cafein citrat/kg hoặc 2,5 - 5 mg cafein base/kg mỗi 24 giờ.

**Hiệu chỉnh liều và theo dõi**

Theo dõi nồng độ thuốc trong máu thường quy đối với trường hợp không đáp ứng lâm sàng hoặc có dấu hiệu xuất hiện độc tính. Mẫu máu nên được lấy trước khi dùng liều tiếp theo trong trường hợp không đáp ứng hoặc 2 - 4 giờ sau khi dùng liều nghi ngờ gây độc tính.

*Hiệu chỉnh liều dựa trên theo dõi nồng độ thuốc trong máu nên được thực hiện trong các trường hợp sau:*

Trẻ sơ sinh thiếu tháng dưới 28 tuần hoặc/và trọng lượng dưới 1 kg, đặc biệt ở trẻ nuôi dinh dưỡng đường tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh suy giảm chức năng gan, thận.

Trẻ sơ sinh có rối loạn co giật.

Trẻ sơ sinh có tiền sử hoặc triệu chứng bệnh lý tim mạch.

Trẻ sơ sinh đang dùng các thuốc có liên quan đến chuyển hóa cafein.

Trẻ sơ sinh nuôi bằng sữa mẹ trong khi mẹ đang dùng thực phẩm chứa cafein.

*Định lượng nồng độ thuốc trong máu trước khi dùng cafein trong các trường hợp sau:*

Trẻ sơ sinh có mẹ dùng lượng lớn thực phẩm chứa cafein trước khi sinh.

Trẻ sơ sinh đã từng điều trị bằng theophyllin.

**Thời gian điều trị**

Điều trị cho tới khi trẻ đạt 37 tuần tính theo tuổi thai, thời điểm mà cơn ngừng thở ở trẻ tự chấm dứt. Có thể dừng điều trị khi trẻ không còn cơn ngừng thở trong vòng 5 - 7 ngày.

Nếu trẻ tái phát, dùng liều duy trì hoặc một nửa liều nạp tùy thuộc khoảng thời gian trẻ tái phát sau khi ngừng điều trị.

Trên trẻ sơ sinh, thuốc thải trừ chậm nên không cần thiết giảm liều từ từ khi ngừng điều trị.

Nếu trẻ có nguy cơ tái phát cơn ngừng thở sau khi điều trị, tiếp tục theo dõi trẻ trong 1 tuần.

**Tương tác thuốc**

Thuốc được chuyển hóa ở gan chủ yếu thông qua enzym CYP1A2. Do đó, cafein có thể tương tác với thuốc là cơ chất hoặc chất ức chế hay cảm ứng của enzym CYP1A2. Tuy nhiên, chuyển hóa của cafein ở trẻ sơ sinh thiếu tháng còn hạn chế do các enzym chuyển hóa ở gan chưa phát triển hoàn chỉnh.

Đã có báo cáo về chuyển hóa giữa cafein và dẫn xuất xanthin (ví dụ: theophyllin) ở trẻ sơ sinh thiếu tháng. Tránh dùng đồng thời cafein và dẫn xuất xanthin. Nếu bắt buộc phối hợp, cần định lượng nồng độ cafein trong máu trước khi dùng theophyllin.

Không có nhiều dữ liệu về tương tác giữa cafein và các thuốc khác trên trẻ sơ sinh thiếu tháng. Tuy nhiên dựa trên dữ liệu ở người lớn, có thể giảm liều khi dùng cùng các thuốc giảm thải trừ cafein (ví dụ cimetidin, ketoconazol). Tương tự, liều cao cafein có thể cần thiết khi dùng cùng các thuốc làm tăng thải trừ cafein (ví dụ phenobarbital, phenytoin).

Sử dụng đồng thời cafein và doxapram có thể gây kích thích tuần hoàn, hô hấp và hệ TKTW. Nếu bắt buộc phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp và nhịp tim.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Khi quá liều, nồng độ thuốc trong máu dao động từ 50 - 350 microgam/ml.

Các dấu hiệu, triệu chứng quá liều cafein được báo cáo gồm: bồn chồn, nhịp tim nhanh, run rẩy, hạ kali huyết, kích thích dạ dày - ruột, xuất huyết, tăng bạch cầu, cử động hãm và môi không chủ đích, co cứng cơ sau cột sống.

Chưa có báo cáo tử vong do quá liều cafein trên trẻ sơ sinh thiếu tháng.

*Xử trí:* Điều trị quá liều cafein bao gồm theo dõi nồng độ thuốc trong máu và các biện pháp hỗ trợ.

Kali và glucose huyết cần được theo dõi để điều chỉnh các trường hợp hạ kali huyết và tăng glucose huyết.

Trong một số trường hợp nghiêm trọng, có thể cân nhắc thay huyết tương.

Nếu bệnh nhân có co giật, sử dụng thuốc chống co giật đường tĩnh mạch như diazepam, pentobarbital hoặc phenobarbital.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

**CALCI CLORID**

**Tên chung quốc tế:** Calcium chloride.

**Mã ATC:** A12AA07, B05XA07, G04BA03.

**Loại thuốc:** Muối calci; điều trị rối loạn chất điện giải máu.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Ống tiêm 10% (kl/tt): mỗi ml chứa 100 mg calci clorid dihydrat, (tương đương 27,3 mg calci hoặc 680 micromol Ca<sup>2+</sup>) (bằng 1,36 mEq/ml hoặc tính theo độ thẩm thấu bằng 2,04 mOsmol/ml).

Calci clorid dihydrat 7,35%: mỗi ml chứa 20 mg hoặc 500 micromol Ca<sup>2+</sup>.

Calci clorid dihydrat 14,7%: mỗi ml chứa 40,1 mg hoặc 1 000 micromol Ca<sup>2+</sup>.

**Được lực học**

Calci là khoáng chất nhiều nhất trong cơ thể, và là chất điện phân cần thiết cho cơ thể. Sự cân bằng nội môi được điều chỉnh chủ yếu bởi hormon tuyến cận giáp, calcitonin và bởi dạng hoạt hóa của vitamin D. Cơ thể chứa khoảng 1 200 g calci (hoặc 300 - 500 mmol/kg trọng lượng cơ thể), khoảng 99% calci được tìm thấy trong xương. Nồng độ bình thường của calci trong huyết tương là từ 2,15 - 2,60 mmol/lít.

Hormon tuyến cận giáp được tiết ra khi lượng calci trong máu thấp.