

trong điều trị khởi đầu tăng huyết áp.

Liều khởi đầu: 12,5 - 25 mg/lần, 2 lần/ngày. Người già khởi đầu với liều 6,25 mg/lần, 2 lần/ngày. Trường hợp có giảm thể tích tuần hoàn (như dùng thuốc lợi tiểu), suy tim mất bù, tăng huyết áp do bệnh động mạch thận, liều khởi đầu 6,25 - 12,5 mg/ngày, dùng đơn liều dưới sự kiểm soát nghiêm ngặt của y tế, sau đó tăng 2 lần/ngày. Tăng liều nếu cần thiết sau ít nhất 2 tuần tới tối đa 150 mg/ngày, chia 2 lần (trường hợp có giảm thể tích tuần hoàn, suy tim mất bù, tăng huyết áp do bệnh động mạch thận thì liều tối đa là 100 mg/ngày chia 2 lần). Do có nguy cơ hạ huyết áp liều đầu nên thuốc cần được dùng tại giường, hoặc dùng ở tư thế nằm.

Mặc dù captopril có thể hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp kháng trị, và đôi khi được dùng như một đơn liệu pháp trong tăng huyết áp nặng, nhưng thường được kết hợp với một thuốc lợi tiểu.

Suy tim sung huyết

Giảm huyết áp liều đầu nghiêm trọng có thể xảy ra khi dùng một thuốc ức chế enzym chuyển với một thuốc lợi tiểu quai, tuy nhiên nếu dùng thuốc lợi tiểu lại có thể gây phù phổi cấp hồi ứng, vì vậy liều khởi đầu 6,25 - 12,5 mg captopril cần được dùng thận trọng dưới sự giám sát của y tế; tăng liều dần với khoảng cách ít nhất 2 tuần tới tối đa 150 mg/ngày, chia 2 - 3 lần. Liều duy trì thông thường là 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày.

Điều trị ngắn hạn nhồi máu cơ tim trong vòng 24 giờ đầu ở người bệnh đã có huyết động ổn định: Liều khởi đầu 6,25 mg, sau đó tăng lên 12,5 mg sau 2 giờ, 25 mg sau 12 giờ. Nếu dung nạp tốt, tiếp tục tăng liều tới 50 mg, 2 lần/ngày trong 4 tuần.

Phòng suy tim sau nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái có huyết động ổn định: Liều khởi đầu 6,25 mg/lần/ngày, bắt đầu 3 - 16 ngày sau nhồi máu dưới sự giám sát chặt chẽ của y tế; sau đó 12,5 mg/lần, 3 lần/ngày trong 2 ngày; rồi 25 mg/lần, 3 lần/ngày nếu dung nạp; tăng dần liều đến tối đa 75 - 150 mg/ngày, chia 2 - 3 lần nếu dung nạp tốt.

Captopril có thể kết hợp với những liệu pháp sau nhồi máu cơ tim như thuốc tiêu huyết khối, aspirin, thuốc chẹn beta.

Bệnh thận do dài tháo đường

25 mg/lần, 3 lần/ngày, dùng lâu dài. Nếu chưa đạt được tác dụng mong muốn, có thể cho thêm các thuốc chống tăng huyết áp (thí dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta adrenergic, thuốc giãn mạch...).

Giảm liều trên bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m ²)	Liều tối đa 24 giờ (mg)	Liều bắt đầu (mg)
> 40	150	25 - 50
40 - 21	100	25
20 - 10	75	12,5
< 10	37,5	6,25

Khoảng cách chia liều cho người bệnh có Cl_{cr} từ 10 - 50 ml/phút là 12 - 18 giờ, đối với Cl_{cr} < 10 ml/phút thì khoảng cách này là 24 giờ.

Liều dùng cho trẻ em:

Trẻ sơ sinh: 10 - 50 microgam/kg (10 microgam/kg nếu trẻ có tuổi thai dưới 37 tuần); nếu dung nạp, dùng 10 - 50 microgam/kg, 2 - 3 lần/ngày, có thể tăng lên đến tối đa 2 mg/kg/ngày, chia nhiều lần nếu cần thiết (tối đa 300 microgam/kg/ngày với trẻ sơ sinh có tuổi thai dưới 37 tuần).

Trẻ em 1 tháng - 12 tuổi: 100 microgam/kg (tối đa 6,25 mg), nếu dung nạp dùng liều 100 - 300 microgam/kg, 2 - 3 lần/ngày, tăng liều nếu cần thiết tới tối đa 6 mg/kg/ngày chia nhiều lần (tối đa 4 mg/kg/ngày với trẻ 1 tháng - 1 tuổi).

Trẻ em 12 - 18 tuổi: 100 microgam/kg hoặc 6,25 mg; nếu dung nạp dùng liều 12,5 - 25 mg, 2 - 3 lần/ngày, tăng liều đến tối đa 150 mg/

ngày chia nhiều lần.

Chú ý: Người bệnh mắc bệnh tự miễn hoặc suy thận với creatinin huyết thanh dưới 175 micromol/lit hoặc khi điều trị với thuốc ức chế miễn dịch, cần phải kiểm tra bạch cầu hai tuần một lần, trong ba tháng đầu tiên. Người bệnh cũng cần gặp thầy thuốc nếu thấy đau họng, sốt hoặc có dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Tương tác thuốc

Captopril có thể làm tăng tác dụng của alopurinol, amifostin, cyclosporin, các thuốc điều trị tăng huyết áp, lithi khi dùng đồng thời.

Fusosemid, thuốc chẹn receptor angiotensin II, diazoxid, thuốc IMAO, trimethoprim: Gây ra tác dụng hiệp đồng hạ huyết áp.

NSAID, thuốc kháng acid, aprotinin, yohimbin: Làm giảm tác dụng của captopril khi dùng đồng thời.

Probenecid: Độ thanh thải thận của captopril giảm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Sốt, nhức đầu, hạ huyết áp.

Xử trí: Điều trị phù mạch ảnh hưởng đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản:

Ngừng dùng captopril, tiêm adrenalin dưới da, tiêm tĩnh mạch diphenhydramin, tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% để duy trì huyết áp; có thể loại bỏ captopril bằng thẩm phân máu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CARBAMAZEPIN

Tên chung quốc tế: Carbamazepine.

Mã ATC: N03AF01.

Loại thuốc: Chống động kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Viên nhai: 100 mg, 200 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 300 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Hỗn dịch uống: 100 mg/5 ml.

Dược lực học

Tác dụng dược lý của carbamazepin tương tự như tác dụng của các chất chống co giật thuộc nhóm dẫn chất hydantoin. Tác dụng chống co giật của carbamazepin như phenytoin, chủ yếu liên quan đến hạn chế dẫn truyền qua synap bằng cách làm giảm điện thế màng tế bào. Carbamazepin làm giảm đau dây thần kinh tam thoa do làm giảm dẫn truyền qua synap trong nhân tam thoa. Thuốc cũng được chứng minh là có tác dụng an thần, kháng cholinergic, chống trầm cảm, giãn cơ, chống loạn nhịp tim, kháng bài niệu và ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ. Carbamazepin chỉ có tác dụng giảm đau nhẹ.

Dược động học

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dạng hỗn dịch, viên nén và viên nén giải phóng kéo dài hấp thu với lượng tương đương vào hệ tuần hoàn. Tuy nhiên, dạng hỗn dịch hấp thu nhanh hơn và dạng viên nén giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn chút ít so với dạng viên nén thông thường. Sinh khả dụng của dạng viên nén giải phóng kéo dài đạt khoảng 89% so với dạng hỗn dịch. Sau khi uống một thời gian dài, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 1,5 giờ khi uống dạng hỗn dịch, 4 - 5 giờ khi dùng dạng viên nén thông thường và 3 - 12 giờ khi dùng dạng viên giải phóng kéo dài. Khi dùng chế độ liều 1 hoặc 2 lần/ngày, dạng hỗn dịch cho nồng độ đỉnh cao hơn và

nồng độ đáy thấp hơn so với dạng viên nén, nhưng các nồng độ này ở trạng thái ổn định là tương đương khi hỗn dịch được uống 3 lần/ngày và dạng viên nén được dùng 2 lần/ngày với cùng tổng liều dùng trong ngày. Sau khi uống dạng viên nén hoặc viên nang giải phóng kéo dài với chế độ liều 2 lần/ngày, nồng độ carbamazepin ở trạng thái ổn định là tương tự như khi dùng dạng viên nén thông thường (giải phóng nhanh) dùng 4 lần/ngày với tổng liều một ngày tương đương. Sinh khả dụng của các chế phẩm dùng đường uống carbamazepin thường trong khoảng từ 85 - 100%. Sinh khả dụng đường trực tràng của carbamazepin thấp hơn so với các dạng bào chế dùng đường uống khoảng 25%. Với liều lên đến 300 mg, khoảng 75% thuốc vào được tuần hoàn chung trong vòng 6 giờ. Do vậy, liều tối đa khuyến cáo cho đường trực tràng là 250 mg/lần, 4 lần/ngày, tương đương với 800 mg/ngày khi dùng theo đường uống.

Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ và mức độ hấp thu, bất kể dạng bào chế nào. Các dạng bào chế khác nhau của carbamazepin có thể có sinh khả dụng thay đổi; để tránh giảm hiệu quả hoặc nguy cơ tái xuất hiện cơn co giật hoặc có tác dụng phụ quá mức, cần thận trọng tránh thay đổi dạng bào chế. Nồng độ carbamazepin thay đổi nhiều và có thể nằm trong khoảng từ 0,5 - 25 microgam/ml và không có mối tương quan rõ ràng với liều dùng. Nồng độ điều trị thông thường ở người lớn trong khoảng từ 4 - 12 microgam/ml. Khi điều trị đồng thời với nhiều thuốc, nồng độ của carbamazepin và của các thuốc khác có thể tăng hoặc giảm trong quá trình điều trị và tác dụng của thuốc có thể thay đổi. Khoảng 70 - 80% carbamazepin trong máu gắn với protein huyết thanh. Nồng độ ở trong dịch não - tủy và trong nước bọt khoảng 20 - 30% trong khi nồng độ thuốc trong sữa khoảng 25 - 60% nồng độ của thuốc trong huyết tương. Carbamazepin vượt qua hàng rào nhau thai. Giả thiết là hấp thu hoàn toàn carbamazepin, thể tích phân bố của thuốc nằm trong khoảng 0,8 - 1,9 lít/kg. Do carbamazepin tự cảm ứng enzym chuyển hóa chính nó nên nửa đời thải trừ thay đổi rất lớn. Hiện tượng tự cảm ứng enzym thường hoàn thành sau khoảng 3 - 5 tuần với chế độ liều không đổi. Nửa đời thải trừ ban đầu từ 25 - 65 giờ, giảm xuống còn 12 - 17 giờ với chế độ liều nhắc lại. Carbamazepin được chuyển hóa tại gan. Cytochrom P450 3A4 là phân typ enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa carbamazepin để tạo thành carbamazepin-10,11-epoxid, một chất chuyển hóa có hoạt tính chống co giật trên động vật và hoạt tính giảm đau mạnh trên bệnh nhân bị đau dây thần kinh tam thoa, đồng thời cũng có liên quan đến ADR trên thần kinh của thuốc. Carbamazepin-10,11-epoxid chuyển hóa thành hợp chất bất hoạt và đào thải vào nước tiểu. Sau khi uống ¹⁴C-carbamazepin, 72% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 28% được tìm thấy trong phân. Trong nước tiểu, chỉ có 3% hoạt tính phóng xạ là của dạng không đổi, còn lại chủ yếu là của chất chuyển hóa liên hợp và chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa. Các thông số dược động học của carbamazepin tương tự nhau ở người lớn và trẻ em, tuy nhiên trên đối tượng trẻ em, có mối liên quan kém giữa nồng độ trong huyết tương và liều dùng. Carbamazepin được chuyển hóa thành carbamazepin-10,11-epoxid trên trẻ nhỏ nhanh hơn so với người lớn. Ở trẻ dưới 15 tuổi, có mối liên quan nghịch giữa tỷ lệ CBZ-E/CBZ và tuổi (0,44 ở trẻ dưới 1 tuổi và 0,18 ở trẻ từ 10 - 15 tuổi).

Chỉ định

Bệnh động kinh

Động kinh cục bộ có triệu chứng phức hợp (động kinh tâm thần vận động, động kinh thùy thái dương). Người bị động kinh loại này tỏ ra đáp ứng tốt với thuốc hơn các loại động kinh khác.

Động kinh cơn lớn (co cứng - co giật toàn bộ).

Các kiểu động kinh phức hợp gồm các loại trên hoặc các loại động

kinh cục bộ hoặc toàn bộ khác.

Đau dây thần kinh tam thoa: Thuốc dùng để giảm đau trong bệnh đau dây thần kinh tam thoa và cũng có lợi ích trong đau dây thần kinh lưỡi - hầu.

Carbamazepin không phải là thuốc giảm đau thông thường, không nên sử dụng để giảm đau trong các trường hợp không nghiêm trọng. *Bệnh hưng - trầm cảm (rối loạn lưỡng cực):* Thuốc dùng để dự phòng bệnh hưng - trầm cảm ở người bệnh không đáp ứng với lithi.

Chống chỉ định

Loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính, quá mẫn với carbamazepin hoặc dị ứng với các thuốc có cấu trúc liên quan như các thuốc chống trầm cảm ba vòng, blocc nhĩ - thất, người có tiền sử loạn tạo máu và suy tủy. Sử dụng đồng thời hoặc trong vòng 14 ngày với chất ức chế monoamin oxidase (MAO), sử dụng đồng thời với nefazodon, voriconazol.

Thận trọng

Không khuyến cáo sử dụng carbamazepin cho trẻ em trong chỉ định điều trị đau dây thần kinh tam thoa và chỉ định dự phòng rối loạn lưỡng cực.

Carbamazepin cần được sử dụng thận trọng trên người bệnh mắc động kinh phức hợp bao gồm cả cơn vắng ý thức không điển hình do ở các bệnh nhân này, thuốc có thể làm tăng tần suất các cơn co giật toàn thân.

Carbamazepin có thể gây ra ADR nguy hiểm bao gồm các rối loạn về tạo máu, về da, các rối loạn về tim mạch, gan, thận. Thuốc cũng có những độc tính của thuốc chống co giật dẫn xuất hydantoin. Khi xảy ra các ADR nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng thuốc, cần lưu ý rằng việc ngừng đột ngột bất kỳ thuốc chống co giật nào có thể khởi phát cơn co giật hoặc động kinh liên tục, nên ngừng thuốc từ từ.

Người bệnh cần được kiểm tra kỹ càng trước khi dùng thuốc và được giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị. Cần cân nhắc kỹ lợi ích so với nguy cơ trên người bệnh có tiền sử rối loạn dẫn truyền tim, có tổn thương ở tim, gan, thận hoặc đã có phản ứng trên huyết học hoặc quá mẫn với các thuốc khác (ví dụ các thuốc chống co giật khác) hoặc những người đã từng ngừng đột ngột với carbamazepin.

Phản ứng trên da mức độ nặng và đôi khi gây tử vong, bao gồm cả hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được báo cáo với tần suất khoảng 1 - 6 trường hợp/10 000 người bệnh mới sử dụng mà chủ yếu là người da trắng. Tuy nhiên, nguy cơ ở một số nước châu Á được ước đoán cao hơn 10 lần. Cần ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu đầu tiên của ban đỏ. Đã có nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa nguy cơ tăng SJS/TEN và sự hiện diện của kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-B*1502, kháng nguyên này có trên 15% ở người Hồng Kông (Trung Quốc), Thái Lan, Malaysia và một phần người Philippin, 10% ở người Đài Loan (Trung Quốc), 4% ở người phía bắc Trung Quốc, 2 - 4% ở người khu vực Nam Á (bao gồm cả Ấn Độ) và dưới 1% ở người Nhật và Hàn Quốc, gần như không có ở những người ngoài khu vực châu Á (da trắng, Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha và thổ dân châu Mỹ). Do vậy, người bệnh có nguồn gốc châu Á cần được xét nghiệm alen (HLA)-B*1502 trước khi sử dụng carbamazepin. Nếu xét nghiệm dương tính, không nên sử dụng carbamazepin trừ khi lợi ích rõ ràng vượt trội nguy cơ.

Đã có nghiên cứu chứng minh có sự liên quan chặt chẽ giữa nguy cơ tăng SJS/TEN/DRESS (mẫn ngứa do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan) hoặc phát ban với sự hiện diện của kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-A*3101, kháng nguyên này có trên 15% ở người Nhật Bản, thổ dân châu Mỹ, Nam Ấn Độ và một số người Ả Rập cổ, 10% ở người Hán Trung Quốc, Hàn Quốc, châu Âu, châu Mỹ

la tinh và Ấn Độ cổ, và 5% ở người Mỹ gốc Phi, Thái Lan, Đài Loan (Trung Quốc), Trung Quốc cổ (Hồng Kông). Chưa đủ dữ liệu để khuyến cáo xét nghiệm alen HLA-A*3101, tuy nhiên nếu biết người bệnh dương tính với alen HLA-A*3101 cần đánh giá lợi ích vượt trội nguy cơ khi dùng carbamazepin.

Nhiều người bệnh có alen (HLA)-B*1502 hoặc (HLA)-A*3101 dương tính nhưng không bị SJS/TEN và ngược lại nhiều người bệnh có alen (HLA)-B*1502 hoặc (HLA)-A*3101 âm tính nhưng bị SJS/TEN, do đó cần nghiên cứu xác định nhiều yếu tố ảnh hưởng khác.

Phản ứng quá mẫn ở nhiều cơ quan xảy ra trong khoảng vài ngày đến vài tuần hoặc vài tháng kể từ khi dùng thuốc cũng hiếm khi được báo cáo. Cần thận trọng ở người bệnh có tiền sử quá mẫn do các phản ứng quá mẫn với carbamazepin cũng đã được báo cáo ở người bệnh quá mẫn với các thuốc chống co giật khác.

Người bệnh đã có phản ứng trên huyết học có nguy cơ ức chế tủy xương, bao gồm cả thiếu máu bất sản và mất bạch cầu hạt.

Các thuốc chống động kinh, bao gồm cả carbamazepin làm tăng nguy cơ có các ý tưởng và hành vi tự sát ở người bệnh sử dụng thuốc này với bất kỳ chỉ định nào. Cần giám sát người bệnh về những thay đổi bất thường trong khí sắc và hành vi, về triệu chứng trầm cảm, về ý tưởng và hành vi tự sát.

Carbamazepin có tác dụng kháng cholinergic, do vậy cần giám sát chặt các bệnh nhân có tăng nhãn áp.

Do có liên quan về cấu trúc với các chất chống trầm cảm ba vòng, cần lưu ý về khả năng hoạt hóa cơn loạn thần và cơn lú lẫn hoặc kích động ở người cao tuổi.

Cần tránh sử dụng thuốc trên người bệnh có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Cần thận trọng nếu sử dụng rượu trong khi điều trị với carbamazepin do có thể làm tăng tác dụng an thần.

Do có thể có chóng mặt và ngủ gà, người bệnh cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc hoặc làm các công việc nguy hiểm. Trước khi điều trị, cần tiến hành các xét nghiệm công thức máu và nếu có thể, xét nghiệm cả hồng cầu lưới và nồng độ sắt huyết thanh. Nếu trong quá trình điều trị, số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu thấp hoặc giảm xuống, cần giám sát chặt chẽ người bệnh. Cần ngừng thuốc nếu có dấu hiệu của ức chế tủy xương.

Cần xét nghiệm chức năng gan và xét nghiệm chức năng thận trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị do thuốc có thể gây tổn thương gan và thận. Cần ngừng thuốc, dựa trên những đánh giá lâm sàng, nếu có bằng chứng về lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy có rối loạn chức năng gan hoặc tổn thương gan mới xuất hiện hoặc trầm trọng hơn hoặc trong trường hợp bệnh lý gan hoạt động.

Thời kỳ mang thai

Người ta nghi carbamazepin gây tật nứt đốt sống. Đã gặp các dị tật ngón tay, ngón chân, dị hình xương sọ - mặt, bất thường về tim ở thai nhi khi người mẹ dùng thuốc chống động kinh trong 3 tháng đầu thai kỳ. Việc điều trị phối hợp với các thuốc chống co giật khác làm tăng nguy cơ quái thai. Tuy nhiên, nếu không duy trì được sự kiểm soát các cơn động kinh có hiệu quả thì cũng sẽ làm tăng nguy cơ cho cả mẹ lẫn con. Đó có thể là một mối đe dọa lớn hơn cả nguy cơ khuyết tật cho sơ sinh. Điều này phải được cân nhắc kỹ khi điều trị động kinh trong lúc mang thai.

Nếu phụ nữ đang dùng carbamazepin mà có thai hoặc dự định có thai, hoặc nếu cần bắt đầu điều trị bằng carbamazepin trong thai kỳ, phải cân nhắc cẩn thận lợi ích có thể đạt được của thuốc với các nguy cơ có thể xảy ra, đặc biệt là trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Ở những phụ nữ có khả năng sinh con, nếu dùng carbamazepin, nên dùng đơn trị liệu. Nguy cơ dị tật khi sử dụng carbamazepin phối hợp có thể thay đổi tùy thuộc vào loại thuốc cụ thể được phối

hợp và có thể cao hơn trong các liệu pháp điều trị phối hợp, bao gồm phối hợp với valproat.

Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và theo dõi nồng độ thuốc trong máu. Nồng độ trong máu có thể được duy trì ở giới hạn dưới của phạm vi điều trị 4 - 12 microgam/ml với điều kiện kiểm soát co giật được duy trì hiệu quả. Có bằng chứng cho thấy nguy cơ dị tật với carbamazepin có thể phụ thuộc vào liều, tức là với liều < 400 mg/ngày, tỷ lệ dị tật thấp hơn so với liều carbamazepin cao hơn. Người bệnh nên được tư vấn về khả năng tăng nguy cơ dị tật và có cơ hội sàng lọc trước sinh.

Khi mang thai, không nên ngừng thuốc chống động kinh đang điều trị hiệu quả vì tình trạng bệnh nặng hơn gây bất lợi cho cả mẹ và thai nhi.

Theo dõi và phòng ngừa

Thuốc chống động kinh đã được báo cáo làm nặng thêm tình trạng thiếu acid folic khi mang thai, điều này có thể góp phần làm tăng tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở thai của phụ nữ bị động kinh đang được điều trị. Do đó, khuyến cáo bổ sung acid folic trước và trong khi mang thai. Trẻ sơ sinh: Nên cung cấp vitamin K₁ cho người mẹ trong vài tuần cuối của thai kỳ, để tránh rối loạn chảy máu ở trẻ. Vitamin K₁ cũng nên được cung cấp cho trẻ sơ sinh.

Đã có một vài trường hợp co giật ở trẻ sơ sinh và/hoặc suy hô hấp liên quan đến carbamazepin của mẹ và sử dụng đồng thời với thuốc chống động kinh khác. Một vài trường hợp nôn mửa ở trẻ sơ sinh, tiêu chảy và/hoặc giảm ăn cũng đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng carbamazepin của mẹ. Những phản ứng này có thể đại diện cho một hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh.

Phụ nữ có khả năng mang thai và biện pháp tránh thai: Do carbamazepin gây cảm ứng enzym, có thể dẫn đến sự thất bại về hiệu quả điều trị của thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và/hoặc progesteron khi dùng đồng thời với carbamazepin. Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thay thế trong khi điều trị bằng carbamazepin.

Thời kỳ cho con bú

Carbamazepin và chất chuyển hóa epoxid (CBZ-E) có thể vào sữa mẹ với tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa mẹ/huyết tương của hai chất lần lượt là 0,4 và 0,5. Độ an toàn khi sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú chưa được nghiên cứu kỹ. Do nguy cơ các ADR nghiêm trọng trên trẻ, quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc cần đưa ra dựa trên tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ. Dựa vào liều dùng hàng ngày khuyến cáo, trẻ nhận hàng ngày vào khoảng 2 - 5 mg carbamazepin và 1 - 2 mg CBZ-E.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường xảy ra là các triệu chứng về TKTW. Các ADR gặp nhiều nhất thường liên quan đến liều dùng. Các phản ứng ở da gặp với tỷ lệ 4 - 6%.

Thường gặp

Toàn thân: chóng mặt.

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin.

TKTW: mất điều phối, mệt mỏi, ngủ gà, đau đầu.

Tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn, khó miệng, kích ứng trực tràng nếu dùng đạn trực tràng.

Da: mẩn ngứa, dị ứng da.

Gan: tăng phosphatase kiềm, tăng gamma-GT.

Mắt: khó điều tiết, nhìn một thành hai.

Hệ nội tiết: phù, giữ nước, tăng cân, hạ natri huyết và nồng độ thẩm thấu trong máu giảm do tác dụng kiểu hormon kháng bài niệu (ADH), dẫn đến một số hiếm các trường hợp có nhiễm độc nước kèm theo ngủ lịm, nôn, đau đầu, trạng thái lú lẫn, các rối loạn tâm thần.

It gộp

Tiêu hóa: ỉa chảy, táo bón.

TKTW: động tác bất thường, run, mất thăng bằng, loạn trương lực cơ, rung giật cơ), rung giật nhãn cầu.

Gan: tăng transaminase.

Da: viêm da tróc vảy và đỏ da.

Hiếm gặp

Máu và hệ bạch huyết: tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, thiếu acid folic, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm toàn bộ các tế bào máu, bất sản hồng cầu, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính cách hồi, rối loạn chuyển hóa porphyrin đa dạng, suy tủy, thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ, tăng hồng cầu lưới, thiếu máu tan huyết.

Tuần hoàn: blocc nhĩ - thất và nhĩ tim chậm, các tai biến huyết khối tắc mạch, suy tim sung huyết, suy tuần hoàn, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, viêm tắc tĩnh mạch và làm nặng thêm chứng thiếu máu cục bộ mạch vành, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối - nghẽn mạch. Thần kinh: nói khó, loạn động mắt, rối loạn vận nhãn, viêm thần kinh ngoại vi, dị cảm, viêm màng não vô khuẩn, yếu cơ, liệt nhẹ, múa giật.

Nội tiết: Tăng prolactin huyết có hoặc không có triệu chứng lâm sàng như chảy sữa, vú to ở nam giới, xét nghiệm chức năng tuyến giáp bất thường, giảm L-thyroxin và tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu, thường không có triệu chứng lâm sàng.

Tiêu hóa: thay đổi vị giác, viêm lưỡi, viêm miệng, đau bụng, viêm tụy.

Da và mô dưới da: hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hội chứng Lyell, rụng tóc, hồng ban nút, rậm lông, thay đổi sắc tố da, ngứa, trứng cá, ban xuất huyết, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, lupus ban đỏ hệ thống, ngứa.

Hệ miễn dịch: rối loạn quá mẫn ảnh hưởng trên nhiều hệ cơ quan biểu hiện là sốt, viêm mạch, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, gan - lách to, xét nghiệm chức năng gan bất thường, hội chứng mắt đường mật (phá hủy và biến mất đường mật trong gan) xảy ra với nhiều biểu hiện phối hợp khác nhau. Các cơ quan khác cũng có thể bị ảnh hưởng (phổi, thận, tụy, cơ tim và đại tràng). Các phản ứng quá mẫn khác bao gồm viêm màng não vô khuẩn, kèm theo rung giật cơ, phản ứng phản vệ, phù thần kinh mạch, rối loạn vị giác.

Gan: viêm gan kiểu ứ mật, tổn thương nhu mô hoặc loại hỗn hợp, vàng da, viêm gan u hạt, suy gan.

Hô hấp: Các phản ứng quá mẫn ở phổi, như: sốt, khó thở, viêm phổi.

Chuyển hóa - nội tiết: Rối loạn chuyển hóa xương (giảm nồng độ calci và 25-hydroxy-cholecalciferol trong máu) dẫn đến chứng nhuyễn xương, loãng xương, tăng cholesterol, bao gồm cả cholesterol HDL và triglycerid trong máu.

Tâm thần: lú lẫn hoặc kích hoạt các bệnh tâm thần khác, kích động, bồn chồn, hung hăng hoặc trầm cảm, ảo giác (ảo thị và ảo thanh), chứng chán ăn.

Cơ - xương: đau cơ, đau khớp, tăng cơn co giật.

Sinh dục - tiết niệu: protein niệu, tăng creatinin, viêm thận kẽ, suy thận, đái ra máu, thiếu niệu, đái rắt, bí đái, bất thường trong sinh tinh trùng (giảm số lượng và/hoặc khả năng di động của tinh trùng).

Mắt: đục thủy tinh thể, viêm kết mạc, tăng nhãn áp.

Tai: ù tai, tăng thính lực, giảm thính lực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR khá phổ biến của carbamazepin, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị, gồm có hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ và mất điều phối. Có thể giảm thiểu các tác dụng này bằng bắt đầu điều trị với liều thấp. Buồn ngủ và rối loạn chức năng tiêu não và vận nhãn

cũng là các triệu chứng của nồng độ carbamazepin quá cao trong huyết tương và có thể hết khi tiếp tục điều trị với liều thấp.

Các ADR liên quan đến liều dùng thường tự hết trong một vài ngày hoặc sau khi tạm thời giảm liều.

Khi bị các ADR nặng như phát ban đỏ toàn thân, phản ứng quá mẫn, có thể cần phải ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dạng viên nén thường, viên nén giải phóng kéo dài và hỗn dịch uống cùng bữa ăn, trong khi dạng viên nang có thể dùng bất kể lúc nào. Để hạn chế mất thuốc khi dùng hỗn dịch qua ống thông dạ dày (do thuốc bám vào ống nhựa PVC), thuốc cần được hòa loãng trước với một thể tích dung môi đủ lớn (ví dụ nước tinh khiết, dung dịch dextrose 5%, natri clorid 0,9%) và rửa ống bằng 100 ml dung môi sau khi đưa thuốc. Không nên trộn lẫn dạng hỗn dịch với các dung dịch thuốc khác. Viên nén giải phóng kéo dài cần nuốt nguyên viên và không được nhai hoặc làm vỡ. Một số dạng viên nang giải phóng kéo dài có thể mở vỏ nang và các hạt thuốc có thể rắc vào thức ăn, nhưng không nên nhai hoặc nghiền. Dạng viên giải phóng kéo dài (viên nén hoặc viên nang) được dùng 2 lần/ngày với cùng liều dùng như các dạng bào chế thông thường.

Liều lượng**Điều trị động kinh**

Nên ưu tiên dùng một thuốc nhưng cũng có thể cần phải phối hợp. Phải bắt đầu cho carbamazepin với liều thấp và khi tăng hoặc giảm liều phải tiến hành dần dần từng bước. Khi bổ sung carbamazepin vào chế độ trị liệu chống co giật, thì nên thêm dần carbamazepin trong khi đó phải duy trì hoặc giảm dần các thuốc chống co giật kia, trừ phenytoin có thể phải tăng liều. Khi ngừng dùng carbamazepin, phải giảm liều từ từ để tránh tăng cơn động kinh hoặc tình trạng động kinh liên tục.

Với người mang thai chỉ nên dùng carbamazepin đơn trị liệu với liều thấp nhất có thể được.

Liều cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Bắt đầu uống 100 - 200 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày và cứ một tuần lại tăng thêm 200 mg cho đến khi đạt được đáp ứng tối đa. Liều dùng không được quá 1 000 mg/ngày cho trẻ em từ 12 - 15 tuổi và 1 200 mg cho người bệnh trên 15 tuổi. Những liều tới 1 600 mg/ngày cho người lớn cũng đã được dùng trong một vài trường hợp cá biệt. Liều duy trì: Dùng liều thấp nhất có hiệu quả, thường từ 800 - 1 200 mg/ngày.

Liều cho trẻ em từ 6 - 12 tuổi:

Bắt đầu thường là 100 mg, 2 lần/ngày với dạng viên nén hoặc 50 mg, 4 lần/ngày đối với dạng hỗn dịch và cứ sau một tuần lại tăng thêm 100 mg, chia làm 3 - 4 lần/ngày cho đến khi đáp ứng tối đa đạt được. Liều dùng không được quá 1 000 mg/ngày. Liều duy trì điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả, thường là: 400 - 800 mg/ngày.

Liều cho trẻ em dưới 6 tuổi:

Bắt đầu 10 - 20 mg/kg/ngày, chia thành 2 hoặc 3 lần (dạng viên nén) và chia làm 4 lần (dạng hỗn dịch) và cứ tăng liều dần sau mỗi tuần cho tới khi đạt được đáp ứng lâm sàng tối đa. Liều duy trì điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả, thường là 15 - 35 mg/kg/ngày. Còn có thể dùng carbamazepin theo đường trực tràng với liều tối đa là 250 mg/lần, cách 6 giờ/1 lần, cho người bệnh tạm thời không thể dùng đường uống. Nên tăng liều thêm 25%, khi chuyển từ dạng uống sang dạng thuốc trực tràng và không nên dùng đường này quá 7 ngày (viên đặt 125 mg và 250 mg tương ứng với viên nén 100 mg và 200 mg).

Điều trị đau dây thần kinh tam thoa

Người lớn: Uống 100 mg/lần, 2 lần/ngày dạng viên nén và 50 mg/lần, 4 lần/ngày dạng hỗn dịch. Liều tăng từ từ để tránh buồn ngủ. Phần lớn người bệnh đạt được tác dụng giảm đau ở liều 200 mg/lần, 3 hoặc 4 lần/ngày. Khi đã giảm đau được một số tuần thì giảm dần liều.

Dự phòng rối loạn lưỡng cực ở bệnh nhân không đáp ứng với lithi
 Người lớn: Liều ban đầu là 400 mg/ngày, chia làm nhiều lần, tăng lên dần cho đến khi kiểm soát được triệu chứng hoặc đạt được mức liều 1 600 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Liều thông thường nằm trong khoảng từ 400 - 600 mg.

Liều ở người cao tuổi

Độ thanh thải carbamazepin bị giảm ở một số người cao tuổi, do đó liều duy trì có thể cần phải thấp hơn.

Trẻ em: Không khuyến cáo sử dụng carbamazepin cho trẻ em trong chỉ định điều trị đau dây thần kinh tam thoa và chỉ định dự phòng rối loạn lưỡng cực.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc với carbamazepin hầu như hoàn toàn liên quan đến đặc tính gây cảm ứng enzym của thuốc.

Các thuốc ức chế CYP 3A4 gây giảm chuyển hóa carbamazepin và do vậy có thể làm tăng nồng độ của carbamazepin, như: Isoniazid, verapamil, diltiazem, ritonavir, dextropropoxyphen, fluoxetine, fluvoxamin, paroxetin, có thể là cimetidin, omeprazol, acetazolamid, danazol, nicotinamid (ở người lớn, chỉ khi dùng liều cao), trazodon, vigabatrin, kháng sinh macrolid (ví dụ: erythromycin, clarithromycin), các kháng nấm nhóm azol (ví dụ: itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol), loratadin, olanzapin, nước nho, các chất ức chế protease để điều trị HIV (như ritonavir).

Các chất có thể làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính carbamazepin-10,11-epoxid trong huyết tương: Quetiapin, primidon, progabid, acid valproic, valnoctamid và valpromid. Do làm tăng nồng độ CBZ-E sẽ làm tăng ADR (chóng mặt, ngủ gà, mất điều phối, nhìn một thành hai), cần điều chỉnh liều dùng của thuốc và/hoặc giám sát nồng độ thuốc trong máu.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ carbamazepin trong máu: Phenobarbital, phenytoin và fosphenytoin, primidon hoặc theophylin, aminophylin, rifampicin, cisplatin hoặc doxorubicin và mặc dù dữ liệu còn có phần mâu thuẫn, có thể là cả clonazepam hoặc oxcarbazepin. Mefloquin có thể đối kháng tác dụng chống động kinh của carbamazepin. Cần điều chỉnh liều dùng của thuốc. Isotretinoin được báo cáo là làm thay đổi sinh khả dụng và/hoặc độ thanh thải carbamazepin và carbamazepin-10,11-epoxid; cần giám sát nồng độ carbamazepin huyết tương.

Nồng độ carbamazepin có thể giảm khi dùng cùng các chế phẩm có chứa dược liệu *Hypericum perforatum*.

Tác dụng của carbamazepin trên nồng độ của các thuốc khác dùng kèm:

Carbamazepin có thể làm giảm nồng độ và do vậy giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc: levothyroxin, clobazam, clonazepam, ethosuximid, primidon, acid valproic, alprazolam, corticosteroid (ví dụ prednisolon, dexamethason); ciclosporin, digoxin, doxycyclin; dẫn chất dihydropyridin như felodipin và isradipin; indinavir, saquinavir, ritonavir, haloperidol, imipramin, buprenorphin, methadon, paracetamol, tramadol, các chế phẩm có chứa oestrogen và/hoặc progesteron (cần cân nhắc biện pháp tránh thai khác), gestrion, tibolon, toremifen, theophylin, thuốc chống đông đường uống (warfarin và acenocoumarol), lamotrigin, tiagabin, topiramamat, bupropion, citalopram, mianserin, sertraline, trazodon, các thuốc chống trầm cảm ba vòng (như imipramin, amitriptylin, nortriptylin, clomipramin), clozapin, oxcarbazepin, olanzapin, quetiapin, itraconazol, imatinib và risperidon.

Một số phối hợp cần lưu ý đặc biệt:

Sử dụng đồng thời carbamazepin và levotiracetam đã được báo cáo làm tăng độc tính carbamazepin.

Sử dụng đồng thời carbamazepin và isoniazid đã được báo cáo làm tăng độc tính trên gan do isoniazid.

Phối hợp carbamazepin với metoclopramid hoặc các thuốc an thần mạnh khác như haloperidol, thioridazin, có thể làm tăng tác dụng phụ trên hệ thần kinh.

Sử dụng đồng thời carbamazepin và một vài thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazid, furosemid) có thể dẫn đến giảm natri huyết.

Carbamazepin có thể đối kháng tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực (như pancuronium).

Carbamazepin, giống với các thuốc có tác dụng tâm thần khác, có thể làm giảm dung nạp rượu.

Không có tương tác gắn với protein nào có ý nghĩa lâm sàng được thông báo.

Dùng đồng thời lithi với carbamazepin có thể tăng nguy cơ tác dụng phụ độc thần kinh, ngay cả khi nồng độ cả lithi và carbamazepin trong máu dưới mức gây độc.

Dùng đồng thời thuốc ức chế MAO với carbamazepin đã gây cơn sốt cao, cơn tăng huyết áp, co giật nặng và tử vong; phải ngừng thuốc ức chế MAO ít nhất 14 ngày trước khi bắt đầu liệu pháp carbamazepin hoặc ngược lại.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên xuất hiện sau 1 - 3 giờ. Nổi bật nhất là các rối loạn thần kinh - cơ. Các rối loạn tim mạch nhẹ hơn; các tai biến tim trầm trọng chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao (trên 60 g).

Nếu kèm theo uống rượu hoặc dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat hay hydantoin, thì những dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc carbamazepin cấp tính có thể nặng thêm hoặc thay đổi.

Xử trí: Tiên lượng của các trường hợp ngộ độc nặng phụ thuộc chủ yếu vào việc loại bỏ thuốc nhanh chóng, có thể bằng cách gây nôn, rửa dạ dày, làm giảm hấp thu thuốc bằng các biện pháp thích hợp (uống 100 g than hoạt, sau đó cứ cách 4 giờ lại uống 50 g, cho đến khi bình phục).

Nếu các biện pháp trên không thể thực thi, thì phải chuyển ngay đến bệnh viện để đảm bảo các chức năng sống cho người bệnh. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Cần theo dõi các chức năng hô hấp, tim (theo dõi điện tâm đồ), huyết áp, nhiệt độ, phản xạ đồng tử, chức năng thận, bàng quang trong một số ngày.

Cập nhật lần cuối: 2020.

CARBIDOPA - LEVODOPA

Tên chung quốc tế: Carbidopa - levodopa.

Mã ATC: N04BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống bệnh Parkinson, thuốc chống loạn động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén tan trong miệng: 10 - 100 (10 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 250 (25 mg carbidopa/250 mg levodopa).

Viên nén giải phóng kéo dài: 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 50 - 200 (50 mg carbidopa/200 mg levodopa).

Viên nén 25 mg carbidopa (cho những người chỉ cần bổ sung riêng carbidopa để ngăn ngừa ADR của levodopa).

Được lực học

Carbidopa - levodopa là thuốc được dùng để điều trị bệnh Parkinson (bệnh liệt rung). Nguyên nhân gây bệnh Parkinson là do thiếu hụt dopamin, chất dẫn truyền thần kinh ở thể vân nằm ở đáy não có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực cơ. Không thể đưa dopamin vào cơ thể để chữa bệnh Parkinson được vì dopamin không qua được hàng rào máu - não.