

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng****Dạng tiêm truyền tĩnh mạch**

Thuốc được pha bằng cách hòa tan 100 mg carmustin với 3 ml cồn tuyệt đối vô trùng, sau đó thêm 27 ml nước vô khuẩn thành dung dịch tiêm. Dung dịch carmustin cuối cùng có nồng độ 3,3 mg/ml cồn 10%. Dung dịch này có thể được pha loãng thêm với dextrose 5% tiêm truyền hoặc dung dịch natri clorid 0,9% và tiêm truyền tĩnh mạch trong khoảng 1 - 2 giờ. Truyền carmustin trong thời gian ngắn hơn có thể gây đau dữ dội, nóng tại chỗ tiêm và dọc theo tĩnh mạch. Carmustin cũng có thể được tiêm truyền động mạch (động mạch cảnh). Tuy nhiên, truyền qua động mạch thường gây độc tính trên mắt. Tốc độ truyền tĩnh mạch carmustin tối đa là 1,66 mg/m<sup>2</sup>/phút. Cần dùng găng tay khi pha chế carmustin, bởi vì carmustin tiếp xúc với da có thể dẫn đến bỏng nhẹ và làm tăng sắc tố khu vực da tiếp xúc. Trong trường hợp carmustin tiếp xúc da, cần rửa sạch kỹ ngay vùng da tiếp xúc bằng xà bông và nước.

**Dạng miếng đặt carmustin 7,7 mg**

Miếng đặt được cấy nội sọ trong khoang hờ sau phẫu thuật cắt bỏ khối u não.

Nhà sản xuất khuyến cáo cần đeo 2 lớp găng tay khi tiếp xúc với miếng đặt carmustin bởi vì khi tiếp xúc trực tiếp carmustin với da tay có thể dẫn đến bỏng da rất nặng và tăng sắc tố da. Nên sử dụng dụng cụ phẫu thuật dành riêng cho việc xử lý miếng đặt carmustin. Khi mở giấy bọc miếng đặt carmustin phải đảm bảo giữ vô trùng.

**Liều lượng**

*U não, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, đa u tủy xương (dạng truyền tĩnh mạch):* 150 - 200 mg/m<sup>2</sup> mỗi 6 tuần, hoặc 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 2 ngày mỗi 6 tuần (đây là liều đơn trị trong trường hợp bệnh nhân chưa được điều trị trước đó, liều thấp hơn nếu được kết hợp với các thuốc hóa chất khác).

*U nguyên bào đệm (tái phát), u thần kinh đệm (độ cao, mới được chẩn đoán):*

Miếng đặt: Được cấy nội sọ vào trong khoang hờ [tối đa 8 miếng (7,7 mg/miếng), tổng liều 61,6 mg].

**Điều chỉnh liều trong các trường hợp đặc biệt**

Nếu carmustin được dùng kết hợp với các thuốc ức chế tủy xương khác hoặc điều trị trên bệnh nhân có chức năng tủy xương suy giảm, phải giảm liều carmustin phù hợp. Liều tiếp theo được xác định qua đáp ứng lâm sàng, huyết học và dung nạp của bệnh nhân để có được kết quả điều trị tối ưu với tác dụng phụ tối thiểu. Các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo các quy trình công bố về liều lượng carmustin, thuốc hóa trị liệu khác, phương pháp và trình tự sử dụng. Carmustin thường được điều trị với các khoảng cách ít nhất 6 tuần để hạn chế tác dụng ức chế tủy chậm và tích lũy. Tuy nhiên, không nên sử dụng carmustin lặp lại khi số lượng bạch cầu và tiểu cầu chưa trở về mức chấp nhận được (tương ứng 4 000 bạch cầu/mm<sup>3</sup> và 100 000 tiểu cầu/mm<sup>3</sup>). Liều lượng tiếp theo cho quá trình điều trị có thể được điều chỉnh theo bảng sau:

Số lượng thấp nhất sau liều đầu tiên (tế bào/mm <sup>3</sup> )		Liều dùng so với liều trước đó
Bạch cầu	Tiểu cầu	
> 4 000	> 100 000	100%
3 000 - 3 999	75 000 - 99 999	100%
2 000 - 2 999	25 000 - 74 999	70%
< 2 000	< 25 000	50%

**Tương tác thuốc**

*Cimetidin:* Làm tăng tác dụng giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu của carmustin khi dùng đơn trị hoặc kết hợp với xạ trị.

*Mitomycin:* Những thay đổi định tính và định lượng trong màng nước mắt dẫn đến tổn thương giác mạc và biểu mô kết mạc đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng liều cao carmustin và mitomycin.

*Phenytoin:* Carmustin có thể làm giảm nồng độ phenytoin trong huyết thanh khi dùng phối hợp.

*Phenobarbital:* Phenobarbital ảnh hưởng đến sự trao đổi chất của carmustin và do đó có thể ảnh hưởng đến hoạt tính chống ung thư của carmustin.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Hậu quả chính khi quá liều carmustin là diệt tủy xương.

*Xử trí:* Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

**CARVEDILOL**

**Tên chung quốc tế:** Carvedilol.

**Mã ATC:** C07AG02.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế thụ thể beta và alpha<sub>1</sub>-adrenergic.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg.

Một số chế phẩm giải phóng được chất có kiểm soát chứa carvedilol phosphat hemihydrat đã được sử dụng.

**Dược lực học**

Carvedilol là một hỗn hợp racemic có tác dụng giãn mạch do chẹn không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chẹn chọn lọc alpha<sub>1</sub>-adrenergic và ở liều cao còn có tác dụng chẹn kênh calci. Carvedilol không có tác dụng nội tại giống giao cảm nhưng có tác dụng vững bền màng tế bào yếu. Ngoài ra, carvedilol còn có tác dụng chống oxy hóa.

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh khi dùng kết hợp thuốc chẹn thụ thể alpha<sub>1</sub> và beta làm tần số tim hơi giảm hoặc không thay đổi khi nghỉ ngơi, duy trì phân số tổng máu và lưu lượng máu ở thận và ngoại biên.

**Dược động học**

*Hấp thu:* Carvedilol hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa và bị chuyển hóa mạnh lần đầu qua gan nên sinh khả dụng tuyệt đối dao động 20 - 25%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương tăng tuyến tính với liều, trong phạm vi liều khuyến dùng.

*Phân bố:* Thuốc gắn vào protein khoảng 98%. Thể tích phân bố khoảng 2 lít/kg. Độ thanh thải huyết tương bình thường khoảng 590 ml/phút. Carvedilol đã được chứng minh là tích lũy trong sữa mẹ ở động vật.

*Chuyển hóa:* Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan thông qua CYP2D6 và CYP2C9. Ba chất chuyển hóa đều có hoạt tính chẹn thụ thể beta, nhưng do nồng độ các chất này ở trong máu thấp và tác dụng giãn mạch yếu nên không góp phần đáng kể vào tác dụng của thuốc.

*Thải trừ:* Các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua gan và chỉ khoảng 15% liều uống được thải trừ qua thận. Do vậy, không cần chỉnh liều carvedilol ở người suy thận. Nửa đời thải trừ của carvedilol là 6 - 10 giờ sau khi uống.

**Chỉ định**

Tăng huyết áp: Thuốc có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu loại thiazid.

Điều trị hỗ trợ suy tim mạn tính ổn định mức độ trung bình đến nặng: Carvedilol được dùng kết hợp với digoxin, thuốc lợi tiểu và



thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin để điều trị suy tim sung huyết ổn định vừa đến nặng do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh cơ tim, để giảm tiến triển của bệnh (đã được chứng minh bằng tỷ lệ tử vong, thời gian điều trị tim mạch tại bệnh viện, hoặc cần thiết phải điều chỉnh thuốc điều trị suy tim khác).

Đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim: Thuốc có thể làm giảm tỷ lệ tử vong tim mạch ở những bệnh nhân ổn định lâm sàng sống sót sau giai đoạn cấp tính của nhồi máu cơ tim và có phân suất tống máu thất trái  $\leq 40\%$  (có hoặc không có suy tim triệu chứng).

### Chống chỉ định

Suy tim không ổn định/mất bù.

Hen phế quản hoặc bệnh cơ thắt phế quản (có thể dẫn đến cơn hen). Sốc do tim, hội chứng suy nút xoang, nhịp tim chậm nặng < 50 nhịp/phút hoặc block nhĩ - thất độ II hoặc độ III (trừ khi đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn).

Hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 85 mmHg).

Suy gan có triệu chứng.

Mẫn cảm với thuốc.

### Thận trọng

**Suy tim sung huyết mạn tính:** Carvedilol nên được dùng kết hợp chủ yếu với thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, digitalis và/hoặc thuốc giãn mạch. Điều trị chỉ nên được bắt đầu nếu bệnh nhân ổn định với liệu pháp cơ bản thông thường trong ít nhất 4 tuần. Bệnh nhân suy tim mất bù phải được điều trị tái bù trước khi bắt đầu carvedilol. Bệnh nhân bị suy tim nặng, giảm thể tích tuần hoàn, bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân có trị số huyết áp cơ bản thấp nên được theo dõi trong khoảng 2 giờ sau liều đầu tiên hoặc sau khi tăng liều vì hạ huyết áp có thể xảy ra.

Ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, suy tim nặng hơn hoặc ứ nước có thể xảy ra trong quá trình chuẩn liều của carvedilol. Nếu các triệu chứng như vậy xảy ra, thuốc lợi tiểu nên được tăng liều và không nên dùng liều carvedilol cho đến khi ổn định lâm sàng trở lại. Đôi khi, có thể cần phải giảm liều carvedilol hoặc, trong những trường hợp hiếm hoi, tạm thời ngừng thuốc. Nên thận trọng khi sử dụng carvedilol kết hợp với glycosid digitalis, vì cả hai loại thuốc đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất.

**Chức năng thận trong suy tim sung huyết:** Suy giảm chức năng thận có thể hồi phục đã được quan sát thấy với liệu pháp carvedilol ở bệnh nhân suy tim mạn tính có huyết áp thấp (HA tâm thu < 100 mmHg), bệnh tim thiếu máu cục bộ và bệnh mạch máu lan tỏa, và/hoặc suy thận tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân suy tim có các yếu tố nguy cơ này, cần theo dõi chức năng thận trong quá trình chuẩn liều carvedilol. Nếu sự suy giảm đáng kể của chức năng thận xảy ra, phải giảm liều carvedilol hoặc phải ngừng điều trị.

**Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp:** Trước khi bắt đầu điều trị bằng carvedilol, bệnh nhân phải ổn định lâm sàng và phải dùng thuốc ức chế men chuyển trong ít nhất 48 giờ trước đó và liều thuốc ức chế men chuyển phải ổn định trong ít nhất 24 giờ trước đó.

**Block nhĩ thất độ I:** Do tác dụng làm giảm tốc độ dẫn truyền (negative dromotropy), carvedilol nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân bị block tim độ I.

**Hạ huyết áp:** Trong các thử nghiệm lâm sàng, tình trạng hạ huyết áp, tụt huyết áp tư thế hoặc ngất có thể gặp trên những bệnh suy tim nhẹ đến vừa hoặc sau nhồi máu cơ tim cấp khi sử dụng carvedilol, đặc biệt sau những liều đầu hoặc khi tăng liều. Bắt đầu với liều thấp, uống thuốc cùng với thức ăn và tăng liều từ từ sẽ làm giảm nguy cơ tụt huyết áp quá mức hoặc ngất. Trong thời gian bắt đầu điều trị, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ này, tránh lái xe

hoặc thực hiện các công việc nguy hiểm.

**Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:** Carvedilol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) không được dùng thuốc uống hoặc hít, và chỉ khi lợi ích vượt xa nguy cơ.

Ở những bệnh nhân có xu hướng co thắt phế quản, suy hô hấp có thể xảy ra do khả năng gia tăng sức cản đường thở. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong khi bắt đầu và tăng chuẩn liều carvedilol, nên giảm liều carvedilol nếu có bất kỳ bằng chứng nào về co thắt phế quản được quan sát trong quá trình điều trị.

**Đái tháo đường:** Cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân đái tháo đường, vì các dấu hiệu và triệu chứng ban đầu của hạ đường huyết cấp tính có thể bị che lấp. Ở những bệnh nhân suy tim mạn tính mắc bệnh đái tháo đường, việc sử dụng carvedilol có thể liên quan đến việc kiểm soát đường huyết trở nên khó khăn hơn. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đái tháo đường đang dùng carvedilol bằng phương pháp đo đường huyết thường xuyên và điều chỉnh thuốc điều trị đái tháo đường khi cần thiết.

**Bệnh mạch máu ngoại biên:** Carvedilol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch máu ngoại biên vì thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm các triệu chứng của suy động mạch.

**Hiện tượng Raynaud:** Carvedilol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên (ví dụ như hiện tượng Raynaud) vì các triệu chứng có thể trở nên trầm trọng hơn.

**Nhiễm độc giáp:** Carvedilol có thể che lấp các triệu chứng của nhiễm độc giáp.

**Gây mê và phẫu thuật lớn:** Cần thận trọng ở những bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật nói chung, vì tác dụng hiệp đồng trong giảm lực co bóp cơ tim của carvedilol và thuốc gây mê.

**Nhịp tim chậm:** Carvedilol có thể gây giảm nhịp tim. Nếu nhịp tim của bệnh nhân giảm xuống dưới 55 nhịp/phút, nên giảm liều carvedilol.

**Quá mẫn:** Cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, và trong những người đang điều trị giải mẫn cảm, vì thuốc chẹn beta có thể làm tăng cả độ nhạy cảm với dị nguyên và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phản vệ.

**Phản ứng da nghiêm trọng:** Rất hiếm trường hợp phản ứng da nghiêm trọng, chẳng hạn như hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được báo cáo trong quá trình điều trị với carvedilol.

**Bệnh vẩy nến:** Bệnh nhân có tiền sử bệnh vẩy nến liên quan đến liệu pháp beta-blocker chỉ nên dùng carvedilol sau khi xem xét tỷ lệ rủi ro - lợi ích.

**Sử dụng đồng thời với thuốc chẹn kênh calci và các thuốc chống loạn nhịp khác:** Theo dõi cẩn thận ECG và huyết áp là cần thiết ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc chẹn kênh calci thuộc loại verapamil hoặc diltiazem hoặc các thuốc chống loạn nhịp khác, đặc biệt là amiodaron. Tiêm tĩnh mạch verapamil ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể dẫn đến tụt huyết áp mạnh và block nhĩ thất.

**U tủy thượng thận:** Ở những bệnh nhân mắc u tủy thượng thận, nên bắt đầu sử dụng một tác nhân chẹn alpha trước khi sử dụng bất kỳ tác nhân chẹn beta nào. Mặc dù carvedilol có cả tác dụng dược lý chẹn alpha và beta, nhưng không có kinh nghiệm về việc sử dụng carvedilol trong tình trạng này. Do đó, cần thận trọng khi dùng carvedilol cho bệnh nhân nghi ngờ có u tủy thượng thận.

**Đau thắt ngực thể Prinzmetal:** Các tác nhân chẹn beta không chọn lọc có thể gây đau ngực ở bệnh nhân đau thắt ngực thể Prinzmetal. Không có kinh nghiệm lâm sàng với carvedilol ở những bệnh nhân này mặc dù tác dụng chẹn alpha của carvedilol có thể ngăn ngừa các



triệu chứng như vậy. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng carvedilol cho những bệnh nhân nghi mắc đau thắt ngực thể Prinzmetal.

**Nhiễm toan chuyển hóa:** Thận trọng khi sử dụng carvedilol ở bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa.

**Kính áp tròng:** Người đeo kính áp tròng nên lưu ý đến khả năng giảm tiết nước mắt.

**Hội chứng cai:** Không nên ngừng điều trị carvedilol đột ngột, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim. Việc ngừng carvedilol nên tiến hành từ từ (trong khoảng thời gian hai tuần) trước khi ngừng thuốc.

**Khác:** Vì kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, không nên dùng carvedilol ở bệnh nhân tăng huyết áp không ổn định hoặc thứ phát, tụt huyết áp tư thế, bệnh viêm tim cấp tính, tắc nghẽn huyết động của van tim hoặc đường ra, bệnh động mạch ngoại biên giai đoạn cuối, điều trị đồng thời với chất đối kháng thụ thể  $\alpha_1$  hoặc chất chủ vận thụ thể  $\alpha_2$ .

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của carvedilol ở trẻ em.

#### Thời kỳ mang thai

Carvedilol đã gây tác hại lâm sàng trên thai. Chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mong đợi lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra và như thường lệ, không dùng trong ba tháng cuối của thời kỳ mang thai hoặc gần lúc đẻ.

Tác dụng không mong muốn đối với thai như nhịp tim chậm, giảm huyết áp, ức chế hô hấp, giảm glucose huyết và giảm thân nhiệt ở trẻ sơ sinh có thể do mang thai đã dùng carvedilol.

#### Thời kỳ cho con bú

Carvedilol có thể bài tiết vào sữa mẹ. Chưa thấy nguy cơ tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, để phòng các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra, người đang cho con bú không nên dùng carvedilol hoặc đang dùng thuốc thì ngừng cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn ADR có tính chất tạm thời và hết sau một thời gian. Đa số tác dụng này xảy ra khi bắt đầu điều trị. Tác dụng không mong muốn liên quan chủ yếu với cơ chế tác dụng được lý. Tần suất của các phản ứng bất lợi không phụ thuộc vào liều, ngoại trừ chóng mặt, bất thường về khả năng nhìn và nhịp tim chậm. Thường gặp nhất là chóng mặt (khoảng 10%) và nhức đầu (khoảng 5%).

#### Rất thường gặp

Toàn thân: suy nhược (mệt mỏi).

TKTW: đau đầu, chóng mặt.

Tim mạch: suy tim, hạ huyết áp.

#### Thường gặp

Toàn thân: đau cơ tứ chi.

Tâm thần: trầm cảm, tâm trạng chán nản.

Tim mạch: nhịp tim chậm, phù, tăng thể tích máu, quá tải dịch, tụt huyết áp tư thế, rối loạn tuần hoàn ngoại biên (lạnh đầu chi, bệnh mạch máu ngoại vi, trầm trọng hơn chứng đau cách hồi và hiện tượng Raynaud).

Hô hấp: khó thở, phù phổi, hen ở bệnh nhân dễ mắc bệnh.

Tuần hoàn: chóng mặt, hạ huyết áp tư thế.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, đau bụng.

Mắt: giảm tiết nước mắt, kích ứng, giảm thị lực.

Tiết niệu: suy thận và bất thường chức năng thận ở bệnh nhân mắc bệnh mạch máu lan tỏa và/hoặc suy thận tiềm ẩn, rối loạn tiểu tiện.

Nội tiết: tăng cân, tăng cholesterol huyết, giảm khả năng kiểm soát đường huyết (tăng đường huyết, hạ đường huyết) ở bệnh nhân đái tháo đường.

Nhiễm trùng và nhiễm độc: viêm phế quản, viêm phổi, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Máu: thiếu máu.

#### Ít gặp

Tiêu hóa: táo bón.

Hiếm gặp

Máu: giảm tiểu cầu.

Hô hấp: ngạt mũi.

Rất hiếm gặp

Máu: giảm bạch cầu.

Miễn dịch: quá mẫn (phản ứng dị ứng).

Tiêu hóa: khô miệng.

Gan: tăng ALT, AST và GGT.

Da: phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (ví dụ hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc).

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu nguy cơ chậm nhịp tim và tác dụng không mong muốn khác bằng cách bắt đầu điều trị với liều thấp, rồi tăng dần liều, theo dõi cẩn thận số đo huyết áp tâm trương và tần số tim, và uống carvedilol cùng thức ăn.

Cần giảm liều nếu tần số mạch giảm xuống dưới 55 chu kỳ mỗi phút. Tránh ngừng thuốc đột ngột.

Người bệnh phải tránh đứng lên đột ngột hoặc đứng yên trong thời gian dài; cần nằm nghỉ nếu thấy chóng mặt hoặc là đi và hỏi ý kiến thầy thuốc về giảm liều.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Để hạn chế nguy cơ tụt huyết áp thể đứng, carvedilol cần được khuyến cáo uống cùng với thức ăn để làm giảm tốc độ hấp thu. Ngoài ra, nhà sản xuất gợi ý biểu hiện giãn mạch ở người bệnh dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển có thể giảm bằng cách dùng carvedilol 2 giờ trước khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

#### Liều lượng

##### Người lớn

**Tăng huyết áp:** Khởi đầu dùng 12,5 mg, ngày uống 1 lần; sau 2 ngày tăng lên 25 mg, uống ngày 1 lần. Một cách khác, liều đầu tiên 6,25 mg ngày uống 2 lần, sau 1 đến 2 tuần tăng lên tới 12,5 mg, ngày uống 2 lần. Nếu cần, liều có thể tăng thêm, cách nhau ít nhất 2 tuần, cho tới tối đa 50 mg, ngày uống 1 lần, hoặc chia làm nhiều liều. Đối với người cao tuổi, 12,5 mg ngày uống 1 lần có thể có hiệu quả.

**Đau thắt ngực ổn định mạn tính:** Khởi đầu dùng liều 12,5 mg, ngày uống 2 lần; sau 2 ngày tăng tới 25 mg, ngày 2 lần. Nếu cần, liều có thể tăng thêm, cách nhau ít nhất 2 tuần, cho tới tối đa 100 mg, chia làm 2 lần một ngày. Đối với người cao tuổi, liều khởi đầu khuyến cáo là 12,5 mg, ngày uống 2 lần; sau 2 ngày có thể tăng tới liều khuyến cáo tối đa là 25 mg, ngày uống 2 lần.

**Suy tim:** Trước khi bắt đầu liệu pháp carvedilol cho suy tim sung huyết, người bệnh phải được điều trị suy tim với phác đồ chuẩn gồm: glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, và/hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, phải được ổn định với liều các thuốc đó ít nhất 4 tuần trước khi điều trị.

Uống 3,125 mg/ngày 2 lần trong 2 tuần. Sau đó, nếu bệnh nhân dung nạp được liều có thể tăng tới 6,25 mg, ngày uống 2 lần. Có thể tăng liều dần dần sau khoảng cách 2 tuần và tối đa không vượt quá 25 mg, ngày uống 2 lần đối với người bệnh cân nặng dưới 85 kg hoặc suy tim nặng hoặc 50 mg, ngày uống 2 lần đối với người cân nặng trên 85 kg hoặc suy tim nhẹ và trung bình.

**Bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim:** Liều khởi đầu 6,25 mg, ngày uống 2 lần, sau 3 - 10 ngày có thể tăng liều 12,5 mg, ngày uống 2 lần và liều cuối cùng có thể dùng 25 mg, ngày uống 2 lần.

Nguy cơ suy tim mất bù và/hoặc giảm huyết áp nặng cao nhất trong 30 ngày đầu điều trị.



**Đối tượng đặc biệt:**

**Suy thận:** Liều dùng phải được xác định cho từng bệnh nhân, nhưng theo các thông số dược động học, không có bằng chứng cho thấy điều chỉnh liều carvedilol ở bệnh nhân suy thận là cần thiết.

**Rối loạn chức năng gan mức độ trung bình:** Có thể yêu cầu điều chỉnh liều.

**Trẻ em và thanh thiếu niên:** Không đủ dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn của carvedilol ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

**Người cao tuổi:** Bệnh nhân cao tuổi có thể dễ bị ảnh hưởng của carvedilol hơn và cần được theo dõi cẩn thận hơn.

**Tương tác thuốc****Tương tác dược động học**

Carvedilol là chất nền cũng như chất ức chế P-glycoprotein. Do đó, sinh khả dụng của các thuốc được vận chuyển bởi P-glycoprotein có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời carvedilol. Ngoài ra, sinh khả dụng của carvedilol có thể được điều chỉnh bằng các chất gây cảm ứng hoặc chất ức chế P-glycoprotein.

Các chất ức chế cũng như các chất gây cảm ứng CYP2D6 và CYP2C9 có thể thay đổi sự chuyển hóa hệ thống và/hoặc trước hệ thống của carvedilol, dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ R và S-carvedilol trong huyết tương. Bệnh nhân đang dùng thuốc gây cảm ứng (ví dụ rifampicin, carbamazepin và barbiturat) hoặc ức chế (ví dụ như paroxetin, fluoxetin, quinidin, cinacalcet, bupropion, amiodaron và fluconazol) các enzym CYP phải được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị đồng thời với carvedilol. Một số ví dụ quan sát ở bệnh nhân hoặc ở những đối tượng khỏe mạnh được liệt kê dưới đây nhưng danh sách này không đầy đủ.

**Digoxin:** Nồng độ digoxin tăng khoảng 15% khi dùng đồng thời digoxin và carvedilol.

**Rifampicin:** Rifampicin có thể làm giảm nồng độ huyết tương của carvedilol tới 70%, rất có thể là do cảm ứng P-glycoprotein dẫn đến giảm sự hấp thu của carvedilol trong ruột.

**Cimetidin:** Cimetidin làm tăng AUC của carvedilol khoảng 30% nhưng không gây ra thay đổi về  $C_{max}$ .

**Ciclosporin:** Hai nghiên cứu ở bệnh nhân ghép thận và tim được dùng ciclosporin đường uống đã cho thấy sự gia tăng nồng độ trong huyết tương của ciclosporin sau khi bắt đầu điều trị carvedilol. Trung bình, liều ciclosporin đã giảm khoảng 20% ở những bệnh nhân này.

**Amiodaron:** Ở những bệnh nhân bị suy tim, amiodaron làm giảm độ thanh thải của S-carvedilol, nồng độ S-carvedilol tăng ít nhất 2 lần, có thể do ức chế CYP2C9. Nồng độ trung bình R-carvedilol trong huyết tương không bị thay đổi.

**Tương tác dược lực học**

**Digoxin:** Sử dụng kết hợp các thuốc chẹn beta và digoxin có thể dẫn đến kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ thất (AV).

**Clonidin:** Sử dụng đồng thời clonidin với các thuốc có đặc tính chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp và giảm nhịp tim.

**Thuốc chống loạn nhịp và chẹn kênh calci:** Dùng phối hợp carvedilol với các loại thuốc này có thể làm tăng nguy cơ rối loạn dẫn truyền AV.

**Thuốc điều trị tăng huyết áp:** Carvedilol có thể phát huy tác dụng của các thuốc dùng đồng thời khác có tác dụng chống tăng huyết áp (ví dụ như thuốc đối kháng thụ thể alpha<sub>1</sub>) hoặc có tác dụng hạ huyết áp như barbiturat, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc giãn mạch và rượu.

**Thuốc gây mê:** Tác dụng hiệp đồng trong việc giảm co bóp cơ tim và giảm huyết áp của carvedilol và thuốc gây mê.

**Insulin hoặc các thuốc uống điều trị đái tháo đường:** Các tác nhân có đặc tính chẹn beta có thể làm tăng tác dụng giảm đường huyết của insulin và thuốc hạ đường huyết đường uống.

**Các thuốc làm giảm catecholamin:** Bệnh nhân dùng cả hai thuốc có tác dụng chẹn beta và một loại thuốc có thể làm cạn kiệt catecholamin (ví dụ như reserpin và chất ức chế monoamin oxydase) nên được theo dõi chặt chẽ khi có dấu hiệu hạ huyết áp và/hoặc nhịp tim chậm nghiêm trọng.

**Thuốc chủ vận beta làm giãn phế quản:** Thuốc chẹn beta không chọn lọc chống lại tác dụng giãn phế quản của thuốc chủ vận beta làm giãn phế quản.

**Tương tác chung của các thuốc chẹn beta**

**Epinephrin:** Có một số báo cáo về tăng huyết áp và nhịp tim chậm rõ rệt ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn beta không chọn lọc (bao gồm pindolol và propranolol) cùng với epinephrin (adrenalin).

**Các NSAID:** Thuốc chống viêm NSAID ức chế tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta. Chủ yếu là indomethacin đã được nghiên cứu. Tương tác này dường như không xảy ra với sulindac. Không có tương tác nào được thiết lập trong một nghiên cứu liên quan đến diclofenac. Không có kinh nghiệm lâm sàng về sự kết hợp của carvedilol với các NSAID.

**Các chế phẩm acid barbituric:** Nên tránh kết hợp với các chế phẩm acid barbituric.

**Các nitrat:** Tăng tác dụng hạ huyết áp.

**Ergotamin:** Tăng co mạch.

**Thuốc ức chế thần kinh - cơ:** Tăng chẹn thần kinh - cơ.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Quá liều carvedilol và một số thuốc chẹn thụ thể beta khác thường gây ra tụt huyết áp, chậm nhịp tim, suy tim, sốc tim, ngừng tim. Ngoài ra, carvedilol còn có thể gây ra co thắt phế quản, nôn, lú lẫn, động kinh toàn thể.

**Xử trí:** Khi có các triệu chứng quá liều bệnh nhân cần phải được nằm đầu thấp và đưa vào khu cấp cứu. Trước hết bệnh nhân phải được rửa dạ dày, sau đó tùy vào dấu hiệu quá liều sẽ tiến hành các bước sau:

Nếu nhịp tim rất chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin 2 mg.

Hỗ trợ chức năng tim: Tiêm tĩnh mạch glucagon 5 mg nhanh trong 30 giây, tiếp theo dùng dobutamin hoặc isoprenalin hoặc adrenalin dựa trên cân nặng của bệnh nhân.

Nếu giãn mạch ngoại biên chiếm ưu thế, có thể cần phải dùng adrenalin hoặc noradrenalin với theo dõi tuần hoàn liên tục.

Nếu nhịp chậm không đáp ứng với thuốc cần phải đặt máy tạo nhịp tạm thời cho bệnh nhân.

Trường hợp xuất hiện dấu hiệu co thắt phế quản cần tiêm tĩnh mạch aminophyllin.

Nếu xuất hiện dấu hiệu động kinh, tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc clonazepam.

Carvedilol liên kết mạnh với protein, do đó thuốc không thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Trường hợp quá liều có dấu hiệu sốc tim nặng, cần tiếp tục duy trì phác đồ trên trong vòng 7 - 10 giờ.

**Cập nhật lần cuối:** 2020.

**CEFACTOR**

**Tên chung quốc tế:** Cefaclor.

**Mã ATC:** J01DC04.

**Loại thuốc:** Kháng sinh uống, nhóm cephalosporin thế hệ 2.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dùng dưới dạng cefaclor monohydrat. Liều và hàm lượng biểu thị theo cefaclor khan.

Viên nang: 250 mg, 500 mg.