

hoặc thức ăn (ví dụ, nước ép bưởi) tác dụng trên cytochrom P450 3A (CYP 3A) ở gan. Thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin gồm carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin, isoniazid. Thuốc làm tăng nồng độ ciclosporin gồm azithromycin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nocardipin, verapamil.

Thuốc làm tăng tác dụng độc hại thận của ciclosporin là aminoglycosid, amphotericin B, acyclovir. Dùng đồng thời ciclosporin và lovastatin có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn bao gồm viêm cơ, đau cơ, tiêu hủy cơ vân, suy thận cấp. Dùng đồng thời với nifedipin làm tăng nguy cơ tăng sản lợi. Dùng đồng thời với thuốc ức chế miễn dịch khác làm tăng nguy cơ u lympho và nhiễm khuẩn.

Tương kỵ

Dùng môi dầu thầu dầu, polyoxyl hoặc polysorbat-80 để pha các chế phẩm ciclosporin có thể hòa tan chất diethylhexylphthalat (DEHP) từ đồ đựng và dây truyền bằng PVC, mà chất DEHP có thể gây ung thư. Hiện thường dùng dung môi là ethanol và/hoặc dầu ngô cốc.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là tác dụng không mong muốn thường gặp ở mức nặng hơn. Có thể xảy ra tác dụng độc hại gan và độc hại thận nhất thời nhưng có thể hết sau khi thải trừ hoặc ngừng thuốc.

Xử trí: Khi quá liều ciclosporin uống cấp tính, phải làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn. Gây nôn có thể có ích cho đến 2 giờ sau khi uống. Nếu người bệnh hôn mê, có cơn động kinh, hoặc mất phản xạ hầu, có thể rửa dạ dày nếu có sẵn phương tiện để phòng tránh người bệnh hít phải chất thải từ dạ dày. Tiến hành điều trị hồi sức và triệu chứng. Thăm tách máu không làm tăng thải trừ ciclosporin. Khi xảy ra quá liều ciclosporin, ngừng thuốc trong vài ngày, hoặc bắt đầu điều trị với ciclosporin cách ngày cho tới khi người bệnh ổn định.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CIDOFOVIR

Tên chung quốc tế: Cidofovir.

Mã ATC: J05AB12.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nồng độ 75 mg/ml để pha dịch truyền tĩnh mạch, lọ 5 ml dùng một lần.

Dược lực học

Cidofovir là dẫn chất cytidin, có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống lại các chủng *Cytomegalovirus* (CMV) gây bệnh trên người, bao gồm một số chủng đã kháng ganciclovir. Thuốc có tác dụng ngăn cản sự sao chép của virus do ức chế chọn lọc quá trình tổng hợp DNA và làm giảm tốc độ tổng hợp DNA của virus. Trong tế bào, cidofovir lần lượt được phosphoryl hóa thành cidofovir monophosphat, cidofovir diphosphat và cidofovir phosphat-cholin. Cidofovir diphosphat có tác dụng ức chế enzym DNA polymerase của virus *Herpes* typ 1, typ 2 và của *Cytomegalovirus* ở nồng độ thấp hơn nồng độ cần thiết để ức chế DNA polymerase alpha, beta, gama ở tế bào người từ 8 - 600 lần. Khác với ganciclovir, chuyển hóa của cidofovir trong tế bào không phụ thuộc vào enzym thymidin kinase của virus, do đó thuốc có thể duy trì tác dụng đối với cả các chủng virus đã kháng aciclovir và foscarnet.

Phổ tác dụng

Cidofovir có phổ tác dụng rộng trên các chủng virus *Herpes*, bao gồm HSV typ 1, HSV typ 2, *Varicella zoster* (bao gồm các chủng thiếu enzym thymidin kinase), *Cytomegalovirus*, virus *Epstein-Barr*. Hoạt tính *in vitro* của cidofovir trên các chủng *Cytomegalovirus* mạnh gấp 100 lần so với foscarnet và gấp 10 lần so với ganciclovir.

Xu hướng đề kháng

Các chủng *Cytomegalovirus* mang đột biến gen UL97 kháng ganciclovir nhưng không kháng cidofovir. Trái lại, các chủng *Cytomegalovirus* kháng ganciclovir mang đột biến gen DNA polymerase có kháng chéo với cidofovir. Các chủng kháng foscarnet thường vẫn nhạy cảm với cidofovir.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch 5 mg/kg cidofovir trong 1 giờ (dùng kèm với probenecid dạng uống), nồng độ trung bình trong máu là $19,6 \pm 7,18$ microgam/ml. Thể tích phân bố là 0,54 lít/kg. Chi có khoảng 6% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc vào dịch não tủy không đáng kể. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 2,6 giờ. Nửa đời của các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc dài nên thuốc có tác dụng kéo dài: Nửa đời của cidofovir diphosphat trong tế bào là 17 - 65 giờ, của cholin phosphat là 87 giờ. Do đó, cidofovir được dùng 1 - 2 lần/tuần. Cidofovir chủ yếu được lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận dưới dạng không biến đổi. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, có khoảng 80 - 100% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong vòng 24 giờ sau khi truyền. Không tìm thấy chất chuyển hóa nào trong huyết thanh và trong nước tiểu người bệnh.

Chỉ định

Điều trị viêm võng mạc do *Cytomegalovirus* trên bệnh nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Độ an toàn và hiệu quả của cidofovir chưa được xác định đối với các trường hợp nhiễm *Cytomegalovirus* khác (như viêm phổi, viêm đường tiêu hóa), bệnh *Cytomegalovirus* bẩm sinh hay sơ sinh hoặc trên người không nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cidofovir hoặc có tiền sử quá mẫn nghiêm trọng với probenecid hoặc các thuốc chứa sulfamid.

Sử dụng đồng thời với các thuốc có độc tính trên thận.

Tiếp xúc trực tiếp vào trong nhãn cầu.

Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 132 micromol/lit hoặc có thanh thải creatinin ≤ 55 ml/phút hoặc protein niệu ≥ 100 mg/dl.

Thận trọng

Độc tính trên thận của cidofovir phụ thuộc vào liều và là độc tính giới hạn liều chủ yếu khi sử dụng thuốc theo đường truyền tĩnh mạch. Đã ghi nhận các trường hợp suy thận cấp dẫn đến phải thăm tách hoặc tử vong chỉ sau một hoặc hai liều cidofovir. Protein niệu có thể là dấu hiệu sớm của tổn thương thận do cidofovir. Tiếp tục sử dụng thuốc trong trường hợp này có thể dẫn đến tổn thương thêm tế bào ống lượng gắn với các biểu hiện bất thường như: glucose niệu, giảm phosphat, acid uric và bicarbonat huyết thanh, tăng creatinin huyết thanh và/hoặc suy thận cấp. Cần giám sát nồng độ creatinin huyết thanh và protein niệu trong 48 giờ trước mỗi lần dùng thuốc. Nếu chức năng thận suy giảm, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc. Đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc tái sử dụng thuốc trên các bệnh nhân phục hồi sau tổn thương thận do cidofovir chưa được thực hiện.

Cần truyền nước muối sinh lý và dùng kèm probenecid đường uống khi truyền cidofovir. Tuy nhiên, probenecid có thể tương tác với nhiều thuốc khác trong quá trình chuyển hóa hoặc bài tiết tại ống thận.

Độ an toàn của cidofovir chưa được đánh giá trên các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc có nguy cơ gây độc tính trên thận như: Aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, vancomycin, các thuốc chống viêm không steroid. Cần ngừng các thuốc này ít nhất 7 ngày trước khi dùng cidofovir.

Giảm nhãn áp có thể xuất hiện trong khi điều trị bằng cidofovir, đôi khi dẫn đến giảm thị lực. Cần theo dõi nhãn áp trong thời gian sử dụng thuốc. Bệnh nhân cũng cần được khuyến cáo thăm khám nhãn khoa thường xuyên để kịp thời phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của viêm màng bồ đào.

Số lượng bạch cầu trung tính có thể giảm trong khi điều trị bằng cidofovir, do đó, cần giám sát số lượng bạch cầu trung tính trên các bệnh nhân đang sử dụng thuốc này.

Giảm nồng độ bicarbonat huyết thanh kèm theo tổn thương tế bào ống lượn gần và hội chứng suy giảm tái hấp thu tại thận (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng cidofovir. Trong đó, đã ghi nhận những trường hợp nhiễm acid chuyển hóa, kèm theo rối loạn chức năng gan, viêm tụy và dẫn đến tử vong.

Tính an toàn và hiệu quả của cidofovir chưa được xác định trên trẻ em dưới 18 tuổi. Thuốc có thể tiềm ẩn nguy cơ dài hạn gây ung thư biểu mô hoặc độc tính sinh sản.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu liên quan đến sử dụng cidofovir trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên phôi và có thể gây dị tật thai nhi. Do đó, chỉ nên sử dụng cidofovir nếu lợi ích dự kiến vượt trội so với nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được cidofovir có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Chưa có thông tin liên quan đến sử dụng thuốc trên phụ nữ đang cho con bú. Cần ngừng cho con bú trong khi điều trị bằng cidofovir.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR quan trọng nhất của cidofovir là độc với thận.

Rất thường gặp

TKTW: đau đầu, suy nhược.

Da: rụng tóc, phát ban.

Máu: thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính.

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn, tiêu chảy, chán ăn.

Thần kinh - cơ - xương: mệt mỏi, yếu cơ.

Mắt: giảm nhãn áp, giảm trương lực cơ vận nhãn, viêm màng bồ đào.

Thận: tăng creatinin, protein niệu.

Hô hấp: ho, khó thở.

Khác: sốt, đau, nhiễm khuẩn, nhiễm nấm *Candida*, giảm bicarbonat huyết thanh.

Thường gặp

Thận: suy thận, hội chứng Fanconi.

Hô hấp: viêm phổi, khó thở.

Chưa xác định được tần suất

Nội tiết - chuyển hóa: suy tuyến thượng thận, nhiễm toan acid lactic, đái tháo đường.

Thính giác: giảm thính lực.

Khác: viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đề hạn chế độc tính trên thận, phải dùng kèm với probenecid và bồi phụ thể tích tuần hoàn bằng cách truyền dung dịch nước muối sinh lý trước mỗi liều cidofovir. Nếu chức năng thận xấu đi trong quá trình điều trị, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Để giảm nguy cơ buồn nôn và nôn liên quan đến sử dụng kèm probenecid, cần uống thuốc sau khi ăn. Sử dụng thuốc chống nôn

nếu cần.

Nếu bệnh nhân gặp các phản ứng quá mẫn (như phát ban, sốt, ớn lạnh), cần nhắc sử dụng các biện pháp dự phòng hoặc điều trị thích hợp như kháng histamin và/hoặc paracetamol.

Cần ngừng cidofovir nếu trị số nhãn áp tăng 50% so với thời điểm trước điều trị. Trong trường hợp xuất hiện viêm màng bồ đào, cần nhắc điều trị bằng corticosteroid tại chỗ kèm hoặc không kèm các tác nhân làm liệt cơ thể mi. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid hoặc tình trạng này tái phát sau khi đã điều trị thành công, cần ngừng cidofovir.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dung dịch thuốc phải được pha loãng trước khi truyền tĩnh mạch. Lấy lượng thuốc vừa đủ pha loãng với 100 ml dung dịch nước muối sinh lý trong túi dịch truyền thích hợp (như PVC, thủy tinh, polyme ethylen/propylen). Toàn bộ dung dịch đã pha loãng phải được truyền với tốc độ hằng định trong thời gian 1 giờ, sử dụng thiết bị truyền có kiểm soát.

Bổ sung dịch đường tĩnh mạch: Cần truyền tối thiểu 1 lit dung dịch natri clorid 0,9% trong khoảng thời gian 1 - 2 giờ ngay trước khi truyền cidofovir. Những bệnh nhân có thể dung nạp với thể tích dịch lớn hơn cần được truyền thêm 1 lit dung dịch natri clorid 0,9% đồng thời hoặc ngay sau khi truyền cidofovir. Lần truyền dịch thứ hai cần kéo dài là 1 - 3 giờ.

Sử dụng probenecid: Probenecid phải được dùng cùng với mỗi liều cidofovir để giảm thiểu độc tính trên thận. Liều dùng của probenecid trước và sau mỗi lần truyền cidofovir như sau: Uống 2 g tại thời điểm 3 giờ trước khi truyền; 1 g tại thời điểm 2 giờ và 8 giờ sau khi truyền (tổng cộng 4 g).

Liều lượng

Viêm võng mạc do Cytomegalovirus: Liều khuyến cáo trên người lớn và thiếu niên nhiễm HIV có nồng độ creatinin huyết thanh < 132 micromol/lit, độ thanh thải creatinin > 55 ml/phút và nồng độ creatinin niệu < 100 mg/dl (tương đương < 2+) là 5 mg/kg/lần mỗi tuần trong 2 tuần liên tiếp (giai đoạn tấn công), sau đó giảm còn 5 mg/kg, 2 tuần/lần (giai đoạn duy trì).

Hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận: Không dùng cidofovir trên các bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 132 micromol/lit hoặc có thanh thải creatinin ≤ 55 ml/phút hoặc protein niệu ≥ 100 mg/dl (tương đương ≥ 2+).

Liều cidofovir cần được giảm từ 5 mg/kg xuống còn 3 mg/kg (giữ nguyên tần suất) nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng từ 26 - 35 micromol/lit so với trị số trước điều trị. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng ≥ 44 micromol/lit hoặc xuất hiện protein niệu mức độ ≥ 3+, cần ngừng sử dụng cidofovir.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời cidofovir và tenofovir có thể gây tăng nồng độ thuốc trong máu của một trong 2 thuốc hoặc cả 2 thuốc.

Các thuốc khác độc với thận như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, pentamidin tiêm tĩnh mạch làm tăng độc tính lên thận của cidofovir. Cần ngừng các thuốc độc với thận 7 ngày trước khi dùng cidofovir.

Tương kỵ

Nên pha thuốc với dung dịch natri clorid 0,9% trong chai thủy tinh, trong túi dịch truyền bằng nhựa PVC hoặc nhựa ethylen/propylen; hệ thống dây truyền PVC.

Chưa có thông tin về việc trộn thêm một thuốc khác vào thuốc đã pha để truyền cũng như tính tương thích với các dung dịch Ringer, Ringer lactat hoặc các dịch truyền vô khuẩn khác.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể làm tăng ADR so với liều điều trị. Đã ghi nhận hai trường hợp dùng quá liều cidofovir, với mức liều lần lượt là 16,4 và 17,3 mg/kg. Một trong hai bệnh nhân bị suy giảm nhẹ chức năng thận. Trong trường hợp quá liều, cần ngừng sử dụng thuốc và tiến hành điều trị bằng probenecid đường uống kết hợp bởi phụ thể tích tuần hoàn bằng truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CILOSTAZOL

Tên chung quốc tế: Cilostazol.

Mã ATC: B01AC23.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch, thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Được lực học

Cilostazol là một dẫn chất quinolinon ức chế phosphodiesterase tế bào, chọn lọc hơn lên phosphodiesterase III, gây tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch. Cơ chế tác dụng của cilostazol chưa được biết đầy đủ. Thuốc có tác dụng ức chế phosphodiesterase typ III của tế bào, dẫn tới ngăn chặn giáng hóa, do đó làm tăng nồng độ AMP vòng trong tiểu cầu và mạch máu. Sự tăng nồng độ AMP vòng làm cho giãn mạch và ức chế kết tập tiểu cầu. Cilostazol ức chế có hồi phục kết tập tiểu cầu gây ra bởi nhiều yếu tố kích thích như thrombin, ADP, collagen, acid arachidonic, epinephrin, stress chấn thương. Nghiên cứu *in vitro* còn cho thấy cilostazol có thể ức chế sự phì đại của tế bào cơ trơn.

Cilostazol tác dụng lên cả lòng mạch và chức năng tim mạch. Trên thực nghiệm ở động vật cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch không đồng nhất, gây giãn động mạch đùi nhiều hơn so với động mạch vùng đốt sống cổ, động mạch cảnh, và động mạch mạc treo tràng trên. Động mạch thận không đáp ứng với tác dụng của cilostazol. Ngoài ra, cilostazol còn có tác dụng làm tăng nhịp tim, cơ cơ tim, tăng lưu lượng máu mạch vành, tăng tính tự động của tâm thất, có thể gây ra ngoại tâm thu thất hoặc nhịp nhanh thất.

Cilostazol còn có tác dụng làm thay đổi nồng độ lipoprotein, giảm nồng độ triglycerid và tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), không làm thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần, lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), lipoprotein (a).

Được động học

Cilostazol được hấp thu qua đường uống. Khi uống một liều đơn 100 mg cilostazol cùng bữa ăn có nhiều mỡ sẽ làm tăng hấp thu cilostazol, C_{max} sẽ tăng khoảng 90% và AUC tăng khoảng 25%. Sinh khả dụng tuyệt đối của cilostazol chưa được biết.

Cilostazol gắn với protein huyết tương là 95 - 98%, chủ yếu gắn với albumin. Tỷ lệ trung bình gắn protein huyết tương của chất chuyển hóa 3,4 dehydro-cilostazol là 97,4%; của 4'-trans-hydroxy-cilostazol là 66%. Phần cilostazol tự do trong huyết tương của cilostazol ở những bệnh nhân suy thận cao hơn 27% so với người bình thường.

Cilostazol chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym cytochrome P450, chủ yếu là CYP3A4, phần nhỏ do CYP2C19 thành chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Có 2 chất chuyển hóa chính còn hoạt tính: 3,4 dehydrocilostazol và 4'-trans-hydroxy-cilostazol là những chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất, chiếm ít nhất 50% hoạt tính dược học. Sau khi uống 100 mg cilostazol có gắn phóng xạ, 56% tổng các chất phân tích trong huyết tương là cilostazol,

còn lại 15% là 3,4 dehydro-cilostazol (có tác dụng hoạt tính ức chế phosphodiesterase III cao gấp 4 - 7 lần so với cilostazol) và 4% là 4'-trans-hydroxy-cilostazol (tác dụng dược lý bằng 1/5 cilostazol). Cilostazol thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa có và không có hoạt tính qua nước tiểu (74%) và qua phân (20%). Không định lượng được cilostazol dạng không chuyển hóa trong nước tiểu, <2% liều được bài tiết ở nước tiểu là 3,4 dehydro-cilostazol và 30% liều được bài tiết trong nước tiểu là 4'-trans-hydroxy-cilostazol. Phần còn lại được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Nửa đời thải trừ của cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính là 11 - 13 giờ. Những bệnh nhân điều trị kéo dài, cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính tích lũy trong máu gấp 2 lần và đạt nồng độ bão hòa trong máu sau vài ngày.

Được động học của cilostazol ở người tình nguyện khỏe mạnh tương đương như bệnh nhân bị đau cách hồi do bệnh động mạch chi dưới.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng cơn đau cách hồi, thuốc được khuyến cáo dùng phối hợp với phác đồ aspirin hoặc clopidogrel khi thay đổi lối sống và các can thiệp thích hợp khác thất bại.

Ngăn ngừa biến chứng tắc mạch sau các can thiệp mạch vành: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với aspirin, clopidoprel.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Loét dạ dày cấp, suy tim sung huyết, can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng trước đó, tai biến xuất huyết trong vòng 6 tháng trước đó, tiền sử loạn nhịp nhanh nặng, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng trước đó, tăng huyết áp chưa được kiểm soát tốt, cơ địa dễ chảy máu, bệnh lý võng mạc tăng sinh do đái tháo đường, tăng khoảng QT, đau thắt ngực không ổn định, cuồng nhĩ.

Thận trọng

Các tác dụng trên hệ tim mạch: Khi có dấu hiệu suy tim sung huyết, có thể gây nhịp tim nhanh và hạ huyết áp, vì vậy, cần thận trọng sử dụng ở bệnh nhân đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim. Bệnh nhân hẹp đường ra thất trái gây tăng tiếng thổi tâm thu hoặc triệu chứng tim khác.

Các tác dụng trên hệ huyết học: Các trường hợp giảm tiểu cầu hoặc bạch cầu phát triển thành bệnh mất bạch cầu có thể xảy ra khi ngưng thuốc đột ngột.

Tránh sử dụng thuốc khi có những rối loạn đông máu/chảy máu hoặc xuất huyết cấp tính.

Không nên sử dụng thuốc khi suy gan vừa hoặc nặng.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều thuốc, thuốc không bị giảm tác dụng bởi lọc máu do gắn nhiều với protein (95 - 98%).

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của cilostazol lên phụ nữ mang thai. Trên động vật thực nghiệm cho thấy cilostazol làm giảm trọng lượng thai, tăng tỷ lệ bất thường về tim mạch, thận, xương; (bất thường vách liên thất, quai động mạch chủ, động mạch dưới đòn; chậm cốt hóa). Do đó, tránh dùng cilostazol ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cilostazol được bài tiết vào sữa trên động vật thực nghiệm, do đó cần ngừng cho con bú khi dùng thuốc hoặc dùng thuốc do nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

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

Đau bụng, đau thắt ngực, chán ăn, loạn nhịp, tiêu chảy, chóng mặt, khó tiêu, bầm máu, đầy hơi, đau đầu, khó chịu, buồn nôn, nôn, phù, đánh trống ngực, viêm họng, ngứa, ban, mề đay.