

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.

It gặp

Rối loạn giấc mơ, thiếu máu, lo lắng, suy tim sung huyết, ho, đái tháo đường, khó thở, viêm dạ dày, xuất huyết, tăng đường huyết, mất ngủ, đau cơ, nhồi máu cơ tim, viêm phổi, hạ huyết áp thể đứng.

Hiếm gặp

Rối loạn xuất huyết, tăng số lần đi tiểu, suy thận, tăng tiểu cầu.

Chưa xác định được tần suất

Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản tủy, viêm kết mạc, viêm gan, đỏ mắt, tăng huyết áp, giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu, sốt, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, uồn ván, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần làm công thức máu và ngưng thuốc ngay khi có nghi ngờ rối loạn tạo máu.

Biến chứng mắt bạch cầu hạt sẽ hết khi ngưng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cilostazol uống 2 lần/ngày, uống xa bữa ăn, trước bữa ăn chính ít nhất 30 phút, hoặc sau bữa ăn chính ít nhất 2 giờ. Do tăng nồng độ cilostazol có thể gây nhiều ADR, nhà sản xuất khuyến cáo không nên uống thuốc lúc đói.

Liều lượng

Điều trị giảm triệu chứng chân đau cách hồi: Liều thường dùng ở người lớn là 100 mg/lần, 2 lần/ngày. Nếu sử dụng cilostazol cùng với các thuốc ức chế CYP2C19 (omeprazol), CYP3A4 (clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) cần giảm liều xuống 50 mg/lần, 2 lần/ngày. Tác dụng của cilostazol không xuất hiện ngay, thường biểu hiện tác dụng sau khi bắt đầu điều trị từ 2 - 4 tuần. Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi có tác dụng có thể lên đến 12 tuần.

Ngăn ngừa biến chứng huyết khối sau can thiệp mạch vành: Liều 100 mg/lần, 2 lần/ngày được dùng thay thế cho aspirin hoặc clopidogrel trong phác đồ 2 thuốc ức chế tiểu cầu ở bệnh nhân đặt stent mạch vành không dung nạp với một trong 2 thuốc nói trên.

Tương tác thuốc

Tương tác dược động học: Cilostazol được chuyển hóa bởi enzym cytochrom P450, do đó nếu sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 (clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, sertraline, indinavir, metronidazol, danazol) và CYP2C19 (omeprazol) sẽ làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương, hoặc gây ra ADR. Lovastatin phối hợp với cilostazol có thể tương tác dược động học (tăng nồng độ lovastatin và giảm nồng độ cilostazol). Diltiazem phối hợp cùng cilostazol có thể làm giảm thanh thải cilostazol tới 30%, C_{max} tăng 30% và AUC tăng 40%.

Tương tác dược lực học: Cilostazol làm tăng tác dụng/độc tính của các thuốc ức chế chức năng tiểu cầu khác. Không dùng cho những người đang điều trị bằng 2 thuốc ức chế tiểu cầu khác hoặc thuốc chống đông máu trở lên.

Tương tác thức ăn: Nếu uống cilostazol cùng với bữa ăn có nhiều mỡ có thể dẫn tới tăng nồng độ đỉnh lên đến 90% và AUC lên đến 24%. Tránh uống thuốc cùng nước ép bưởi do làm ức chế CYP3A4 gây tăng C_{max} cilostazol tới 50%. Một số thảo dược làm tăng tác dụng kháng tiểu cầu của cilostazol: cỏ linh lăng, cây hời, quả việt quất, cây dứa, húng chanh, dầu quả anh thảo, tỏi, nghệ, gừng, sâm, bạch quả, hạt nho, trà xanh, hạt dẻ, cam thảo, tần bì, cỏ ba lá, liễu.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có rất ít thông tin về quá liều cilostazol ở người. Triệu chứng quá liều cilostazol có thể dự đoán trước qua biểu hiện của tác dụng dược lý quá mức: đau đầu trầm trọng, ỉa chảy, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, có thể rối loạn nhịp tim. LD_{50} của cilostazol ở

chuột là > 5 g/kg thể trọng và ở chó là > 2 g/kg thể trọng.

Xử trí: Theo dõi cẩn thận và điều trị hỗ trợ, do cilostazol gắn protein huyết tương tỷ lệ cao nên lọc máu hay thẩm phân phúc mạc không có hiệu quả trong xử trí quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2019.

CIMETIDIN

Tên chung quốc tế: Cimetidine.

Mã ATC: A02BA01.

Loại thuốc: Kháng thụ thể histamin H_2 .

Dạng thuốc và hàm lượng

Cimetidin:

Viên nén bao phim: 200 mg, 300 mg, 400 mg, 800 mg.

Dung dịch uống: 200 mg/5 ml (lọ 300 ml, 600 ml).

Cimetidin hydrochlorid (hàm lượng được biểu thị dưới dạng cimetidin):

Dung dịch uống: 300 mg/5 ml.

Dung dịch tiêm: 150 mg/ml.

Dịch truyền tĩnh mạch: 150 mg/ml.

Dược lực học

Cimetidin là một thuốc đối kháng thụ thể H_2 . Cimetidin ức chế cạnh tranh với histamin tại thụ thể H_2 của tế bào thành dạ dày, làm giảm bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản (khi đói) và khi được kích thích bởi thức ăn, insulin, histamin, pentagastrin và cafein. Bài tiết acid dạ dày cơ bản bị ức chế nhiều hơn bài tiết acid do kích thích bởi thức ăn. Sau khi uống 300 mg cimetidin, bài tiết acid dạ dày cơ bản giảm 90% trong 4 giờ ở hầu hết người bệnh loét tá tràng, bài tiết acid do kích thích bởi bữa ăn giảm khoảng 66% trong 3 giờ. Bài tiết acid trung bình trong 24 giờ giảm khoảng 60% hoặc ít hơn sau khi uống liều 800 mg/ngày lúc đi ngủ (mặc dù tác dụng hoàn toàn xảy ra vào ban đêm, không có tác dụng đến bài tiết sinh lý của dạ dày vào ban ngày) hoặc mỗi lần 400 mg, 2 lần/ngày hoặc mỗi lần 300 mg, 4 lần/ngày.

Cimetidin gián tiếp làm giảm bài tiết pepsin do làm giảm thể tích dịch dạ dày.

Dược động học

Sau khi uống, cimetidin được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khoảng 1 giờ khi uống lúc đói, nồng độ đỉnh trong máu có thể thấy lần thứ hai sau khoảng 3 giờ. Thức ăn làm chậm tốc độ và có thể làm giảm nhẹ mức độ hấp thu thuốc, nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau khoảng 2 giờ khi uống cùng với thức ăn.

Sinh khả dụng của cimetidin sau khi uống khoảng 60 - 70%, do thuốc có chuyển hóa bước đầu ở gan. Cimetidin được phân bố rộng trong cơ thể, thể tích phân bố khoảng 1 lít/kg, thuốc gắn khoảng 20% với protein huyết tương. Cimetidin được chuyển hóa một phần ở gan thành sulfoxid và hydroxymethylcimetidin. Sau khi uống hoặc tiêm 300 mg, nồng độ thuốc trong máu duy trì trên mức cần thiết để ức chế 80% sự bài tiết acid dạ dày cơ bản trong 4 - 5 giờ.

Nửa đời thải trừ của cimetidin khoảng 2 giờ, tăng lên khi có tổn thương thận và gan. Khoảng 50% liều uống và 75% liều tĩnh mạch được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong 24 giờ. Cimetidin được loại bỏ bằng thẩm tách máu, nhưng không được loại bỏ đáng kể bằng thẩm phân màng bụng.

Cimetidin qua được hàng rào nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ.