

truyền tĩnh mạch, 3 - 4 tuần 1 lần. Khi phối hợp với hóa trị liệu khác, cisplatin: 75 - 100 mg/m² truyền tĩnh mạch, 3 - 4 tuần 1 lần.

Ung thư đường mật ở người lớn không phẫu thuật được hoặc đã di căn hoặc tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ: Cisplatin được dùng kết hợp với gemcitabin. Cisplatin 25 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Gemcitabin 1 g/m² được truyền vào ngày 1 và ngày 8 sau khi truyền cisplatin. Trị liệu kéo dài 24 tuần (8 chu kỳ) nếu bệnh không nặng lên hoặc không bị ngộ độc thuốc.

Liều tiêm trong động mạch: (để điều trị ung thư khu trú trong một vùng, bao gồm ung thư bàng quang giai đoạn muộn, di căn do u melanin ác tính, sarcom xương). Liều cisplatin: 75 - 150 mg/m², cách nhau 2 - 5 tuần, ít nhất 1 - 4 liệu trình.

Liều tiêm trong màng bụng: Để điều trị u trong màng bụng (carcinom, carcinoid, u trung biểu mô buồng trứng) gây cổ trướng. Cisplatin: 60 - 100 mg/m² 3 tuần/1 lần.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời cisplatin với: BCG, deferipron, dipyridon, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib, các vắc xin sống.

Cisplatin làm tăng nồng độ/độc tính của: aminoglycosid, clozapin, deferipron, fingolomod, leflunomid, natalizumab, các dẫn xuất taxan, topotecan, vinorelbin.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của cisplatin: denosumab, dipyrone, các thuốc lợi niệu quai, pimecrolimus, roflumilast, trastuzumab.

Cisplatin làm giảm nồng độ/tác dụng của: fosphenytoin, phenytoin, sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của cisplatin: acid alpha-lipoic, Echinacea purpurea (cúc tím châu Âu).

Tương kỵ

Không pha thuốc bằng dung dịch natri hydrocarbonat hoặc bằng các dung dịch kiềm khác vì làm tăng phân giải cisplatin. Cisplatin có thể phản ứng với natri thiosulfat thành dạng mất hoạt tính và cũng có thể phản ứng với natri bisulfat.

Có thể trộn cisplatin với các thuốc kìm tế bào khác trong điều trị một số loại ung thư như vinblastin, bleomycin, actinomycin D, cyclophosphamid, doxorubicin, examethylmelamin, 5-fluorouracil, methotrexat.

Cisplatin tương tác với nhôm, tạo thành kết tủa đen, vì vậy, các dụng cụ tiêm truyền không được chứa nhôm. Kim tiêm bằng thép không gỉ, mạ đồng thau không có phản ứng với cisplatin trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Từ vong có thể xảy ra với tổng liều cisplatin truyền tĩnh mạch là 640 mg trong vòng 4 ngày và 750 mg trong vòng 1 ngày. Quá liều dao động trong khoảng 180 - 480 mg/m² không gây tử vong mặc dù có thể gây nhiễm độc nặng.

Quá liều cisplatin có thể dẫn đến suy thận cấp, độc lên tai có thể dẫn tới điếc vĩnh viễn, suy tủy nặng, buồn nôn - nôn dai dẳng, viêm dây thần kinh. Ít gặp hơn là gan bị nhiễm độc (tăng transaminase, thời gian đông máu và thời gian prothrombin kéo dài); nhiễm độc hệ TKTW (co giật, ảo giác), tổn thương ở mắt (nhìn mờ, rối loạn nhìn màu có thể do tổn thương hoặc do bong võng mạc), loạn ngôn, loạn cảm, mất vị giác. Rối loạn ở tủy xương, ở thận, ở mắt và ở thần kinh có thể hồi phục hoàn toàn hoặc một phần. Tổn thương ở tai (điếc hai bên) thường không hồi phục được. Suy thận ở bệnh nhân bị quá liều (truyền nhầm cisplatin thay vì carboplatin) mà không được truyền dịch có thể không hồi phục được. Chưa xác định được thuốc giải độc cho cisplatin khi dùng quá

liều. Một số hợp chất sulfhydryl (thiol) ái nhân (gây khử) (như glutathion, acetylcystein, mesna) có thể làm bất hoạt cisplatin và tác động như những chất bảo vệ hóa học (như bảo vệ chống lại độc tính với thận). Tuy nhiên, tiềm năng lợi ích của các thuốc này còn phải được xác định. Lợi ích của những thuốc đó, nếu có, còn bị hạn chế nếu cho muộn vài giờ sau khi dùng cisplatin, vì đa số platin đã có thể gắn vào protein và không ở dạng hoạt động. Về lý thuyết, các thuốc dithiocarbamat (như dithiocarb DDTc), amifostin có thể có lợi ích hơn vì các thuốc này có thể phản ứng với platin ngay cả sau khi gắn vào protein và có thể kích thích đào thải một lượng lớn platin qua mật. Vai trò của các thuốc trên cần phải làm sáng tỏ thêm.

Xử trí: Chủ yếu là ngừng dùng thuốc và thực hiện các biện pháp hỗ trợ để duy trì bệnh nhân qua các giai đoạn bị ngộ độc. Thảm phân máu ít loại bỏ được platin, ngay cả thực hiện trong vòng 4 giờ đầu. Thay rút huyết tương (plasmapheresis) có thể loại bỏ được platin gắn vào protein, như vậy cái thiện được nhiễm độc. Nếu nôn liên tục, có thể dùng các thuốc chống nôn (thuốc kháng thụ thể serotonin typ 3, dexamethason và aprepitant). Các thuốc tạo máu (như sargramostim [GM-CSF]) có thể có ích trong xử trí suy tủy và thảm phân máu có thể cần để xử trí suy thận.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CITALOPRAM

Tên chung quốc tế: Citalopram.

Mã ATC: N06AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm, thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg và 40 mg.

Dung dịch uống nhỏ giọt: 40 mg/ml, 10 mg/5 ml.

Dược lực học

Citalopram là thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI). Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng rất ít đến các chất dẫn truyền khác như noradrenalin, dopamin và acid gamma aminobutyric (GABA).

Các chất chuyển hóa chính của citalopram có tác dụng ức chế tái hấp thu serotonin, tuy nhiên hiệu lực và tính chọn lọc của chúng thấp hơn so với citalopram. Các chất chuyển hóa không góp phần vào tác dụng chống trầm cảm của citalopram.

Citalopram ức chế giai đoạn giấc ngủ có cử động mắt nhanh (rapid eye movement - REM) trong giấc ngủ và làm tăng thời gian ngủ sâu. Sự thay đổi giấc ngủ làm cải thiện các triệu chứng trầm cảm.

Trái ngược với các thuốc chống trầm cảm ba vòng và một số thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin khác, citalopram không có hoặc có ái lực rất thấp đối với một loạt các thụ thể bao gồm thụ thể 5-HT_{1A}, 5-HT₂; thụ thể dopamin D₁ và D₂; thụ thể alpha₁, alpha₂ và beta adrenergic, thụ thể histamin H₁, thụ thể cholinergic loại muscarin, thụ thể benzodiazepin và thụ thể opioid. Do đó, citalopram có ít tác dụng phụ hơn các thuốc chống trầm cảm khác ví dụ: khô miệng, rối loạn bàng quang, rối loạn đường ruột, mờ mắt, độc tính trên tim và hạ huyết áp tư thế đứng.

Mặc dù citalopram không liên kết với thụ thể opioid nhưng thuốc có tác dụng giảm đau cảm thụ như các thuốc giảm đau opioid. Hoạt tính của d-amphetamin tăng lên sau khi dùng citalopram.

Ở người bình thường, citalopram không làm suy giảm chức năng nhận thức và chức năng tâm thần vận động. Thuốc không có hoặc có rất ít tác dụng an thần.

Citalopram không ảnh hưởng đến nồng độ prolactin trong máu và hormon tăng trưởng.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu gần như hoàn toàn và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thời gian thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 3,8 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 80%.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc là 12,3 lít/kg. Tỷ lệ liên kết protetin huyết tương của citalopram và chất chuyển hóa dưới 80%. Thuốc có khả năng vượt qua hàng rào máu - não.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa mạnh ở gan thông qua CYP 3A4 và CYP 2C19. Chất chuyển hóa còn hoạt tính của citalopram bao gồm demethylcitalopram, didemethylcitalopram và citalopram-N-oxid.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu qua gan (85%) và thận (15%). Tỷ lệ thuốc thải trừ qua thận dưới dạng không đổi khoảng 12%. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,5 ngày ở người có chức năng gan, thận bình thường. Trạng thái ổn định của thuốc đạt được sau 1 - 2 tuần. Ở liều điều trị 40 mg/ngày, nồng độ thuốc trung bình trong máu là 250 nanomol/lít (dao động từ 100 - 500 nanomol/lít). Không có mối liên quan rõ ràng giữa nồng độ thuốc trong máu với đáp ứng điều trị hay ADR.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): Giảm chuyển hóa của citalopram trên người cao tuổi dẫn đến giảm thanh thải và tăng nửa đời thải trừ của thuốc.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Citalopram thải trừ chậm trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Nửa đời thải trừ và nồng độ citalopram ở trạng thái ổn định cao gấp 2 lần so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận: Citalopram thải trừ chậm trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ đến trung bình, tuy nhiên không ảnh hưởng nhiều tới dược động học của thuốc.

Chỉ định

Điều trị rối loạn trầm cảm (đơn cực).

Điều trị rối loạn hoảng sợ.

Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn với citalopram.

Bệnh nhân có khoảng QT kéo dài hoặc bệnh nhân đang dùng các thuốc kéo dài khoảng QT (xem thêm ở mục tương tác thuốc).

Bệnh nhân đang dùng 1 thuốc ức chế monoamin oxidase bao gồm selegilin với liều trên 10 mg/ngày.

Không dùng citalopram trong 14 ngày sau khi ngừng sử dụng 1 thuốc ức chế monoamin oxidase.

Không dùng 1 thuốc ức chế monoamin oxidase trong 7 ngày sau khi ngừng citalopram.

Phối hợp với linezolid hoặc pimozid.

Thận trọng

Bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thận:

Sử dụng thận trọng.

Trẻ em dưới 18 tuổi:

Không nên dùng citalopram cho trẻ em dưới 18 tuổi. Các hành vi liên quan đến tự sát (hành vi, ý nghĩ tự sát) và kích động (hung hăng, chống đối và tức giận) thường báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh điều trị giữa thuốc điều trị trầm cảm với giả dược trên trẻ dưới 18 tuổi. Nếu phải sử dụng, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu tự sát. Dữ liệu về độ an toàn dài hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên liên quan đến phát triển, nhận thức vẫn còn chưa đầy đủ.

Ý nghĩ tự sát/tự sát hoặc tình trạng bệnh xấu đi:

Trầm cảm có liên quan đến tăng nguy cơ ý định tự sát, làm hại bản thân và tự sát. Nguy cơ tự sát vẫn tồn tại cho đến khi tình trạng bệnh được cải thiện đáng kể. Bệnh nhân có thể chưa cải thiện nhiều

trong một vài tuần đầu. Do đó bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ cho đến khi tình trạng bệnh được cải thiện. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ tự sát có thể tăng trong giai đoạn phục hồi sớm. Dùng citalopram cho các bệnh tâm thần khác có thể làm tăng biến cố liên quan đến tự sát. Nên áp dụng các biện pháp phòng ngừa tự sát khi dùng citalopram cho các bệnh tâm thần khác.

Bệnh nhân có tiền sử tự sát hoặc những người có ý nghĩ tự sát trước khi bắt đầu điều trị có nguy cơ tự sát cao hơn và nên được theo dõi cẩn thận khi điều trị. Phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng về thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân người lớn bị rối loạn tâm thần cho thấy bệnh nhân dưới 25 tuổi có nguy cơ tự sát khi dùng các thuốc điều trị trầm cảm cao hơn.

Bệnh nhân có nguy cơ tự sát cao nên kết hợp với liệu pháp điều trị bằng thuốc, đặc biệt trong giai đoạn điều trị sớm và sau khi thay đổi liều. Bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân nên được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi bất kỳ dấu hiệu bệnh tiến triển xấu đi, suy nghĩ tự sát, tự sát, thay đổi bất thường trong hành vi và liên hệ với nhân viên y tế ngay lập tức nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng này.

Bệnh nhân đái tháo đường:

Điều trị bằng thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin có thể ảnh hưởng tới kiểm soát đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường. Liều insulin và các thuốc điều trị đường uống có thể phải hiệu chỉnh.

Co giật:

Co giật là nguy cơ tiềm ẩn của các thuốc chống trầm cảm. Ngừng dùng citalopram nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng của co giật. Không nên dùng citalopram trên bệnh nhân động kinh không ổn định. Bệnh nhân động kinh được kiểm soát nên được theo dõi cẩn thận khi dùng citalopram. Ngừng dùng citalopram nếu bệnh nhân gia tăng tần suất cơn co giật.

Hưng cảm:

Thận trọng khi sử dụng citalopram trên bệnh nhân có tiền sử hưng cảm. Ở những bệnh nhân rối loạn cảm xúc lưỡng cực, bệnh nhân có thể thay đổi sang trạng thái hưng cảm. Ngừng citalopram khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hưng cảm.

Loạn thần:

Điều trị các bệnh nhân tâm thần trong giai đoạn trầm cảm có thể làm tăng các triệu chứng loạn thần.

Xuất huyết:

Đã có báo cáo về kéo dài thời gian chảy máu, chảy máu bất thường như ban xuất huyết, xuất huyết phụ khoa, xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết dưới da khi sử dụng các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin. Thận trọng ở những bệnh nhân dùng citalopram, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với thuốc chống đông đường uống, các thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiêu cầu hoặc các thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (ví dụ như thuốc chống loạn thần không điển hình, aspirin, thuốc chống viêm không steroid, ticlopidin và dipyridamol) cũng như ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn chảy máu.

Hội chứng serotonin:

Trong một số ít trường hợp, hội chứng serotonin đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin. Dấu hiệu của hội chứng serotonin có thể gồm kích động, run, rung giật cơ và thân nhiệt cao. Ngừng dùng citalopram ngay lập tức và điều trị triệu chứng.

Các thuốc chủ vận serotonergic:

Không nên dùng đồng thời citalopram với các thuốc có tác dụng trên hệ serotonergic như tramadol, tryptophan, oxitriptan, sumatriptan hoặc tryptophan.

Hạ natri huyết:

Hạ natri huyết do bất thường bài tiết hormon chống bài niệu là

ADR hiếm gặp khi sử dụng thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin và có thể được giải quyết bằng cách ngừng sử dụng thuốc. Bệnh nhân nữ cao tuổi có nguy cơ hạ natri huyết cao khi dùng citalopram.

Lo lắng, bồn chồn:

Việc sử dụng các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin hoặc noradrenalin (SSRI hoặc SNRI) có liên quan đến dấu hiệu lo lắng, bồn chồn, khó chịu, đi lại liên tục. Điều này có thể xảy ra trong những tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân có dấu hiệu này, tăng liều có thể tăng ADR.

Hội chứng cai thuốc:

Hội chứng cai thuốc khi ngừng điều trị xuất hiện tương đối phổ biến, đặc biệt khi ngừng thuốc đột ngột. Nguy cơ hội chứng cai thuốc phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm: thời gian điều trị, liều điều trị và tỷ lệ giảm liều. Chóng mặt, rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm và sốc điện), rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và ác mộng), kích động hoặc lo âu, buồn nôn hoặc nôn, run, lú lẫn, đồ mờ, đau đầu, tiêu chảy, đánh trống ngực, khó chịu và rối loạn thị giác là các ADR phổ biến nhất sau khi ngừng các thuốc SSRI hoặc SNRI. Thông thường, các ADR có mức độ nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên một số bệnh nhân có thể gặp triệu chứng mức độ nặng hơn. Các triệu chứng thường xảy ra trong những ngày đầu tiên sau khi ngừng điều trị, nhưng đã có những báo cáo rất hiếm gặp ở những bệnh nhân vô tình bỏ lỡ một liều. Nhìn chung, các triệu chứng này thường mất đi trong vòng 2 tuần mặc dù ở một số bệnh nhân có thể kéo dài 2 - 3 tháng. Liều citalopram nên được giảm dần trước khi ngừng điều trị trong một khoảng thời gian từ vài tuần đến vài tháng tùy thuộc đáp ứng của bệnh nhân.

Xương khớp:

Các nghiên cứu dịch tễ trên bệnh nhân 50 tuổi trở lên cho thấy bệnh nhân dùng các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng có nguy cơ gãy xương cao hơn. Cơ chế dẫn đến nguy cơ này chưa được biết rõ.

Kéo dài khoảng QT:

Mức độ gây kéo dài khoảng QT của citalopram phụ thuộc vào liều. Các trường hợp kéo dài khoảng thời gian QT và rối loạn nhịp thất bao gồm cả xoắn đỉnh được báo cáo trong giai đoạn thuốc lưu hành trên thị trường, chủ yếu ở bệnh nhân nữ, hạ kali huyết, dùng đồng thời thuốc gây kéo dài khoảng QT hoặc có các bệnh tim khác.

Thận trọng ở những bệnh nhân có nhịp tim chậm, bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cấp tính trong thời gian gần đây hoặc suy tim mất bù.

Rối loạn điện giải như hạ kali huyết và hạ magesi huyết, làm tăng nguy cơ loạn nhịp ác tính. Cần điều chỉnh rối loạn điện giải trước khi bắt đầu điều trị bằng citalopram.

Nếu bệnh nhân có bệnh tim ổn định, xem xét điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị.

Theo dõi điện tâm đồ trong trường hợp bệnh nhân quá liều hoặc có các bệnh rối loạn chuyển hóa nặng (suy gan).

Nếu có dấu hiệu rối loạn nhịp tim xảy ra trong khi điều trị bằng citalopram, nên ngừng điều trị và thực hiện điện tâm đồ.

Bệnh glôcôm góc đóng:

Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin bao gồm citalopram có thể ảnh hưởng đến kích thích đồng tử dẫn đến giãn đồng tử. Tác dụng giãn đồng tử này có khả năng thu hẹp góc dẫn đến tăng áp lực nội nhãn và tăng nhãn áp góc đóng đặc biệt là ở những bệnh nhân nhạy cảm. Thận trọng khi sử dụng citalopram ở bệnh nhân glôcôm góc đóng hoặc có tiền sử tăng nhãn áp.

Lo âu:

Bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm có thể làm tăng triệu chứng lo âu trên một số bệnh nhân mắc rối loạn hoảng sợ. Triệu chứng này thường giảm xuống trong vòng 2 tuần đầu sau khi bắt

đầu điều trị. Nên bắt đầu với liều thấp để giảm triệu chứng lo âu trên bệnh nhân.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu trên phụ nữ mang thai cho thấy citalopram không gây nhiễm độc phôi hoặc dị tật sơ sinh. Tuy nhiên, citalopram không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi cần thiết và chỉ sau khi cân nhắc kỹ lợi ích - nguy cơ.

Trẻ sơ sinh cần được theo dõi nếu người mẹ dùng citalopram trong giai đoạn sau của thai kỳ, đặc biệt là trong 3 tháng cuối. Tránh ngừng thuốc đột ngột trong thời gian mang thai.

Trong trường hợp dùng citalopram ở người mẹ vào những tháng cuối thai kỳ, các triệu chứng sau đây có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh: suy hô hấp, tím tái, ngừng thở, co giật, thân nhiệt không ổn định, khó bú, nôn, hạ đường huyết, tăng trương lực, hạ huyết áp, tăng phản xạ, run, run rẩy, khó chịu, thờ ơ, khóc liên tục, buồn ngủ và khó ngủ. Những triệu chứng này có thể do hiệu ứng serotonergic hoặc hội chứng cai thuốc. Trong phần lớn các trường hợp, các biến chứng xảy ra ngay lập tức hoặc sớm (< 24 giờ) sau khi sinh.

Dữ liệu dịch tễ cho thấy việc sử dụng các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin trong thai kỳ, đặc biệt là vào cuối thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ tăng áp động mạch phổi với nguy cơ quan sát khoảng 5/1 000 trường hợp.

Thời kỳ cho con bú

Citalopram được bài tiết vào sữa mẹ với một lượng nhỏ. Trẻ sơ sinh khi bú sẽ nhận được liều thuốc khoảng 5% liều của mẹ (tính theo mg/kg). Dữ liệu hiện tại không đủ để đánh giá nguy cơ của citalopram cho trẻ sơ sinh. Thận trọng khi dùng citalopram cho trẻ bú sữa mẹ. Nếu phải sử dụng citalopram để điều trị, ngừng nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của citalopram thường là nhẹ và thoáng qua. Chúng thường xuất hiện trong 1 hoặc 2 tuần điều trị đầu tiên và giảm đi sau đó.

Hội chứng cai thuốc: Ngừng dùng citalopram (đặc biệt là ngừng đột ngột) thường dẫn đến hội chứng cai thuốc với triệu chứng: chóng mặt, rối loạn cảm giác (ví dụ dị cảm, cảm giác điện giật), rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và những giấc mơ dữ dội), kích động hoặc lo lắng, buồn nôn, nôn, run, lú lẫn, đồ mờ, đau đầu, tiêu chảy, đánh trống ngực, khó chịu, và rối loạn thị giác. Thông thường, mức độ triệu chứng thường từ nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể gặp triệu chứng mức độ nặng hoặc kéo dài.

Thường gặp

Thần kinh: đau đầu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn.

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

Mắt: rối loạn điều chỉnh mắt, nhìn mờ. ADR này phụ thuộc vào liều và thường mất đi khi ngừng sử dụng thuốc.

Da: phát ban, ngứa.

Ít gặp

Tâm thần: lo lắng.

Thần kinh: chóng mặt.

Mắt: Bệnh võng mạc (thay đổi sắc tố điểm vàng hoặc bất thường thị trường của mắt) hiếm khi xảy ra nếu không dùng quá liều khuyến cáo. Ở giai đoạn sớm, ADR này có thể hồi phục bằng cách ngừng sử dụng thuốc. Tuy nhiên nếu các triệu chứng tiến triển, bệnh có thể tiếp tục xảy ra ngay cả khi đã ngừng thuốc.

Thay đổi giác mạc (phù hoặc đục giác mạc) có thể không triệu chứng hoặc gây mờ mắt, sợ ánh sáng. Các triệu chứng thường thoáng qua hoặc mất đi khi ngừng dùng thuốc.

Hiếm gặp

Máu và hệ bạch huyết: suy tủy, thiếu máu, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: nổi mề đay, phù mạch, co thắt phế quản.

TKTW: co giật, hội chứng ngoại tháp.

Mắt: bệnh hoàng điểm, thoái hóa điểm vàng.

Tai: mất khả năng nghe.

Cơ - xương - khớp: yếu cơ, teo cơ, nguy cơ gãy xương cao hơn.

Chuyển hóa: tụt đường huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc dùng dạng uống. Dung dịch nhỏ giọt đường uống có thể uống cùng với nước, nước hoa quả như nước cam, nước táo.

Liều lượng

Điều trị trầm cảm

Viên nén, người lớn:

Liều khởi đầu: Uống 20 mg/lần, 1 lần mỗi ngày.

Liều dùng có thể tăng mỗi 20 mg/ngày, trong vòng 3 - 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Liều tối đa là 40 mg/ngày.

Bệnh nhân trầm cảm cần điều trị ít nhất 6 tháng để giải quyết hết các triệu chứng.

Viên nén, người cao tuổi: Uống 10 - 20 mg/lần, 1 lần mỗi ngày.

Liều tối đa là 20 mg/ngày.

Dung dịch uống nhỏ giọt, người lớn:

Liều khởi đầu: 16 mg/lần, 1 lần mỗi ngày.

Liều dùng có thể tăng mỗi 16 mg/ngày, trong vòng 3 - 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Liều tối đa của citalopram là 32 mg/ngày.

Dung dịch uống nhỏ giọt, người cao tuổi: 8 - 16 mg/ngày. Liều tối đa là 32 mg/ngày.

Điều trị rối loạn hoảng sợ

Viên nén, người lớn:

Liều khởi đầu: Liều 10 mg/lần, 1 lần mỗi ngày.

Liều dùng có thể tăng mỗi 10 mg/ngày. Liều thông thường điều trị rối loạn hoảng sợ là 20 - 30 mg/ngày. Liều tối đa là 40 mg/ngày.

Viên nén, người cao tuổi:

Liều khởi đầu 10 mg/ngày.

Liều dùng có thể tăng mỗi 10 mg/ngày. Liều tối đa là 20 mg/ngày.

Dung dịch uống nhỏ giọt, người lớn:

Liều khởi đầu: Liều 8 mg/lần, 1 lần mỗi ngày.

Liều dùng có thể tăng mỗi 8 mg/ngày. Liều thông thường điều trị rối loạn hoảng sợ là 16 - 24 mg/ngày. Liều tối đa là 32 mg/ngày.

Dung dịch uống nhỏ giọt, người cao tuổi:

Liều khởi đầu 8 mg/ngày.

Liều dùng có thể tăng mỗi 8 mg/ngày. Liều tối đa là 16 mg/ngày.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:

Bệnh nhân suy gan nhẹ - trung bình: Liều khởi đầu 10 mg/ngày (đối với viên nén) trong 2 tuần đầu. Tùy thuộc đáp ứng, liều có thể được tăng lên đến tối đa là 20 mg/ngày. Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:

Bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình: Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 20$ ml/phút): Chưa có thông tin.

Bệnh nhân giảm chuyển hóa CYP 2C19:

Liều khởi đầu là 10 mg/ngày, trong 2 tuần đầu tiên. Sau đó có thể tăng liều lên tối đa 20 mg mỗi ngày tùy thuộc đáp ứng của bệnh nhân.

Tương tác thuốc

Tương tác chống chỉ định

Thuốc ức chế monoamin oxydase

Việc sử dụng đồng thời citalopram và các thuốc ức chế monoamin oxydase có thể dẫn đến các ADR nghiêm trọng, trong đó có hội

chứng serotonin.

Các phản ứng nghiêm trọng gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin và thuốc ức chế monoamin oxydase (bao gồm thuốc ức chế monoamin oxydase không hồi phục chọn lọc như selegilin hay thuốc ức chế monoamin oxydase hồi phục chọn lọc như linezolid, moclobemid) hoặc ở những bệnh nhân gần đây đã ngừng thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin và bắt đầu dùng thuốc monoamin oxydase. Một số trường hợp có đặc điểm tương tự như hội chứng serotonin như kích động, run, rung giật cơ và tăng thân nhiệt.

Thuốc kéo dài khoảng QT

Nghiên cứu dược động học và dược lực học giữa citalopram và các thuốc khác kéo dài khoảng QT chưa được thực hiện. Tuy nhiên, không thể loại trừ tương tác cộng độc tính của citalopram và các thuốc kéo dài khoảng QT. Do đó, chống chỉ định phối hợp citalopram với các thuốc kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, thuốc chống loạn thần (ví dụ các dẫn xuất fentiazin, pimozid, haloperidol), thuốc chống trầm cảm ba vòng, một số thuốc kháng sinh (ví dụ, sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin đường tĩnh mạch, pentamidin, thuốc điều trị chống sốt rét đặc biệt là halofantrin) và một số thuốc kháng histamin (astemizol, mizolastin).

Pimozid

Dùng đồng thời một liều đơn pimozid 2 mg cho bệnh nhân điều trị bằng citalopram 40 mg/ngày trong 11 ngày làm tăng AUC và C_{max} của pimozid. Sử dụng đồng thời pimozid và citalopram làm tăng QTc khoảng 10 ms. Do tương tác được ghi nhận ngay ở liều thấp pimozid, chống chỉ định dùng đồng thời citalopram và pimozid.

Selegilin (thuốc ức chế chọn lọc monoamin oxydase B).

Đã có các báo cáo về hội chứng serotonin khi dùng đồng thời selegilin và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin. Tại liều điều trị, selegilin ức chế chọn lọc monoamin oxydase B. Tuy nhiên, tính chọn lọc này không còn khi dùng selegilin với liều trên 10 mg/ngày. Nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin tăng lên khi dùng selegilin liều cao đơn độc hoặc phối hợp. Nghiên cứu tương tác dược động học/dược lực học khi dùng đồng thời citalopram 20 mg/ngày và selegilin 10 mg/ngày cho thấy không có tương tác trên lâm sàng. Tuy vậy, chống chỉ định phối hợp citalopram và selegilin với liều trên 10 mg/ngày.

Các tương tác thuốc cần chú ý

Lithi và tryptophan

Không có tương tác dược lực học nào được ghi nhận trong các nghiên cứu tương tác giữa citalopram và lithi. Tuy nhiên, đã có báo cáo về hiệp đồng tác dụng khi phối hợp thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin với lithi hoặc tryptophan. Thận trọng khi sử dụng citalopram cùng các thuốc này. Thực hiện giám sát nồng độ lithi thường quy.

Sử dụng đồng thời citalopram với các chất chủ vận hệ serotonergic (ví dụ, tramadol, oxitriptan, sumatriptan và các triptan khác) có thể làm tăng các tác dụng liên quan đến serotonin.

Thuốc có nguy cơ gây xuất huyết

Thận trọng với những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu, các thuốc có ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), aspirin, dipyridamol và ticlopidin hoặc các loại thuốc khác (như thuốc chống loạn thần không điển hình) do tăng nguy cơ xuất huyết.

Rượu

Không có tương tác dược lực học hoặc dược động học bất lợi giữa citalopram và rượu. Tuy nhiên, không nên uống rượu khi đang dùng citalopram.

Các thuốc gây hạ kali huyết, hạ magesi huyết

Thận trọng khi sử dụng đồng thời citalopram và thuốc gây hạ kali, magesi huyết do tăng nguy cơ loạn nhịp ác tính.

Các thuốc làm giảm ngưỡng co giật

Các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin có thể làm giảm ngưỡng co giật. Thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng làm giảm ngưỡng co giật, ví dụ thuốc chống trầm cảm (thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin và thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần kinh (thioxanthen và butyrophenon), mefloquin, bupropion và tramadol).

Tương tác dược động học

Chuyển hóa của citalopram thành demethyl citalopram được thực hiện bởi CYP 2C19 (38%), CYP 3A4 (31%) và CYP 2D6 (31%). Citalopram được chuyển hóa bởi nhiều enzym chuyển hóa nên thuốc ít có khả năng tương tác chuyển hóa với thuốc khác. Sử dụng đồng thời citalopram với các thuốc khác trong thực hành lâm sàng có khả năng tương tác dược động học rất thấp.

Cimetidin

Cimetidin (thuốc ức chế mạnh CYP 2D6, CYP 3A4 và CYP 1A2) làm tăng nồng độ ở trạng thái ổn định của citalopram. Thận trọng khi dùng citalopram kết hợp với cimetidin. Có thể phải điều chỉnh liều citalopram.

Thuốc ức chế CYP 2C19

Dùng đồng thời escitalopram (đồng phân có hoạt tính của citalopram) với omeprazol liều 30 mg/ngày (chất ức chế CYP 2C19) làm tăng khoảng 50% nồng độ citalopram trong máu. Do đó, thận trọng khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP 2C19 (omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, lansoprazol, ticlopidin). Có thể phải giảm liều escitalopram nếu bệnh nhân xuất hiện ADR.

Thuốc chuyển hóa qua CYP 2D6

Citalopram là chất ức chế enzym CYP 2D6. Thận trọng khi dùng citalopram với các thuốc chuyển hóa chính bởi enzym này như flecainid, propafenon, metoprolol (khi được sử dụng điều trị suy tim), thuốc chống trầm cảm (desipramin, clomipramin và nortriptylin) hoặc thuốc điều trị rối loạn tâm thần (risperidon, thioridazin và haloperidol). Có thể phải hiệu chỉnh liều các thuốc này khi dùng cùng citalopram. Sử dụng đồng thời citalopram với metoprolol làm tăng gấp đôi nồng độ metoprolol trong máu nhưng không làm tăng đáng kể ảnh hưởng của metoprolol trên huyết áp và nhịp tim.

Desipramin, imipramin

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào giữa citalopram và imipramin mặc dù nồng độ desipramin - chất chuyển hóa chính của imipramin tăng lên. Tuy nhiên khi dùng đồng thời citalopram và desipramin, nồng độ desipramin trong máu tăng lên. Có thể giảm liều desipramin khi dùng cùng citalopram nếu cần thiết.

Quá liều và xử trí

Đã có báo cáo về trường hợp tử vong khi dùng citalopram đơn độc, tuy nhiên, chủ yếu liên quan đến các thuốc dùng kèm của bệnh nhân. Liều gây tử vong của citalopram chưa biết rõ.

Triệu chứng: Các triệu chứng khi quá liều citalopram: co giật, nhịp tim nhanh, buồn ngủ, co giật, kéo dài khoảng QT, hôn mê, nôn, run, hạ huyết áp, ngừng tim, buồn nôn, hội chứng serotonin, đổ mồ hôi, kích động, nhịp tim chậm, chóng mặt, blocc nhánh, kéo dài QRS, tăng huyết áp, giãn đồng tử, xoắn đỉnh, đờ đẫn, đổ mồ hôi, tím tái, thở nhanh, thân nhiệt cao đột ngột, rối loạn nhịp nhĩ, tâm thất.

Thay đổi điện tâm đồ bao gồm nhịp xoang, khoảng QT kéo dài và phức hợp QRS rộng có thể xảy ra.

Nhịp tim chậm kéo dài, tụt huyết áp nặng và ngất cũng đã được báo cáo.

Các triệu chứng của hội chứng serotonin hiếm khi xảy ra. Các triệu chứng bao gồm thay đổi tình trạng tâm thần, tăng thân nhiệt - cơ, có thể có tăng thân nhiệt ác tính và tăng creatin kinase huyết thanh. Tiêu cơ vân rất hiếm khi xảy ra.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho citalopram. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ bao gồm duy trì đường thở, theo dõi điện tâm đồ và các dấu hiệu sinh tồn cho đến khi bệnh nhân ổn định.

Cần nhắc dùng than hoạt tính ở người lớn hoặc trẻ quá liều citalopram trên 5 mg/kg trong vòng 1 giờ. Dùng than hoạt tính sau khi quá liều citalopram 30 phút giúp giảm hấp thu citalopram 50%. Có thể dùng thuốc nhuận tràng thẩm thấu (natri sulfat) và tháo rỗng dạ dày.

Nếu bệnh nhân mất ý thức, có thể đặt nội khí quản.

Diazepam tĩnh mạch để kiểm soát co giật nếu co giật nhiều hoặc kéo dài.

Theo dõi điện tâm đồ trong trường hợp bệnh nhân mắc kèm suy tim, chậm nhịp tim, dùng đồng thời thuốc kéo dài khoảng QT hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CLARITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Clarithromycin.

Mã ATC: J01FA09.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 250 mg và 500 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 500 mg.

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

Thuốc tiêm truyền (dạng thuốc bột): Lọ 500 mg.

Được lực học**Cơ chế tác dụng:**

Clarithromycin là kháng sinh nhóm macrolid bán tổng hợp. Clarithromycin thường có tác dụng kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm ái khí và kỵ khí. Thuốc có thể có tác dụng diệt khuẩn ở liều cao hoặc đối với những chủng rất nhạy cảm. Clarithromycin ức chế sự tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, vì vậy ngăn chặn sự di chuyển của aminocyl transfer-RNA và ức chế sự tổng hợp polypeptid. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của clarithromycin nói chung thấp hơn hai lần so với MIC của erythromycin.

Mối liên quan PK/PD:

Clarithromycin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Do sự thâm nhập mô cao, nồng độ nội bào cao hơn nồng độ trong huyết thanh. Thời gian thuốc đạt nồng độ trên MIC (T/MIC) là yếu tố quyết định tốt nhất cho hiệu quả của clarithromycin. Bởi vì nồng độ clarithromycin trong mô phổi và biểu mô đạt tới nồng độ cao hơn trong huyết tương nên việc sử dụng các thông số dựa trên nồng độ trong huyết thanh không đủ để dự đoán chính xác đáp ứng trong các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Phổ kháng khuẩn:

In vitro, clarithromycin có tác dụng tương tự hoặc mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm với erythromycin và cũng có hoạt tính chống một số vi sinh vật (như *Mycobacteria* không điển hình, *Toxoplasma*).

Vi khuẩn nhạy cảm:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Clarithromycin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm *streptococci* và *staphylococci*.