

**Người suy thận:**

Liều khởi đầu thấp hơn có thể có lợi cho bệnh nhân suy thận. Liều dùng phải được điều chỉnh theo đáp ứng hạ huyết áp và mức độ suy thận của từng bệnh nhân. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Vì chỉ loại bỏ một lượng tối thiểu clonidin trong quá trình thẩm tách máu định kỳ, nên không cần dùng clonidin bổ sung sau khi lọc máu.

**Tăng huyết áp nặng ở trẻ em 2 - 17 tuổi:**

Uống: Khởi đầu 0,5 - 1 microgam/kg 3 lần một ngày, sau đó tăng liều dần nếu cần thiết đến 25 microgam/kg/ngày chia làm nhiều lần; tối đa 1,2 mg/ngày.

Tiêm tĩnh mạch chậm: 2 - 6 microgam/kg (tối đa mỗi liều 300 microgam) cho một liều.

**Giảm đau: Tiêm truyền ngoài màng cứng.****Người lớn:**

Liều khởi đầu được khuyến cáo của clonidin để truyền liên tục ngoài màng cứng là 30 microgam/giờ. Mặc dù liều lượng có thể được điều chỉnh tăng hoặc giảm tùy thuộc vào mức độ giảm đau và sự xuất hiện của các tác dụng phụ, kinh nghiệm với liều trên 40 microgam/giờ là hạn chế.

**Dự phòng bệnh đau nửa đầu hoặc đau đầu do mạch máu tái phát, rối loạn vận mạch kỳ mãn kinh****Người lớn:**

Khởi đầu uống 50 microgam, 2 lần/ngày. Nếu tình trạng không thuyên giảm sau 2 tuần, tăng lên 75 microgam, 2 lần/ngày.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng. Nếu các triệu chứng tiếp tục xảy ra, bệnh nhân nên được thông báo rằng có thể mất 2 - 4 tuần cho đến khi clonidin phát huy hết tác dụng.

Khi cần ngừng điều trị với clonidin, phải giảm liều dần dần trong vài ngày (2 - 4 ngày). Trong trường hợp ngừng thuốc quá nhanh như khi quên uống thuốc, có thể xảy ra những triệu chứng cai thuốc, bao gồm đánh trống ngực, bồn chồn, tình trạng kích động, bồn chồn vận động và trong một số trường hợp có tăng huyết áp hồi ứng cao hơn mức huyết áp ban đầu trước khi bắt đầu điều trị. Kiểu ADR này thường thấy chủ yếu ở người có tăng huyết áp rất nặng, đang được điều trị đồng thời với những thuốc chống tăng huyết áp khác. Vì thế thuốc chẹn beta và clonidin có thể gây những tác dụng bùng phát huyết áp khi ngừng thuốc. Nếu xuất hiện những triệu chứng như vậy khi ngừng thuốc, cần bắt đầu điều trị lại với clonidin và lần ngừng clonidin này phải từ từ. Nếu tiêm nhanh tĩnh mạch, có nguy cơ xảy ra tăng huyết áp nghịch thường. Khi có u tế bào ưa crôm, clonidin không có tác dụng.

**Tương tác thuốc**

Những thuốc chống trầm cảm 3 vòng đối kháng với tác dụng gây hạ huyết áp của clonidin.

Những thuốc chẹn beta có thể làm tăng khả năng chậm nhịp tim ở người đang dùng clonidin và có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp hồi ứng nặng khi ngừng thuốc, do đó phải ngừng thuốc chẹn beta trong ít ngày (7 - 10 ngày) trước khi bắt đầu điều trị với clonidin. Vì clonidin gây chậm nhịp tim và ức chế dẫn truyền nhĩ thất nên phải hết sức thận trọng khi phối hợp với guanethidin, thuốc chẹn kênh calci, glycosid tim. Nhịp chậm xoang dẫn đến nhập viện và đặt máy tạo nhịp tim đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng đồng thời clonidin với diltiazem hoặc verapamil.

Không thể loại trừ việc dùng đồng thời clonidin với thuốc chẹn beta sẽ gây ra hoặc làm tăng các rối loạn mạch máu ngoại vi.

Các thuốc có đặc tính chẹn receptor  $\alpha_2$ , ví dụ như mirtazapin, có thể loại bỏ tác dụng qua trung gian receptor  $\alpha_2$  của clonidin theo cách phụ thuộc liều.

Những thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng nguy cơ của đáp

ứng tăng huyết áp khi ngừng clonidin đột ngột.

Những thuốc giảm đau gây ngủ có thể làm tăng tác dụng gây hạ huyết áp của clonidin. Ethanol và barbiturat có thể làm tăng sự ức chế hệ TKTW.

Tiêm ngoài màng cứng clonidin có thể kéo dài tác dụng phong bế cảm giác và vận động của những thuốc gây tê.

Clonidin có thể làm tăng tác dụng của alcohol và thuốc ức chế TKTW.

Dựa trên những quan sát ở bệnh nhân trong tình trạng mê sảng do rượu, liều cao clonidin tiêm tĩnh mạch có thể làm tăng khả năng gây loạn nhịp tim (kéo dài QT, rung thất) của liều cao haloperidol tiêm tĩnh mạch. Mỗi quan hệ nhân quả và sự phù hợp đối với điều trị hạ huyết áp chưa được thiết lập.

Clonidin có tác dụng hiệp đồng với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác nên khi phối hợp cần phải chỉnh liều cẩn thận.

Các thuốc làm tăng huyết áp hoặc có tác dụng giữ ion natri ( $\text{Na}^+$ ) và giữ nước như thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng điều trị của clonidin.

Amitriptylin kết hợp với clonidin làm tăng biểu hiện tổn thương giác mạc ở chuột cống.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Tăng huyết áp có thể xuất hiện sớm và có thể sau đó là hạ huyết áp, nhịp tim chậm, ức chế hô hấp, hạ thân nhiệt, buồn ngủ, giảm hoặc không có phản xạ, yếu, khó chịu và co đồng tử. Tần suất ức chế TKTW ở trẻ em có thể cao hơn so với người lớn. Dùng quá liều lượng lớn có thể gây ra giảm dẫn truyền tim có thể hồi phục hoặc rối loạn nhịp tim, ngừng thở, hôn mê và co giật. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường xảy ra trong vòng 30 phút đến hai giờ sau khi phơi nhiễm với thuốc. Chỉ cần 0,1 mg clonidin đã tạo ra các dấu hiệu ngộ độc ở trẻ em.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Quá liều clonidin có thể nhanh chóng dẫn đến ức chế TKTW; do đó, gây nôn bằng sirô ipecac không được khuyến cáo. Rửa dạ dày có thể được chỉ định khi mới uống phải gần đây và/hoặc uống nhiều. Sử dụng than hoạt và/hoặc thuốc tẩy có thể có lợi. Chăm sóc hỗ trợ có thể bao gồm atropin sulfat đối với nhịp tim chậm, dịch truyền tĩnh mạch và/hoặc thuốc vận mạch đối với hạ huyết áp và thuốc giãn mạch cho tăng huyết áp. Có thể dùng naloxon để điều trị suy hô hấp do clonidin, hạ huyết áp và/hoặc hôn mê; nên theo dõi huyết áp vì việc sử dụng naloxon đôi khi dẫn đến tăng huyết áp nghịch thường. Lọc máu không có khả năng tăng cường thải trừ clonidin một cách đáng kể.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

**CLOPIDOGREL**

**Tên chung quốc tế:** Clopidogrel.

**Mã ATC:** B01AC04.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 75 mg; 300 mg.

Dạng uống có thể ở các loại muối khác nhau với liều tính theo dạng base: 75 mg clopidogrel tương đương 111,86 mg clopidogrel besilat; 97,86 mg clopidogrel bisulfat; 83,50 mg clopidogrel hydroclorid.

**Được lực học**

Clopidogrel là một dẫn chất thienopyridin có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự ticlopidin, là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel là tiền chất (prodrug) với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính.

Chuyển hóa xảy ra qua 2 bước: Clopidogrel bị oxy hóa ban đầu thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính. Con đường chuyển hóa liên quan một số isoenzym cytochrom P450 (ví dụ, như CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6).

Clopidogrel là một chất ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP receptor), chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn chọn lọc và không cạnh tranh với ái lực thấp vào vị trí P2Y<sub>12</sub> của thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen - tiểu cầu làm ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế giải phóng hạt đặc (chứa ADP, calci và serotonin) tiểu cầu qua trung gian ADP và hạt alfa (chứa fibrinogen và thrombospondin), các hạt này chứa các chất có tác dụng tăng cường ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu tiếp xúc với clopidogrel duy trì ảnh hưởng đến hết đời sống của tiểu cầu (7 - 10 ngày). Không giống như aspirin, clopidogrel và ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu không bắt hoạt cyclooxygenase để ngăn chặn tổng hợp prostaglandin và thromboxan A.

Khi uống liều hàng ngày clopidogrel 75 mg, tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu xuất hiện trong ngày điều trị đầu tiên và đạt được ức chế 40 - 60% ở mức ổn định khoảng 3 - 7 ngày. Sau khi ngừng thuốc, sự ngưng tập tiểu cầu và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu trong vòng 5 ngày.

#### Dược động học

Clopidogrel hấp thu nhanh và không hoàn toàn qua đường uống, lượng hấp thu ít nhất 50% liều uống. Khi uống liều 75 mg clopidogrel, nồng độ clopidogrel trong huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau khi uống rất thấp, thường dưới giới hạn định lượng (0,00025 mg/lít). Nồng độ cao nhất của chất chuyển hóa chính trong huyết tương của clopidogrel (dẫn chất acid carboxylic không hoạt tính đối với ngưng tập tiểu cầu) là 3 mg/lít ở thời điểm 1 giờ sau khi uống.

Clopidogrel là tiền chất và được chuyển hóa qua gan, phần lớn thành dẫn chất carboxylic acid là chất chuyển hóa không hoạt tính. Clopidogrel được chuyển hóa qua gan bởi isoenzym cytochrom P450 bao gồm CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Chất chuyển hóa có hoạt tính là một dẫn chất thiol, nhưng rất không ổn định nếu tách ra khỏi huyết tương. Clopidogrel và chất chuyển hóa chính gắn với protein huyết tương tỷ lệ cao (98% và 94%).

Clopidogrel và các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu và phân. Khoảng 50% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 46% thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa chính là 6 giờ sau khi uống liều đơn và liều lặp lại.

Nghiên cứu dược động học của chất chuyển hóa chính cho thấy sinh khả dụng của clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Dược lý học di truyền: Tính đa hình gen mã hóa CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học và dược lực học của clopidogrel. CYP2C19 tham gia vào tạo cả 2 chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học và tác dụng kháng tiểu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi định lượng bằng thực nghiệm ngưng tập tiểu cầu ngoài cơ thể khác nhau tùy theo genotyp của CYP2C19. Các biến thể di truyền của enzym CYP450 khác cũng có thể tác động đến tạo chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Alen CYP2C19\*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ, trong khi đó alen CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3 không có chức năng. Tỷ lệ những người mang alen CYP2C19 giảm chức năng trong quần thể chung phụ thuộc vào chủng tộc.

Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém và trung gian có tỷ lệ cao biến cố tim mạch (tử vong, nhồi

máu cơ tim và đột quy) hoặc huyết khối do đặt stent so với người có chuyển hóa mạnh.

#### Chỉ định

Dự phòng nguy cơ tai biến huyết khối động mạch ở bệnh nhân can thiệp mạch vành qua da (phối hợp với aspirin).

Cơ thiếu máu cục bộ thoáng qua ở bệnh nhân quá mẫn với aspirin hoặc không dung nạp aspirin mặc dù đã dùng thuốc ức chế bơm proton.

Cơ đột quy thiếu máu cục bộ cấp ở bệnh nhân quá mẫn với aspirin hoặc không dung nạp aspirin mặc dù đã dùng thuốc ức chế bơm proton.

Dự phòng huyết khối động mạch trong bệnh động mạch ngoại vi hoặc trong vòng 35 ngày kể từ cơn nhồi máu cơ tim hoặc trong vòng 6 tháng kể từ cơn đột quy thiếu máu cục bộ.

Dự phòng huyết khối động mạch trong hội chứng vành cấp có ST chênh lên (phối hợp với aspirin).

Dự phòng huyết khối động mạch trong nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (phối hợp với aspirin).

Dự phòng huyết khối động mạch và tai biến huyết khối tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ động mạch và có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tai biến tim mạch (phối hợp với aspirin) và đối với những bệnh nhân không dùng được warfarin.

#### Chống chỉ định

Tình trạng chảy máu cấp tính (ví dụ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu nội sọ).

Mẫn cảm với thuốc.

#### Thận trọng

Clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật, hoặc chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội nhãn, chảy máu nội sọ. Nếu bệnh nhân cần phẫu thuật, phải ngừng thuốc trước 5 ngày.

Khi nghi ngờ có xuất huyết hoặc rối loạn về huyết học trong quá trình điều trị bằng clopidogrel phải xét nghiệm số lượng hồng cầu và các xét nghiệm thích hợp khác.

Xuất huyết giảm tiểu cầu (trong vòng 2 tuần điều trị đầu tiên) đã xảy ra ở một số trường hợp dẫn tới tử vong, trong trường hợp xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu cần huyết khối (TTP) thay huyết tương cấp cứu.

Ở những bệnh nhân có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quy, có nguy cơ tái phát cơn thiếu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp với clopidogrel không tăng hiệu quả so với dùng clopidogrel đơn thuần mà còn làm tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng.

Nguy cơ chảy máu tiêu hóa tăng khi sử dụng clopidogrel, do đó phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tổn thương ở đường tiêu hóa có xu hướng chảy máu (như bị loét). Trong thời gian điều trị bằng clopidogrel cũng cần thận trọng nếu sử dụng các thuốc khác có nguy cơ gây loét đường tiêu hóa.

Những bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận cũng cần sử dụng thận trọng. Cho đến nay, có rất ít các thông tin liên quan đến tính an toàn của clopidogrel đối với các đối tượng này.

Cần thông báo cho bệnh nhân biết họ dễ bị bầm tím và chảy máu, thời gian chảy máu kéo dài trong thời gian sử dụng clopidogrel. Bệnh nhân cũng cần thông báo cho thầy thuốc và nha sĩ rằng họ đang sử dụng clopidogrel trước khi họ phải phẫu thuật hoặc dùng thuốc khác.

Sử dụng kháng kết tập tiểu cầu kép (clopidogrel và aspirin) là chỉ định bắt buộc cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có chỉ định ngưng và đặt stent phủ thuốc. Thời gian sử dụng trong vòng 12 tháng đối với bệnh nhân ít nguy cơ, kéo dài trên 12 tháng đối với bệnh nhân có nguy cơ cao (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid huyết,

hút thuốc lá, tiền sử gia đình mắc bệnh động mạch vành). Với bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, thời gian sử dụng thuốc có thể giảm xuống dưới 6 tháng.

Bệnh nhân có mang biến thể alen CYP2C19\*2 và/hoặc CYP2C19\*3 (hoặc các biến thể làm giảm chức năng khác) có thể giảm chuyển hóa clopidogrel thành dạng hoạt động thiol, dẫn đến làm giảm khả năng ức chế kết tập tiểu cầu, bệnh nhân có nguy cơ cao hơn gặp biến cố tim mạch, huyết khối stent. Khuyến cáo xét nghiệm xác định kiểu gen CYP2C19 để quyết định chiến lược điều trị. Do cấu trúc tương tự nhau, phản ứng chéo có thể xảy ra giữa các thienopyridin (clopidogrel, prasugrel, ticlopidin), thận trọng hoặc tránh dùng cho bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm hoặc có phản ứng huyết học khi sử dụng thienopyridin.

Thận trọng khi dùng cùng thuốc chống đông (như heparin, warfarin) hoặc các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác. Sử dụng cùng các thuốc gây ức chế CYP2C19 (như thuốc ức chế bơm proton) có thể làm giảm khả năng chuyển hóa, giảm hiệu quả lâm sàng, tăng nguy cơ gặp biến cố tim mạch, nếu có thể, tránh sử dụng đồng thời với thuốc ức chế trung bình và mạnh CYP2C19.

Khi điều trị với một thienopyridin, không nên ngừng thuốc sớm vì làm tăng nguy cơ gặp các biến cố tim mạch. Nếu clopidogrel phải dừng tạm thời (ví dụ trước phẫu thuật), thuốc nên được sử dụng lại sớm nhất có thể. Bệnh nhân không được tự dừng clopidogrel mà phải hỏi ý kiến bác sĩ đã kê đơn.

#### **Thời kỳ mang thai**

Thực nghiệm trên động vật không thấy ảnh hưởng của clopidogrel gây độc tính cho thai nhi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên phụ nữ mang thai. Do đó, chỉ sử dụng clopidogrel cho những phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Cho đến nay, chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng clopidogrel tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Chảy máu là ADR thường gặp nhất của clopidogrel, chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu và tính nhạy cảm của bệnh nhân.

##### *Rất thường gặp hoặc thường gặp*

Đau bụng, xuất huyết (bao gồm dạ dày - ruột và nội sọ), tiêu chảy, khó tiêu.

##### *Ít gặp*

Táo bón, giảm tiểu cầu, choáng váng, loét tá tràng, đầy hơi, loét dạ dày, viêm dạ dày, nhức đầu, giảm bạch cầu, buồn nôn, dị ứng, ngứa, nổi mẩn, nổi mề đay.

##### *Hiếm gặp*

Chóng mặt.

##### *Rất hiếm gặp*

Rối loạn đông máu (hemophilia mắc phải), suy gan cấp tính, mất bạch cầu hạt, đau khớp, rối loạn huyết học, co thắt phế quản, viêm đại tràng, viêm phổi bạch cầu ái toan, sốt, viêm cầu thận, ảo giác, viêm gan, phản ứng quá mẫn, viêm phổi kê, lichen phẳng, viêm tụy, giảm tế bào máu, giảm tiểu cầu nặng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm miệng, rối loạn vị giác, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử biểu bì độc, viêm mạch dị ứng và nhạy cảm chéo.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Không cần can thiệp đối với các xuất huyết nhẹ hoặc vừa.

Khi gặp ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng clopidogrel nhưng phải thay thế bằng 1 thuốc ức chế tiểu cầu khác. Khi gặp xuất huyết

nặng, cần xác định vị trí xuất huyết, cầm máu tại chỗ nếu có thể, nếu thất bại, cần xem xét biện pháp truyền hồng cầu và tiểu cầu. (Xem thêm phần Xử trí quá liều).

#### **Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Dùng đường uống. Liều dùng được tính theo clopidogrel, phải chú ý đến được lý học di truyền ở người chuyển hóa kém.

##### *Liều dùng*

Dự phòng nguy cơ tai biến huyết khối động mạch ở bệnh nhân can thiệp mạch vành qua da (phối hợp với aspirin): người lớn dùng liều 300 mg, trước khi làm can thiệp, có thể dùng liều 600 mg, liều cao có thể dẫn đến ức chế kết tập tiểu cầu nhiều hơn và nhanh hơn.

Cơ thiếu máu cục bộ thoáng qua ở bệnh nhân quá mẫn với aspirin hoặc không dung nạp aspirin mặc dù đã dùng thuốc ức chế bơm proton. Cơ đột quy thiếu máu cục bộ cấp ở bệnh nhân quá mẫn với aspirin hoặc không dung nạp aspirin mặc dù đã dùng thuốc ức chế bơm proton: Người lớn 75 mg, 1 lần/ngày.

Dự phòng huyết khối động mạch trong bệnh động mạch ngoại vi hoặc trong vòng 35 ngày kể từ cơn nhồi máu cơ tim hoặc trong vòng 6 tháng kể từ cơn đột quy thiếu máu cục bộ: người lớn 75 mg, 1 lần/ngày.

Dự phòng huyết khối động mạch trong hội chứng vành cấp có ST chênh lên (phối hợp với aspirin): người lớn: khởi đầu 300 mg, sau đó 75 mg/ngày trong vòng tối đa 12 tháng.

Dự phòng huyết khối động mạch trong nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (phối hợp với aspirin): người lớn 18 - 75 tuổi: khởi đầu 300 mg, sau đó 75 mg trong vòng ít nhất 4 tuần. Người lớn từ 76 tuổi: 75 mg trong vòng ít nhất 4 tuần.

Dự phòng huyết khối động mạch và tai biến huyết khối tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ và có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tai biến tim mạch (phối hợp với aspirin) và đối với những bệnh nhân không dùng được warfarin: người lớn 75 mg/ngày.

#### **Tương tác thuốc**

##### *Tương tác dược động học:*

Các thuốc ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi cytochrom P450 có thể gây tương tác dược động học, do clopidogrel ức chế chuyển hóa của isoenzym CYP2C19 làm tăng nồng độ các thuốc sau: phenytoin, tamoxifen, tolbutamid, warfarin, torsemid, fluvastatin, thuốc chống viêm không steroid. Clopidogrel cũng ức chế CYP2B6 (trung bình), CYP2C8 (mạnh), CYP2C9 (yếu), SLCO1B1.

Các thuốc ức chế CYP2C19 (ví dụ omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin) có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương của clopidogrel và làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

##### *Tăng tác dụng/độc tính:*

Clopidogrel có thể làm tăng tác dụng/độc tính của các thuốc sau: thuốc chống đông, thuốc chống tiểu cầu, thuốc tiêu sợi huyết, drotrecogin alfa, ibritumomab, salicylat, tositumomab, wafarin, amodiquin, apixaban, dabigatran etexilat, dabrafenib, acid deoxycholic, edoxaban, enzalutamid, obinutuzumab, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir, pioglitazon, repaglinid, rivaroxaban, các chất chuyển hóa qua CYP2B6, các chất chuyển hóa qua CYP2C8.

Tác dụng của clopidogrel tăng lên khi dùng cùng các thuốc sau: dasatinib, NSAID, ethyl ester của acid omega-3, pentosan natri polysulfat, prostacyclin, dẫn chất rifamycin, vitamin/khoáng (vitamin A, D, E, K, folat, sắt).

Sử dụng clopidogrel phối hợp với cilostazol có thể cộng hợp tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu. Do đó cần thận trọng khi sử dụng phối hợp cilostazol với clopidogrel, đồng thời phải theo dõi thời gian chảy máu nếu có phối hợp.

**Giảm tác dụng**

Clopidogrel làm giảm tác dụng của cyclophosphamid.

Thuốc ức chế bơm proton có thể gây tương tác dược động học với clopidogrel (làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel) và tương tác dược lực học (làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu), do thuốc ức chế bơm proton ức chế CYP2C19 làm cho giảm tác dụng của clopidogrel.

Tác dụng của clopidogrel có thể giảm đi khi dùng kèm các thuốc sau: các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm macrolid, NSAID, thuốc ức chế bơm proton, các thuốc ức chế CYP2C19, amiodaron, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, morphin.

**Tránh phối hợp:** Nhà sản xuất khuyến cáo tránh phối hợp clopidogrel với những thuốc được biết có tác dụng ức chế CYP2C19 như omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin, ticlopidin.

**Tương tác với thức ăn:** Nước bưởi chùm làm giảm tác dụng của clopidogrel.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Quá liều clopidogrel có thể dẫn tới chảy máu kéo dài và biến chứng của chảy máu. Thử nghiệm trên động vật đã cho thấy các biểu hiện của quá liều. Các triệu chứng của quá liều clopidogrel cấp là nôn, buồn nôn, ngoài ra, có thể gặp vết bầm tím, chảy máu lợi, vết thương không đông máu. Độ tính nặng bao gồm: xuất huyết tiêu hóa, chảy máu ở chỗ chấn thương kéo dài, khiến bệnh nhân mất lượng máu lớn.

**Xử trí:** Khi gặp ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng clopidogrel nhưng phải thay thế bằng 1 thuốc ức chế tiểu cầu khác. Khi gặp xuất huyết nặng, cần xác định vị trí xuất huyết, cầm máu tại chỗ nếu có thể, nếu thất bại, cần xem xét biện pháp truyền hồng cầu và tiểu cầu.

Desmopressin được cho là có tác dụng làm tăng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân dùng clopidogrel nhưng chưa được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng. Có thể dùng than hoạt ở bệnh nhân tinh táo, mới bị quá liều clopidogrel. Rửa dạ dày không có hiệu quả trong trường hợp này. Lọc máu ngoài cơ thể cũng không đem lại hiệu quả đáng kể mà còn có thể làm bệnh nhân biến chứng chảy máu khi dùng cathete.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

**CLORAL HYDRAT**

**Tên chung quốc tế:** Chloral hydrate.

**Mã ATC:** N05CC01.

**Loại thuốc:** Thuốc an thần gây ngủ.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang 250 mg, 500 mg; sirô 50 mg/ml, 100 mg/ml;

Thuốc đạn 325 mg, 500 mg, 650 mg.

**Dược lực học**

Cloral hydrat là thuốc an thần gây ngủ thuộc nhóm các tác nhân gây ức chế hệ TKTW không chọn lọc. Thuốc có tác dụng ức chế hệ TKTW tương tự paraldehyd và barbiturat. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được biết đầy đủ. Tác dụng ức chế hệ TKTW của cloral hydrat được cho là do chất chuyển hóa của nó là trichloroethanol có hoạt tính. Tùy thuộc liều lượng, thuốc có tác dụng gây trấn tĩnh hoặc buồn ngủ (an thần), ngủ (gây ngủ sinh lý), vô thức, hôn mê, mê phẫu thuật, suy hô hấp và mất điều hòa tim mạch dẫn đến tử vong. Ngoài tác dụng gây ngủ, trước kia thuốc còn được dùng để an thần cho trẻ em trước khi làm một số thủ thuật. Thuốc rất kích ứng da và niêm mạc, có vị khó chịu, gây buồn nôn và đôi khi nôn

nếu thuốc không được pha loãng và uống lúc đói. Thuốc ít có tác dụng giảm đau, ít có tác dụng chống co giật. Hiện nay thuốc ít được dùng.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Cloral hydrat hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa sau khi uống hoặc đặt thuốc ở hậu môn. Chưa biết nồng độ huyết tương của cloral hydrat (hoặc của chất chuyển hóa chính trichloroethanol) cần thiết để gây an thần hoặc ngủ. Khi uống liều duy nhất 15 mg/kg, nồng độ đỉnh trichloroethanol trong huyết tương dao động từ 7 - 10 microgam/ml. Uống 500 mg tới 1 g cloral hydrat gây ngủ trong vòng 30 phút đến 1 giờ và kéo dài khoảng 4 - 8 giờ.

**Phân bố:** Đã tìm thấy cloral hydrat và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính trichloroethanol trong dịch não tủy, máu trong dây nhau, máu thai nhi, và nước ối. Chỉ một lượng nhỏ chất chuyển hóa có hoạt tính vào sữa.

**Thải trừ:** Cloral hydrat được chuyển hóa ở gan và hồng cầu để tạo thành trichloroethanol (là chất chuyển hóa có hoạt tính) nhờ chủ yếu vào alcol dehydrogenase ở gan và một số enzym khác. Nửa đời huyết tương của trichloroethanol vào khoảng 8 - 11 giờ. Một lượng nhỏ cloral hydrat và một lượng lớn hơn trichloroethanol được oxy hóa thành acid trichloroacetic (là chất chuyển hóa không hoạt tính) ở gan và thận. Trichloroethanol cũng có thể liên hợp với acid glucuronic để tạo thành trichloroethanol glucuronid (acid urocloralic) là chất chuyển hóa không hoạt tính. Các chất chuyển hóa trên được bài tiết chậm vào nước tiểu. Một số trichloroethanol glucuronid có thể được bài tiết vào mật và đào thải qua phân. Cloral hydrat không bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa.

**Chỉ định**

Dùng trước phẫu thuật để giảm lo lắng và gây an thần và/hoặc gây ngủ. Trước đây, thuốc được dùng để điều trị chứng mất ngủ. Tuy nhiên, thuốc này chỉ có tác dụng gây ngủ khi sử dụng trong thời gian ngắn. Nếu dùng dài ngày trên 2 tuần sẽ mất hiệu lực. Hiện nay đã có nhiều thuốc khác tốt hơn thay thế.

**Chống chỉ định**

Người suy gan và suy thận nặng.

Người bị bệnh tim, nghiện rượu, nghiện ma túy. Không dùng dạng uống cho bệnh nhân viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày, tá tràng.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người viêm đại tràng vi bệnh có thể nặng thêm.

Người có tiền sử đặc ứng hoặc mẫn cảm với cloral hydrat.

**Thận trọng**

Không nên dùng liều cao cloral hydrat cho người bị bệnh tim nặng. Khi dùng liên tục liều điều trị, chưa thấy tác động xấu đến tim.

Phải dùng thận trọng cloral hydrat cho người bị suy sụp tinh thần nặng, có khuynh hướng tự sát, hoặc có tiền sử nghiện thuốc, nghiện rượu.

Cloral hydrat được dùng cho trẻ em để gây an thần trong một số thủ thuật về răng và nội khoa. Tuy nhiên không khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em khi cần phải lặp lại liều, vì các chất chuyển hóa trichloroethanol và acid trichloroacetic tích lại có tiềm năng gây ức chế quá mức TKTW, tăng bilirubin tự do và liên hợp ở trẻ sơ sinh, giảm bilirubin gắn với albumin và góp phần gây nhiễm acid chuyển hóa. Đã có báo cáo về tử vong ở trẻ em liên quan đến sử dụng cloral hydrat để gây an thần trước khi tiến hành các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị. Vì vậy chỉ dùng thuốc này cho trẻ em tại các cơ sở y tế để có điều kiện theo dõi mức tinh táo của trẻ cho tới khi có thể xuất viện.

Bệnh nhân cao tuổi thường có vấn đề về chức năng gan và thận.