

chặt chẽ về sử dụng cloxacilin trong thời kỳ mang thai, vì vậy chỉ dùng cloxacilin khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Tương tự các penicilin, cloxacilin có thể được xem là an toàn ở phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên, thuốc phân bố vào sữa, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú, lưu ý phản ứng quá mẫn ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là phản ứng quá mẫn, đặc biệt là phát ban, đôi khi có choáng hay sốc phản vệ. Người suy thận cũng có nguy cơ cao.

ADR thường xảy ra là phát ban (khoảng 4% người bệnh tiêm cloxacilin). Đối với người bệnh uống cloxacilin, các ADR thường gặp là các triệu chứng tiêu hóa phụ thuộc theo liều uống.

Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy.

Da: phát ban ở da.

Khác: viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm tĩnh mạch.

Ít gặp

Da: mày đay.

Máu: tăng bạch cầu ưa acid.

Hiếm gặp

Toàn thân: sốc phản vệ.

Chuyển hóa: tăng thân nhiệt.

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu.

Tiêu hóa: viêm đại tràng giả mạc.

Gan: viêm gan, vàng da ứ mật.

Thận - tiết niệu: viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Như đối với benzylpenicilin, để xử trí sốc phản vệ, cần có sẵn adrenalin và phương tiện hồi sức cấp cứu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Nên uống thuốc trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn ít nhất 2 giờ, vì thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu thuốc.

Tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 4 phút.

Truyền tĩnh mạch chậm trong 30 - 40 phút.

Thuốc có thể dùng theo đường tiêm trong khớp, tiêm trong màng phổi và khí dung.

Cloxacilin có thể dùng kết hợp với các kháng sinh khác như ampicilin để tạo ra phổ tác dụng rộng hơn trên các vi khuẩn kháng penicilinase.

Liều lượng

Người lớn:

Liều uống thường dùng 250 - 500 mg/lần, ngày 4 lần. Liều tiêm thường khoảng 1 - 2 g/lần, mỗi 6 giờ. Thông thường ở người bệnh suy giảm chức năng thận không cần phải giảm liều.

Liều cho một số bệnh cụ thể như sau:

Viêm khớp nhiễm khuẩn: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 2 g mỗi 6 giờ.

Viêm nội tâm mạc do tụ cầu: Tiêm tĩnh mạch chậm 2 g mỗi 4 giờ.

Viêm tủy xương: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm: 2 g mỗi 6 giờ.

Viêm phổi: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm 1 - 2 g mỗi 6 giờ.

Nhiễm khuẩn huyết: Tiêm tĩnh mạch chậm 2 g mỗi 4 hoặc 6 giờ.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm 2 g mỗi 6 giờ, nếu tình trạng cải thiện có thể chuyển sang đường uống 500 mg mỗi 6 giờ. Với chốc lở hoặc tổn thương da có mũ khu trú, uống 250 - 500 mg mỗi 6 giờ.

Viêm cơ nhiễm khuẩn: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 2 g mỗi 6 giờ.

Trẻ em:

Đường uống:

Trẻ em ≤ 20 kg: 25 - 50 mg/kg/ngày chia đều mỗi 6 giờ.

Trẻ em > 20 kg: Dùng liều như người lớn.

Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch:

Trẻ em ≤ 20 kg: 25 - 50 mg/kg/ngày chia đều mỗi 6 giờ, có thể tăng lên tới 50 mg/kg mỗi 4 - 6 giờ hoặc 200 - 300 mg/kg/ngày chia làm nhiều liều.

Trẻ em > 20 kg: Dùng liều như người lớn.

Liều cho một số bệnh cụ thể như sau:

Viêm khớp nhiễm khuẩn: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 25 - 50 mg/kg (tối đa 2g) mỗi 6 giờ.

Viêm nội tâm mạc do tụ cầu: Tiêm tĩnh mạch chậm 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 4 giờ.

Viêm tủy xương: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm: 25 - 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 4 - 6 giờ.

Viêm phổi: Trẻ em 2 tháng - 5 tuổi: Uống 25 - 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 6 giờ. Trẻ em trên 5 tuổi: tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 6 giờ.

Nhiễm khuẩn huyết: Trẻ em 2 tháng - 5 tuổi: Uống 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 4 - 6 giờ. Trẻ em trên 5 tuổi: tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 4 - 6 giờ.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm 25 - 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 6 giờ, nếu tình trạng cải thiện có thể chuyển sang đường uống 12,5 - 25 mg/kg (tối đa 500 mg) mỗi 6 giờ. Với chốc lở hoặc tổn thương da có mũ khu trú, uống 12,5 - 25 mg/kg (tối đa 500 mg) mỗi 6 giờ.

Viêm cơ nhiễm khuẩn: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 25 - 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 6 giờ, nếu tình trạng cải thiện có thể chuyển sang đường uống 12,5 - 25 mg/kg (tối đa 500 mg) mỗi 6 giờ.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc của cloxacilin tương tự như các penicilin khác. Dùng đồng thời cloxacilin với các thuốc chống đông máu đường uống (như warfarin) có thể làm tăng tác dụng chống đông, gây nguy cơ chảy máu. Do vậy chỉ phối hợp nếu thực sự cần thiết và phải thường xuyên theo dõi chỉ số INR.

Dùng các thuốc kháng sinh (bao gồm cả cloxacilin) có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai đường uống. Nếu cần thiết, nên sử dụng thêm biện pháp tránh thai thứ hai trong quá trình điều trị với cloxacilin.

Tương kỵ

Không được trộn các kháng sinh aminoglycosid với cloxacilin vì làm mất tác dụng lẫn nhau *in vitro*. Nếu có chỉ định điều trị đồng thời, cần tiêm hai thuốc ở hai vị trí khác nhau, cách nhau ít nhất một giờ. Thuốc cũng tương kỵ với tetracyclin, erythromycin và polymyxin B sulfat.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều cần ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng. Điều trị ngộ độc hoặc dị ứng như với benzylpenicilin.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CLOZAPIN

Tên chung quốc tế: Clozapine.

Mã ATC: N05AH02.

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh /thuốc chống loạn thần không điển hình.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Viên nén phân tán: 12,5 mg, 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.
Hỗn dịch uống: 50 mg/ml.

Dược lực học

Clozapin là thuốc chống loạn thần không điển hình, dẫn chất dibenzodiazepin. Thuốc có tác dụng chống loạn thần theo cơ chế đối kháng với thụ thể dopamin D₂ và thụ thể serotonin (5-HT_{2A}) ở vùng não giữa hệ - viền và não giữa - vỏ não trên TKTW làm giảm các triệu chứng dương tính và triệu chứng âm tính của bệnh tâm thần phân liệt. Không giống các thuốc chống loạn thần khác, clozapin có tác dụng kháng dopamin tương đối yếu trên vùng não giữa - thể vân và cuống phễu - tuyến yên do vậy ít có nguy cơ hội chứng ngoại tháp và nguy cơ tăng tiết prolactin hơn. Ngoài ra thuốc còn đối kháng thụ thể alpha-adrenergic, thụ thể cholinergic, histaminergic, các thụ thể dopaminergic và serotonergic khác. Điều này giải thích một phần tác dụng an thần, giãn cơ, các tác dụng trên tim mạch, khô miệng, mê sảng, tác dụng hạ huyết áp và tăng cân của thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, clozapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa tuy nhiên do bị chuyển hóa bước 1 ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 50 - 60%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại khoảng 2,5 giờ sau khi dùng thuốc. Tác dụng dược lý xuất hiện khoảng 15 phút và duy trì trong 4 - 12 giờ sau đó.

Phân bố: Clozapin và các chất chuyển hóa phân bố nhanh và nhiều vào các mô trong đó có TKTW. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 1,6 lít/kg. Do thể tích phân bố nhỏ hơn so với các thuốc chống loạn thần khác nên clozapin ít bị lưu giữ lại ở các mô hơn. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 97%.

Chuyển hóa: Clozapin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ bằng các phản ứng N-demethyl hóa, N-oxy hóa, hydroxyl hóa, 3'-carbon-oxy hóa, epoxyl hóa chủ yếu thông qua CYP1A2, CYP3A4 sau đó được liên hợp với acid glucuronic. Dẫn chất chuyển hóa demethyl (norclozapin) còn giữ được một phần hoạt tính.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn 75 mg, nửa đời thải trừ trong huyết tương của clozapin khoảng 8 giờ (dao động từ 4 - 12 giờ). Clozapin được đào thải chủ yếu dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa, một phần nhỏ (2 - 5%) dưới dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và phân.

Chỉ định

Điều trị tâm thần phân liệt ở các bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần điển hình khác.

Điều trị các hành vi tự sát ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc mắc các chứng loạn thần khác.

Điều trị các triệu chứng loạn thần trong bệnh Parkinson khi không đáp ứng với các liệu pháp điều trị khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với clozapin.

Bệnh nhân không thể thực hiện các xét nghiệm máu thường qui.

Tiền sử mất bạch cầu hạt hoặc đang mắc hội chứng mất bạch cầu hạt nặng.

Suy tủy hoặc đang dùng các thuốc ức chế hoạt động của tủy xương.

Động kinh khó trị.

Các trường hợp nghiện rượu, ngộ độc thuốc, hôn mê hoặc ức chế mạnh hệ TKTW.

Trụy tuần hoàn, liệt ruột.

Bệnh tim nặng (như viêm cơ tim).

Suy thận nặng.

Bệnh gan tiến triển với các triệu chứng: nôn, chán ăn, vàng da, suy gan.

Phối hợp với các thuốc có nguy cơ gây mất bạch cầu hạt.

Thận trọng

Tác dụng co giật có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng clozapin ở bệnh nhân có tiền sử động kinh, chấn thương vùng đầu hoặc đang được điều trị bằng các thuốc có khả năng làm giảm ngưỡng động kinh. Có thể cần giảm liều hoặc dùng các thuốc chống co giật nếu cần.

Thuốc có thể làm tăng nguy cơ trên mạch não ở các bệnh nhân có tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài hoặc phối hợp với các thuốc gây kéo dài khoảng QT, bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đột quy. Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có nguy cơ táo bón, tắc ruột (tiền sử bệnh đại tràng hoặc phẫu thuật đại tràng, bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic khác), bệnh nhân phi đại lạnh tính tuyến tiền liệt, bệnh nhân glôcôm góc hẹp do tác dụng kháng cholinergic của clozapin có thể làm nặng thêm các bệnh lý này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc có rối loạn chuyển hóa glucose, do khả năng làm tăng đường huyết của clozapin, đôi khi đi kèm với nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu đã được ghi nhận.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc suy giảm chức năng gan, bệnh nhân cao tuổi (trên 60 tuổi), bệnh nhân có rối loạn chức năng tim mạch hoặc sa sút trí tuệ. Do thuốc làm tăng nhạy cảm với các ADR của thuốc như tụt huyết áp tư thế, viêm cơ tim và bệnh cơ tim, suy giảm chức năng gan, bí tiểu, táo bón, thậm chí tử vong. Liều dùng cần được hiệu chỉnh chặt chẽ với liều thấp nhất có thể khi bắt đầu điều trị.

Cần theo dõi các giá trị lipid huyết, các yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu trước khi điều trị hoặc trong quá trình điều trị với clozapin. Do thuốc có thể làm thay đổi các giá trị lipid huyết, tăng cân, tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu.

Để tránh hội chứng cai thuốc, trước khi ngừng thuốc cần giảm dần liều từ từ và theo dõi chặt bệnh nhân.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu nghiên cứu về việc sử dụng clozapin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có thể gây ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp tới phụ nữ mang thai, tới sự phát triển của thai nhi, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển của trẻ sau sinh. Thận trọng khi dùng clozapin cho phụ nữ mang thai, cần cân nhắc lợi ích - nguy cơ.

Các trẻ sơ sinh phải được theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng clozapin cho mẹ ở giai đoạn cuối thai kỳ. Thuốc có thể gây hội chứng ngoại tháp, hội chứng cai thuốc với các triệu chứng như kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, suy hô hấp, ngủ lơ mơ, rối loạn ăn uống cho trẻ sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Clozapin có thể được bài xuất vào sữa, gây ra các tác dụng ức chế TKTW ở trẻ bú mẹ, do vậy cần tránh không sử dụng clozapin cho phụ nữ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi bắt buộc phải điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Huyết học: giảm bạch cầu/giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa acid.

Chuyển hóa: tăng cân.

TKTW: chứng ngưng ngôn, nhìn mờ, đau đầu, run, chứng đứng ngồi không yên, hội chứng ngoại tháp, co giật, rung giật cơ.

Tim mạch: thay đổi điện tâm đồ (đoạn S-T chênh xuống hoặc sóng T đảo chiều), tăng huyết áp, tụt huyết áp thể đứng, ngất.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, chán ăn, khô miệng.

Gan, mật: tăng enzym gan.

Thận, tiết niệu: són tiểu, bí tiểu.

Toàn thân: mệt mỏi, sốt, tăng thân nhiệt, rối loạn tiết mồ hôi/điều hòa thân nhiệt.

Ít gặp

Máu: mắt bạch cầu hạt.

Tâm thần: chứng khó nói.

Toàn thân: hội chứng thần kinh ác tính.

Hiếm gặp

Máu: thiếu máu.

Chuyển hóa: giảm dung nạp glucose, đái tháo đường typ 2.

TKTW: bồn chồn, kích động, lú lẫn, mê sảng.

Tim mạch: trụy tuần hoàn, loạn nhịp thất, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim/tràn dịch màng tim, huyết khối tắc mạch.

Hô hấp: viêm phổi do hít phải, nhiễm trùng hô hấp dưới.

Tiêu hóa: chứng khó nuốt.

Gan, mật: viêm gan, vàng da ứ mật, viêm tụy.

Loại khác: tăng CPK.

Rất hiếm gặp

Máu: giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu.

Chuyển hóa: nhiễm toan ceton, hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu.

Thần kinh: rối loạn vận động muộn, rối loạn ám ảnh cưỡng bức.

Tim: bệnh cơ tim, ngừng tim, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh.

Hô hấp: suy hô hấp, ngừng thở.

Tiêu hóa: phì đại tuyến mang tai, tắc ruột, liệt ruột, ứ phân.

Gan, mật: hoại tử gan.

Da: các phản ứng trên da.

Thận, tiết niệu: viêm thận kẽ.

Hệ sinh sản: rối loạn cương dương kéo dài.

Toàn thân: đột tử.

Chưa xác định được tần suất

Hệ miễn dịch: phù mạch, viêm mạch hủy bạch cầu.

Tuyến nội tiết: giả u tủy thượng thận.

Thần kinh: hội chứng cholinergic (sau khi ngừng thuốc đột ngột), thay đổi điện tâm đồ.

Tim: nhồi máu cơ tim có thể tử vong, đau ngực/đau thắt ngực.

Mạch: thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sâu.

Hô hấp: nghẹt mũi.

Tiêu hóa: tiêu chảy, trướng bụng, khó tiêu, viêm đại tràng.

Gan, mật: gan nhiễm mỡ, hoại tử gan, độc tính trên gan, xơ gan, rối loạn trên gan có thể dẫn đến nguy cơ đe dọa tính mạng.

Da: rối loạn sắc tố da.

Cơ - xương - khớp: yếu cơ, co thắt cơ, đau cơ, lupus ban đỏ toàn thân.

Thận - tiết niệu: suy thận, đái dầm về đêm.

Hệ sinh sản: xuất tinh ngược dòng.

Mang thai: hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ mắt bạch cầu hạt (số lượng bạch cầu tổng < 2 000 tế bào/mm³; số lượng bạch cầu đa nhân trung tính < 500 tế bào/mm³) cao hơn khi điều trị bằng clozapin so với các thuốc an thần kinh kinh điển khác. Mắt bạch cầu hạt đôi khi có thể đe dọa tính mạng nếu không được phát hiện sớm và không ngừng thuốc kịp thời. Vì vậy, chỉ kê đơn clozapin cho các bệnh nhân có số lượng bạch cầu tổng và số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trước điều trị tương ứng $\geq 3\ 500$ tế bào/mm³ và trên 2 000 tế bào/mm³. Chỉ kê đơn cho các bệnh nhân có thể theo dõi các xét nghiệm này định kỳ hàng tuần trong vòng 18 tuần đầu tiên và ít nhất 2 tuần/lần trong các tuần từ 18 - 52, ít nhất 1 lần/tháng trong thời gian điều trị sau đó và trong

vòng ít nhất 4 tuần sau khi ngừng clozapin. Ngừng ngay clozapin khi số lượng bạch cầu giảm xuống dưới 3 000 tế bào/mm³ hoặc số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính giảm xuống dưới 1 500 tế bào/mm³. Ngoài ra, cũng cần theo dõi các biểu hiện sốt, đau họng hay bất cứ biểu hiện nào khác của nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị.

Thuốc có thể gây tăng bạch cầu ura acid, ngừng điều trị nếu số lượng bạch cầu ura acid trên 3 000/mm³, có thể bắt đầu điều trị lại nếu số lượng bạch cầu ura acid về dưới 1 000/mm³. Thuốc có thể gây giảm tiểu cầu, ngừng điều trị nếu số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 50 000/mm³.

Hạ huyết áp tư thế đứng có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị bằng clozapin hoặc khi phối hợp với các benzodiazepin hoặc các thuốc hướng tâm thần khác. Vì vậy, cần theo dõi chặt huyết áp bệnh nhân trong các tuần đầu điều trị trên các bệnh nhân parkinson. Nguy cơ gây viêm cơ tim và bệnh cơ tim có thể gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân đã được báo cáo khi sử dụng clozapin. Nguy cơ viêm cơ tim thường xảy ra trong vòng 2 tháng đầu điều trị. Vì vậy, cần thăm khám kỹ, làm điện tâm đồ để phát hiện các bất thường về tim mạch trước khi bắt đầu điều trị bằng clozapin. Với các bệnh nhân có bất thường về tim mạch hoặc có tiền sử bệnh tim mạch, chỉ sử dụng clozapin sau khi đã thận trọng cân nhắc nguy cơ - lợi ích. Cần nghi ngờ viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim khi thấy xuất hiện tim nhanh kéo dài lúc nghỉ, đặc biệt trong vòng 2 tháng đầu điều trị, có kèm theo hoặc không kèm theo đánh trống ngực, loạn nhịp, đau ngực và các dấu hiệu khác của suy tim (mệt mỏi vô căn, khó thở, thở nhanh). Dừng ngay clozapin nếu nghi ngờ xuất hiện viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim và chuyển bệnh nhân đến điều trị tại chuyên khoa tim mạch.

Cơ giật do clozapin có thể liên quan đến việc tăng liều thuốc quá nhanh, đặc biệt ở người có tiền sử động kinh hoặc có sử dụng đồng thời các thuốc làm tăng nồng độ clozapin trong huyết tương. Nếu xuất hiện cơ giật hoặc co giật toàn thể phải giảm liều clozapin và sử dụng thuốc chống co giật nếu cần thiết.

Buồn ngủ thường xảy ra trong quá trình điều trị bằng clozapin nhưng thường giảm dần sau 1 - 4 tuần điều trị và thường hết nếu điều trị kéo dài, nên uống thuốc trước khi đi ngủ.

Ngừng thuốc đột ngột (như trong trường hợp do giảm bạch cầu hoặc mắt bạch cầu) có thể làm các triệu chứng loạn thần trở lại. Có thể khắc phục bằng cách dùng một thuốc chống loạn thần khác. Sốt trên 38 °C trong 3 tuần đầu, thường xuất hiện vào giữa ngày 5 - 20 điều trị. Sốt thường lành tính và tự hết. Tuy vậy, cần thận trọng phân biệt với sốt do nhiễm khuẩn và kiểm tra công thức máu. Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế đứng có hoặc không kèm theo ngất, đặc biệt có thể xuất hiện trong những tuần đầu điều trị, thường do tăng nhanh và mạnh liều clozapin. Nguy cơ hạ huyết áp thể đứng có thể giảm bằng dùng liều thấp rồi tăng dần liều với mức độ vừa phải.

Tăng cân có thể xuất hiện trong quá trình điều trị. Cần hướng dẫn chế độ ăn và chế độ tập luyện cho bệnh nhân trong thời gian dùng thuốc.

Tăng tiết nước bọt, một phản ứng nghịch thường của thuốc, thường giảm trong vài tuần. Cần điều trị triệu chứng nếu xuất hiện táo bón. Do nguy cơ gây tăng glucose huyết nặng, đôi khi kết hợp với hôn mê nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu ở bệnh nhân dùng clozapin, cần khuyến cáo bệnh nhân đái tháo đường, hoặc người có nguy cơ mắc đái tháo đường (béo phì, tiền sử gia đình có đái tháo đường) phải kiểm tra đường huyết lúc đói trước và trong khi điều trị clozapin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Clozapin được dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn. Liều dùng của clozapin phải được hiệu chỉnh thận trọng trên từng bệnh nhân và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Liều dùng nên được tăng dần và chia thành nhiều liều trong ngày khi khởi đầu điều trị để giảm thiểu ADR.

Chỉ khởi đầu điều trị cho các bệnh nhân có số lượng bạch cầu tổng $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ và bạch cầu đa nhân trung tính $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$. Cần hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc có tương tác dược động học, dược lực học với clozapin như các benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin.

Liều dùng

Người lớn:

Điều trị tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu: 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày, ngày thứ hai: 25 - 50 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày, nếu dung nạp có thể tăng dần liều thêm 25 - 50 mg/ngày cho mỗi lần tăng; cho đến khi đạt mức liều mục tiêu 300 mg/ngày, trong 2 - 3 tuần. Trong trường hợp cần thiết, có thể tiếp tục tăng liều thêm (thêm 50 - 100 mg sau mỗi tuần) để đạt liều điều trị.

Phạm vi điều trị: Trong hầu hết các bệnh nhân, hiệu quả chống loạn thần đạt được trong khoảng 200 - 450 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Một số trường hợp có thể cần mức liều lớn hơn, tuy nhiên tối đa không quá 900 mg/ngày. Cần nhớ rằng nguy cơ ADR đặc biệt nguy cơ co giật thường gặp khi sử dụng mức liều trên 450 mg/ngày.

Liều duy trì: Khi đạt hiệu quả điều trị tối ưu, nhiều bệnh nhân có thể duy trì hiệu quả ở mức liều thấp hơn. Do vậy, cần hiệu chỉnh liều từ từ xuống mức liều tối thiểu có hiệu quả. Cần duy trì điều trị ít nhất 6 tháng. Nếu liều hàng ngày không vượt quá 200 mg/ngày, có thể dùng 1 lần một ngày vào buổi tối.

Ngừng điều trị: Cần giảm liều từ từ trong vòng 1 - 2 tuần trước khi ngừng thuốc. Nếu phải ngừng đột ngột (như do giảm bạch cầu), cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân do nguy cơ tái phát các triệu chứng trên tâm thần và các triệu chứng trên hệ cholinergic như toát mồ hôi, đau đầu, nôn, tiêu chảy.

Điều trị lại: Trong trường hợp điều trị lại sau khi ngừng clozapin trước đó trên 2 ngày, bắt đầu bằng liều 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày, trong ngày đầu tiên, nếu dung nạp, có thể chỉnh liều đến mức liều điều trị nhanh hơn so với giai đoạn điều trị khởi đầu khuyến cáo. Tuy nhiên nếu bệnh nhân có tiền sử ngừng hô hấp hoặc ngừng tim với liều khởi đầu, việc chỉnh liều cần hết sức thận trọng.

Điều trị các hành vi tự tử ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc mức các chứng loạn thần khác: Bắt đầu: 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày, sau đó tăng dần liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân (tăng 25 - 50 mg/ngày, cho mỗi lần tăng) đến mức liều 300 - 450 mg/ngày sau 2 tuần. Liều trung bình thường dùng khoảng 300 mg/ngày (dao động từ 12,5 - 900 mg/ngày). Thời gian điều trị nên được kéo dài ít nhất 2 năm.

Điều trị các triệu chứng loạn thần trong bệnh Parkinson khi không đáp ứng với các liệu pháp điều trị khác:

Liều khởi đầu 12,5 mg/ngày, trước khi đi ngủ, sau đó tăng dần tùy theo đáp ứng của bệnh nhân với mức liều tăng 12,5 mg/ tuần, tối đa 2 lần/tuần. Liều thường dùng dao động từ 25 - 37,5 mg/ngày (tối đa 100 mg/ngày). Khi ngừng điều trị, cần giảm liều từ từ 12,5 mg ít nhất 1 tuần.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của clozapin trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo dùng thuốc cho đối tượng này.

Người cao tuổi: Nên sử dụng mức liều khởi đầu thấp (12,5 mg,

dùng 1 lần trong ngày đầu tiên), khoảng cách tăng liều nên hạn chế ở mức 25 mg/ngày.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều. Cần kiểm soát chức năng gan trong quá trình điều trị.

Bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ và trung bình: Liều khởi đầu 12,5 mg, ngày một lần.

Bệnh nhân suy thận nặng: Chống chỉ định.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp: Không nên phối hợp clozapin với các thuốc có tác dụng ức chế tùy xương (carbamazepin, cotrimoxazol, cloramphenicol, penicilamin, sulfamid kháng khuẩn, thuốc chống ung thư, thuốc giảm đau dẫn chất pyrazolon như azapropazon, phenylbutazon, thuốc an thần kinh tác dụng kéo dài dùng đường tiêm hoặc cấy dưới da) do làm tăng nguy cơ ức chế tùy xương.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Làm tăng tác dụng và độc tính của clozapin: Dùng đồng thời clozapin với các thuốc benzodiazepin có thể làm tăng nguy cơ ức chế tuần hoàn dẫn tới ngừng tim và hô hấp. Rượu, các thuốc IMAO, các thuốc ức chế hệ TKTW khác (bao gồm cả các thuốc giảm đau opioid và các dẫn chất benzodiazepin) làm tăng tác dụng ức chế TKTW khi dùng cùng với clozapin.

Lithi có thể làm tăng khả năng xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính khi dùng cùng với clozapin. Các thuốc ức chế CYP450 (cafein, cimetidin, erythromycin, quinidin, một số thuốc chống trầm cảm như fluvoxamin, paroxetin, fluoxetin, sertralín, các dẫn chất phenothiazin, các thuốc chống loạn nhịp nhóm IC như propafenon, flecainid, encainid, ciprofloxacin, ritonavir, thuốc tránh thai) làm tăng nồng độ trong máu do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của clozapin.

Làm giảm tác dụng của clozapin: Các thuốc gây cảm ứng CYP450 (phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol, nicotin) làm giảm nồng độ trong máu do đó có thể làm giảm tác dụng của clozapin.

Làm tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Clozapin làm tăng tác dụng (táo bón, khô miệng, bí tiểu, an thần, rối loạn thị giác) của các thuốc kháng cholinergic, làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc chống tăng huyết áp.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp: Quá liều gây tử vong ở người lớn thường ở mức liều trên 2,5 g. Ở trẻ em, quá liều khi dùng 50 - 200 mg cũng đã gây ra các nhiễm độc ở mức độ vừa đến nặng (thay đổi khí sắc, tăng trương lực cơ, triệu chứng ngoại tháp). Triệu chứng: lơ đãng, mất phản xạ, lú lẫn, hoang tưởng, kích động, mê sảng, hôn mê, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, suy hô hấp, hội chứng ngoại tháp, tăng phản xạ, giãn đồng tử, nhìn mờ, viêm phổi, tăng tiết nước bọt, co giật, trụy mạch đã được ghi nhận.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Cho uống than hoạt kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa trong vòng 6 tiếng sau khi quá liều. Theo dõi cân bằng điện giải, hô hấp, điện tâm đồ và cân bằng acid - base. Có thể sử dụng physostigmin nếu có biểu hiện ngộ độc kháng cholinergic nặng. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nếu quá liều. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp clozapin.

Cập nhật lần cuối: 2017.