

CODEIN

Tên chung quốc tế: Codeine.

Mã ATC: R05DA04.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau opioid, thuốc giảm ho, thuốc làm giảm nhu động ruột.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg, 30 mg, 60 mg codein phosphat hoặc codein sulfat.

Sirô: 15 mg/5 ml codein phosphat.

Ông tiêm: 60 mg/ml codein phosphat.

Dung dịch uống: 15 mg/5 ml, 25 mg/5 ml.

Dược lực học

Codein là chất chủ vận opioid tương đối chọn lọc trên thụ thể μ -opioid nhưng có ái lực với thụ thể này yếu hơn nhiều so với morphin. Nhờ vậy, codein có tác dụng giảm đau trung ương như morphin nhưng hiệu lực yếu hơn nhiều. Tác dụng giảm đau của codein chỉ bằng khoảng 1/6 so với tác dụng giảm đau của morphin. Cơ chế giảm đau chính xác của morphin hiện chưa rõ ràng nhưng có thể một phần thông qua việc codein chuyển hóa thành morphin. Codein đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc giảm đau khác (như paracetamol, ibuprofen...) có hiệu quả trong điều trị đau do cảm thụ thần kinh cấp tính.

Codein làm giảm phản xạ ho do tác dụng trực tiếp lên trung tâm gây ho ở hành não. Ngoài ra, codein làm khô dịch tiết đường hô hấp và làm tăng độ nhớt của dịch tiết phế quản. Nhìn chung, tác dụng chống ho của codein yếu hơn so với morphin.

Codein gây ức chế hô hấp bằng cách tác dụng trực tiếp vào trung tâm hô hấp trong thân não. Codein gây co đồng tử, thậm chí trong bóng tối hoàn toàn. Đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim được coi là một dấu hiệu quá liều opioid nhưng không đặc trưng (tổn thương cầu não có nguồn gốc do xuất huyết hoặc thiếu máu cục bộ cũng có thể gây ra các triệu chứng tương tự). Giãn đồng tử nặng thường gặp hơn co đồng tử trong trường hợp giảm oxy máu khi quá liều.

Codein làm giảm bài tiết dịch vị dạ dày, dịch mật và dịch tụy. Codein cũng làm giảm nhu động đường tiêu hóa do làm tăng co trương lực cơ trơn ở hang vị dạ dày và tá tràng. Việc tiêu hóa thức ăn ở ruột non bị chậm lại và co bóp tổng đẩy thức ăn đi cũng giảm. Sóng nhu động tổng đẩy thức ăn trong đại tràng giảm đi trong khi trương lực cơ tăng theo hướng co thắt, dẫn đến hậu quả táo bón. Codein có thể làm tăng đáng kể áp lực trong đường mật do co thắt cơ vòng Oddi. Codein cũng gây co thắt cơ vòng bàng quang.

Codein làm giãn mạch ngoại vi gây hạ huyết áp tư thế đứng và ngất. Codein còn gây giải phóng histamin và góp phần gây ra hạ huyết áp. Tình trạng giải phóng histamin và/hoặc giãn mạch ngoại vi được biểu hiện bởi các triệu chứng như ngứa, đỏ bừng mặt, đỏ mắt và vã mồ hôi.

Dược động học

Hấp thu: Codein hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thuốc phát huy tác dụng sau khi uống khoảng 15 - 30 phút, đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khoảng 1 - 2 giờ và duy trì được tác dụng trong vòng 4 - 6 giờ.

Phân bố: Thể tích phân bố của codein là khoảng 3 - 6 lít/kg, cho thấy thuốc phân bố nhiều vào mô. Codein ít liên kết với protein huyết tương (khoảng 7 - 25%). Codein được bài tiết vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Codein được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Trong đó, 70 - 80% liều dùng của codein được chuyển hóa thông qua con đường liên hợp với acid glucuronic tạo thành codein-6-glucuronid (C6G) nhờ hai enzym chính là UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 và 2B4. Codein cũng được chuyển hóa qua con đường khử methyl tại vị trí O- trong phân tử tạo thành morphin (khoảng

5 - 10%) và khử methyl tại vị trí N- trong phân tử tạo thành norcodein (khoảng 10%). Cytocrom P450 2D6 và P450 3A4 lần lượt là hai enzym chính tham gia vào quá trình biến đổi codein thành morphin và norcodein tương ứng. Morphine và norcodein, sau đó, tiếp tục được chuyển hóa thông qua liên hợp với acid glucuronic. Sản phẩm liên hợp với acid glucuronic của morphin gồm morphin-3-glucuronid (M3G) và morphin-6-glucuronid (M6G). Trong số các sản phẩm chuyển hóa của codein, chỉ có morphin và M6G có tác dụng giảm đau trên người. Norcodein và M3G không có tác dụng giảm đau. Ngoài ra, chưa rõ về tác dụng giảm đau của C6G.

Sự chuyển hóa codein bị ảnh hưởng bởi hiện tượng đa hình của gen CYP2D6. Trong đó, những người thiếu alen chức năng của gen CYP2D6 thuộc nhóm chuyển hóa thuốc chậm, những người mang 1 hoặc 2 alen chức năng thuộc nhóm chuyển hóa thuốc nhanh và những người mang gen lặp lại hoặc gen khuếch đại thuộc nhóm chuyển hóa thuốc siêu nhanh. Sự khác biệt về chuyển hóa thuốc do ảnh hưởng của gen dẫn đến đáp ứng với thuốc của mỗi cá thể khác nhau hoặc tiềm tàng nguy cơ xảy ra các ADR. Những người mang gen chuyển hóa thuốc chậm có thể không đạt được hiệu quả giảm đau khi sử dụng codein. Ngược lại, những người chuyển hóa codein siêu nhanh lại có nồng độ morphin trong máu cao hơn so với dự kiến và có thể gặp phải các ADR của thuốc.

Thải trừ: Khoảng 90% liều thuốc codein đã sử dụng được bài tiết vào nước tiểu, trong đó khoảng 10% dưới dạng codein không biến đổi. Chỉ có một lượng rất nhỏ codein và chất chuyển hóa được tìm thấy trong phân. Nửa đời thải trừ của codein và các chất chuyển hóa khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Codein được sử dụng cho trẻ em trên 12 tuổi và người lớn trong các trường hợp sau:

Giảm đau cấp tính ở mức độ trung bình khi các thuốc giảm đau khác như paracetamol hay ibuprofen (đơn độc) không có hiệu quả. Điều trị triệu chứng ho khan.

Điều trị tiêu chảy cấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với codein hoặc các thuốc giảm đau opioid khác

Trẻ em dưới 12 tuổi.

Trẻ em dưới 18 tuổi vừa thực hiện thủ thuật cắt amidan và/hoặc nạo V.A để điều trị hội chứng ngừng thở khi ngủ liên quan đến tắc nghẽn đường thở.

Người được xác định mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2D6 thuộc loại siêu nhanh.

Phụ nữ cho con bú.

Bệnh nhân suy hô hấp cấp, bệnh tắc nghẽn đường thở, có cơn hen cấp tính hoặc hen phế quản nặng.

Bệnh nhân tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương vùng đầu.

Bệnh nhân hôn mê.

Bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán liệt ruột.

Bệnh nhân tiêu chảy cấp do viêm loét đại tràng, tiêu chảy liên quan đến sử dụng kháng sinh hoặc tiêu chảy do ngộ độc.

Bệnh nhân đang sử dụng hoặc mới sử dụng trong vòng 14 ngày gần đây các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO).

Bệnh gan hoặc suy gan nặng, nghiện rượu cấp.

Thận trọng

Codein được chuyển hóa thành morphin qua enzym CYP2D6 tại gan. Do đó, nếu thiếu hụt một phần hoặc toàn bộ enzym này, bệnh nhân sẽ không đạt được hiệu quả điều trị phù hợp. Ước tính có đến 7% dân số da trắng có thể thiếu hụt enzym này. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân mang gen chuyển hóa cực nhanh, sẽ tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại do ngộ độc opioid ngay cả ở liều

kê đơn thường dùng. Những bệnh nhân này có khả năng chuyển hóa codein thành morphin nhanh hơn, dẫn đến nồng độ morphin trong huyết thanh cao hơn so với dự kiến. Các triệu chứng thường gặp của ngộ độc opioid bao gồm rối loạn ý thức, buồn ngủ, thờ ơ, co đồng tử, buồn nôn, nôn, táo bón và chán ăn. Trong các trường hợp nghiêm trọng, có thể xuất hiện các triệu chứng của suy giảm tuần hoàn và hô hấp, có thể đe dọa tính mạng và rất hiếm khi gây tử vong. Tỷ lệ ước tính người mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2D6 siêu nhanh trên quần thể người Châu Á khoảng từ 1,2 - 2% dân số.

Codein không được khuyến cáo sử dụng ở những trẻ em có suy giảm chức năng hô hấp, bao gồm rối loạn thần kinh - cơ, bệnh lý nặng về tim hoặc hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên và phổi, đa chấn thương hay vừa trải qua phẫu thuật lớn. Các yếu tố này làm trầm trọng hơn các triệu chứng của ngộ độc morphin.

Đã có báo cáo trong y văn được công bố rằng việc sử dụng codein cho trẻ em sau cắt amidan và/hoặc nạo V.A để điều trị hội chứng ngừng thở lúc ngủ do tắc nghẽn có thể gây ra các phản ứng có hại hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng, thậm chí tử vong. Các bệnh nhân nhi này đều sử dụng codein trong mức liều quy định, tuy nhiên có bằng chứng cho thấy những trẻ này mang gen chuyển hóa codein sang morphin bình thường hoặc siêu nhanh.

Tương tự như các opioid khác, sử dụng codein có nguy cơ nghiện thuốc, lạm dụng và dùng sai thuốc. Nghiện thuốc có thể xảy ra ngay ở liều khuyến cáo và trong trường hợp lạm dụng hoặc dùng sai thuốc. Các nguy cơ trên tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử bản thân hoặc gia đình nghiện hoặc lạm dụng dược chất hoặc rượu hoặc ở những bệnh nhân có rối loạn tâm thần. Để giảm thiểu nguy cơ nghiện thuốc, lạm dụng và dùng sai thuốc, cần kê đơn thuốc này với số lượng thuốc nhỏ nhất phù hợp với tình trạng của bệnh nhân. Suy hô hấp nghiêm trọng, đe dọa tính mạng, thậm chí gây tử vong đã được ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng opioid, kể cả trong trường hợp tuân thủ theo đúng khuyến cáo. Suy hô hấp nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời có thể dẫn đến ngừng hô hấp và tử vong. Tăng CO₂ máu liên quan đến ức chế hô hấp do opioid có thể làm nặng thêm tác dụng an thần của các thuốc này. Mặc dù suy hô hấp có thể xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào trong quá trình sử dụng codein, nguy cơ cao nhất khi bắt đầu dùng thuốc hoặc sau khi tăng liều thuốc. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện kịp thời các dấu hiệu suy hô hấp, đặc biệt trong vòng 24 - 72 giờ đầu sau khi bắt đầu dùng thuốc hoặc tăng liều thuốc. Trong một số trường hợp, việc tính toán quá liều codein sử dụng cho bệnh nhân chuyển đổi từ opioid khác sang sử dụng codein có thể dẫn tới tử vong do quá liều ngay khi sử dụng liều đầu tiên. Ngoài ra, việc vô ý sử dụng thuốc, kể cả trường hợp chỉ dùng một liều, đặc biệt trên trẻ em, cũng có thể dẫn đến suy hô hấp và tử vong do quá liều.

Nguy cơ giảm kích thích trung tâm hô hấp dẫn đến ức chế hô hấp tăng lên khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân có bệnh tắc nghẽn đường thở mạn tính nặng hoặc tâm phế mạn và bệnh nhân có dự trữ hô hấp giảm đáp kễ, giảm oxy huyết, tăng CO₂ huyết hoặc sẵn có rối loạn hô hấp. Ức chế hô hấp đe dọa tính mạng cũng thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân cao tuổi, suy kiệt hoặc suy nhược do được động học hoặc độ thanh thải của thuốc bị giảm so với người trẻ. Theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân này, đặc biệt là khi bắt đầu dùng thuốc và hiệu chỉnh liều thuốc và trong trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc khác cũng gây ức chế hô hấp. Nên cân nhắc dùng các thuốc giảm đau khác không phải opioid, trong trường hợp cần dùng, cân nhắc giảm liều codein.

Ở những bệnh nhân đang có tăng áp lực nội sọ hoặc u não, codein làm giảm kích thích trung tâm hô hấp, gây ứ trệ CO₂ làm nặng thêm tăng áp lực nội sọ. Opioid cũng có thể làm mờ diễn tiến lâm sàng ở

bệnh nhân có tổn thương vùng đầu, vì vậy, tránh sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân suy giảm ý thức hoặc hôn mê.

Sử dụng opioid thường xuyên trong thời gian dài có thể lệ thuộc thuốc cả về thể chất lẫn tinh thần, với các biểu hiện bồn chồn, đứng ngồi không yên khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, codein ít gây hưng cảm và an thần hơn so với morphin và có thể là thuốc thay thế phù hợp trong trường hợp bệnh nhân nghiện morphin. Các triệu chứng cai thuốc codein thường chậm hơn và nhẹ hơn so với morphin. Ở bệnh nhân lệ thuộc thuốc, khi ngừng thuốc, cần giảm liều từ từ và không ngừng thuốc đột ngột để tránh hội chứng cai thuốc.

Sử dụng codein làm tăng nguy cơ xuất hiện động kinh hoặc tăng tần suất động kinh ở những bệnh nhân đang có bệnh lý này. Theo dõi bệnh nhân động kinh trong quá trình sử dụng thuốc do khả năng kiểm soát động kinh có thể giảm đi.

Codein cũng có thể gây hội chứng serotonin ở mức độ nghiêm trọng, gây đe dọa tính mạng, đặc biệt trong trường hợp sử dụng đồng thời codein với các thuốc tác động lên hệ serotonergic.

Codein có thể gây ảnh hưởng lên tâm thần và thể chất, làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc ở người dùng thuốc. Do đó, khuyến cáo người dùng thuốc không nên lái xe hoặc vận hành máy móc trừ khi bệnh nhân dung nạp với tác dụng của thuốc và biết rõ đáp ứng của cơ thể với thuốc.

Codein có thể gây hạ huyết áp nặng, bao gồm cả hạ huyết áp tư thế đứng và ngất. Nguy cơ này tăng lên ở những bệnh nhân khó duy trì huyết áp do giảm thể tích tuần hoàn hoặc sử dụng đồng thời với một số thuốc ức chế TKTW (như phenothiazin hoặc các thuốc gây mê toàn thân). Theo dõi các dấu hiệu hạ huyết áp sau khi hiệu chỉnh liều thuốc. Ở những bệnh nhân có sóc tuần hoàn, codein có thể gây giãn mạch, làm giảm thêm cung lượng tim và huyết áp. Vì vậy, tránh dùng codein ở những bệnh nhân này.

Tương tự các opioid khác, codein gây co thắt cơ vòng Oddi và có thể làm tăng amylase huyết. Cần theo dõi bệnh nhân có bệnh lý đường mật hoặc viêm tụy khi sử dụng thuốc này do các triệu chứng có thể nặng thêm. Codein cũng làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa nên cần thận trọng ở bệnh nhân vừa được phẫu thuật đường tiêu hóa. Trong trường hợp viêm đường ruột nặng, việc sử dụng opioid làm tăng nguy cơ phình đại tràng nhiễm độc, đặc biệt khi dùng nhiều liều.

Sử dụng opioid có thể gây ứ tiểu nên cần thận trọng ở những bệnh nhân có tắc nghẽn hoặc phì đại tuyến tiền liệt, hẹp niệu đạo hoặc ở những bệnh nhân vừa phẫu thuật đường niệu. Opioid và các chất chuyển hóa đều thải trừ chủ yếu qua thận do đó tăng nguy cơ xuất hiện tác dụng bất lợi ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Tránh dùng opioid trên bệnh nhân cao tuổi có tiền sử ngã hoặc gãy xương (trừ trường hợp dùng thuốc để giảm đau do mới thay khớp hoặc gãy xương) do việc sử dụng đồng thời với thuốc làm tăng nguy cơ mất điều hòa, rối loạn tâm thần vận động, ngất và ngã. Trong trường hợp cần thiết phải dùng thuốc, cần giảm thiểu việc sử dụng các thuốc tác động trên TKTW khác có khả năng làm tăng nguy cơ ngã và gãy xương, đồng thời áp dụng các biện pháp để giảm thiểu nguy cơ ngã trên bệnh nhân.

Việc sử dụng kéo dài thuốc giảm đau opioid có thể gây giảm nồng độ hormone sinh dục, dẫn đến giảm ham muốn tình dục, bất lực hoặc vô sinh. Do đó, cần làm các xét nghiệm để đánh giá.

Một số ca suy thượng thận đã được báo cáo khi sử dụng opioid và thường gặp hơn ở những bệnh nhân sử dụng opioid trên 1 tháng. Các biểu hiện suy thượng thận thường không đặc trưng, bao gồm: buồn nôn, nôn, yếu mệt, chóng mặt và hạ huyết áp. Trong trường hợp nghi ngờ suy thượng thận, cần tiến hành các test chẩn đoán sớm nhất có thể. Nếu đã chẩn đoán xác định suy thượng thận, cần ngừng sử dụng opioid và điều trị thay thế bằng corticosteroid cho

đến khi tuyền thượng thận hồi phục.

Thời kỳ mang thai

Chỉ sử dụng codein trong thai kỳ nếu lợi ích của thuốc vượt trội so với nguy cơ trên người mẹ và thai nhi. Tránh dùng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ do việc sử dụng codein trong giai đoạn này đã được chỉ ra có thể gây bất thường về chức năng tim và hô hấp của thai nhi. Việc sử dụng codein thường xuyên trong thai kỳ có thể khiến thai nhi lệ thuộc thuốc và dẫn đến hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh. Khác với hội chứng cai thuốc ở người lớn, hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh có thể gây đe dọa tính mạng nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời. Do đó, cần thông báo cho phụ nữ mang thai sử dụng opioid về nguy cơ hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh và cần đảm bảo sẵn sàng các phương tiện xử trí. Codein sử dụng vào thời điểm sinh có thể gây suy hô hấp trên trẻ sơ sinh. Các thuốc giảm đau opioid có thể gây liệt dạ dày tại thời điểm sinh, làm tăng nguy cơ viêm phổi hít phải ở người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định codein cho phụ nữ cho con bú. Ở liều điều trị thông thường, codein và chất chuyển hóa có hoạt tính có thể có mặt trong sữa mẹ ở liều rất thấp và dường như không gây ảnh hưởng bất lợi đến trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân mang gen chuyển hóa thuốc qua CYP2D6 siêu nhanh, morphin (chất chuyển hóa có hoạt tính của codein) có thể có trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn. Từ đó, có thể gây ngộ độc opioid ở trẻ sơ sinh, dẫn đến tử vong mặc dù những trường hợp này hiếm gặp.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa xác định được tần suất

Tim mạch: nhịp tim chậm, ngừng tim, ức chế tuần hoàn, đỏ bừng mặt, tăng hoặc hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, sốc, ngất.

TKTW: ác mộng, kích động, lo âu, run, mất điều hòa vận động, trầm cảm, lơ mơ, hưng cảm, chóng mặt, choáng váng, mệt mỏi, ảo giác, đau đầu, buồn ngủ, tăng áp lực nội sọ, mê sảng, căng thẳng, an thần, run rẩy.

Da: ngứa, phát ban, mày đay.

Tiêu hóa: đau/co thắt bụng, chán ăn, co thắt đường mật, táo bón, tiêu chảy, buồn nôn, viêm tụy, rối loạn vị giác, nôn, khô miệng.

Tiết niệu - sinh dục: tiểu rất, bí tiểu.

Cơ - xương - khớp: dị cảm, cứng cơ, run, yếu cơ.

Mắt: mờ mắt, nhìn đôi, co đồng tử, rối loạn thị giác, rung giật nhãn cầu.

Hô hấp: co thắt phế quản, khó thở, co thắt thanh quản, ngừng hô hấp, ức chế hô hấp.

Toàn thân: phản ứng dị ứng, vã mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để xử trí suy hô hấp, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, thực hiện các biện pháp hỗ trợ, sử dụng thuốc đối kháng opioid (như naloxon) tùy thuộc tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Hạ huyết áp cũng thường được phục hồi bằng cách sử dụng naloxon. Ngoài ra, có thể truyền liều tải nước muối sinh lý nếu bệnh nhân dung nạp tải dịch, sau đó có thể sử dụng các thuốc vận mạch adrenergic để tăng huyết áp động mạch của bệnh nhân. Trong trường hợp xảy ra co giật do thiếu oxy não, bệnh nhân cần được cung cấp đủ lượng oxygen cần thiết và sử dụng các thuốc benzodiazepin, propofol hoặc barbiturat theo đường tĩnh mạch nếu vẫn còn tình trạng co giật.

Liều lượng và cách dùng

Codein phosphat thường dùng theo đường uống để điều trị ho hoặc phối hợp với các thuốc giảm đau không opioid khác, như aspirin, ibuprofen hoặc paracetamol để giảm đau nhẹ đến trung bình. Codein phosphat cũng có thể được sử dụng qua đường tiêm bắp với liều tương tự khi sử dụng đường uống để giảm đau.

Giảm đau nhẹ đến trung bình

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 30 - 60 mg mỗi 6 giờ. Trong trường hợp cần thiết, có thể tăng lên đến tối đa 240 mg/ngày. Ở trẻ em, liều dùng tính theo khối lượng cơ thể là 0,5 - 1 mg/kg.

Codein nên được sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Ở liều dùng này, codein không nên dùng quá 4 lần/ngày và khoảng cách giữa các lần đưa thuốc không ngắn hơn 6 giờ. Khoảng thời gian điều trị giảm đau nên giới hạn dưới 3 ngày và trong trường hợp không đạt được hiệu quả giảm đau, cần đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Codein không được khuyến cáo để điều trị giảm đau do nguy cơ ngộ độc opioid bởi các thay đổi không thể dự đoán trước trong quá trình chuyển hóa codein thành morphin.

Điều trị ho nhẹ đến trung bình

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 15 - 30 mg/lần x 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Chống chỉ định sử dụng codein.

Tiêu chảy cấp

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 30 mg (khoảng từ 15 - 60 mg) x 3 - 4 lần/ngày.

Sử dụng thuốc cho các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Khởi đầu với liều thấp và hiệu chỉnh liều thuốc chậm.

Bệnh nhân suy gan: Khởi đầu điều trị bằng mức liều thấp hoặc thời gian đưa thuốc dài và hiệu chỉnh liều thuốc chậm. Chống chỉ định ở bệnh nhân bệnh gan hoặc suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận:

Tốc độ lọc cầu thận (ml/phút)	Liều dùng
20 - 50	Không cần giảm liều hoặc giãn cách thời gian đưa thuốc
10 - 20	75% liều thường dùng
< 10	50% liều thường dùng

Tương tác thuốc

Thuốc ức chế CYP3A4: Sử dụng đồng thời codein với các thuốc ức chế CYP3A4 (các kháng sinh macrolid, các thuốc chống nấm nhóm azol và các thuốc kháng HIV nhóm ức chế protease) có thể làm tăng nồng độ codein trong huyết thanh, dẫn đến tăng nồng độ morphin được chuyển hóa qua CYP2D6 và có thể gây ức chế hô hấp có khả năng tử vong, đặc biệt khi các thuốc ức chế CYP3A4 này được kết hợp với chế độ liều ổn định của codein. Trong trường hợp này, nếu cần thiết sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4, cần nhắc giảm liều codein cho đến khi duy trì được tác dụng điều trị ổn định. Theo dõi tác dụng ức chế hô hấp và an thần với tần suất thường xuyên hơn.

Thuốc cảm ứng CYP3A4: Sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 (rifampicin, carbamazepin, phenytoin) có thể làm giảm nồng độ codein trong huyết thanh, dẫn đến giảm nồng độ morphin được chuyển hóa qua CYP2D6 và do đó, giảm hiệu quả điều trị hoặc làm khởi phát hội chứng cai thuốc ở những bệnh nhân lệ thuộc thuốc. Sau khi ngừng sử dụng các thuốc cảm ứng CYP3A4, tác dụng cảm ứng này giảm đi, nồng độ codein trong huyết thanh lại tăng lên làm tăng nồng độ morphin trong huyết thanh, dẫn đến tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi, có thể gây ức chế hô hấp nghiêm trọng. Trong trường hợp này, nếu bắt buộc sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4, theo dõi việc giảm hiệu quả điều trị và các dấu hiệu cai thuốc, cần nhắc tăng liều codein khi cần thiết. Sau khi ngừng các thuốc CYP3A4, cần nhắc giảm liều codein và theo dõi các dấu hiệu ức chế hô hấp và an thần với tần suất thường xuyên hơn.

Thuốc ức chế CYP2D6: Codein được chuyển hóa qua CYP2D6

(paroxetin, fluoxetin, bupropion, quinidin) để tạo thành morphin. Việc sử dụng đồng thời codein và các thuốc ức chế CYP2D6 có thể làm tăng nồng độ codein nhưng có thể làm giảm nồng độ của morphin, dẫn đến giảm hiệu quả giảm đau hoặc làm xuất hiện các triệu chứng cai thuốc, đặc biệt khi các thuốc ức chế CYP2D6 này được kết hợp với chế độ liều ổn định của codein. Sau khi ngừng các thuốc CYP2D6, tác dụng ức chế giảm đi, nồng độ codein trong huyết thanh lại tăng lên làm tăng nồng độ morphin trong huyết thanh, dẫn đến tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi, có thể gây ức chế hô hấp nghiêm trọng. Trong trường hợp này, nếu cần thiết sử dụng các thuốc ức chế CYP2D6 hoặc các thuốc ức chế CYP2D6 được ngừng sau khi phối hợp, cần hiệu chỉnh liều của codein và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân với tần suất thường xuyên hơn. Nếu việc phối hợp các thuốc này là bắt buộc, theo dõi bệnh nhân về việc giảm hiệu quả điều trị và các dấu hiệu cai thuốc, cần nhắc tăng liều codein khi cần thiết. Sau khi ngừng các thuốc CYP2D6, cần nhắc giảm liều codein và theo dõi các dấu hiệu ức chế hô hấp và an thần.

Benzodiazepin và các thuốc ức chế TKTW khác:

Do tác dụng hiệp đồng cộng, việc sử dụng đồng thời các benzodiazepin và các thuốc ức chế TKTW khác, bao gồm cả rượu, có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, ức chế hô hấp, an thần sâu, hôn mê và tử vong. Trong trường hợp này, chỉ bắt buộc phối hợp codein với benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế TKTW khác khi không có biện pháp điều trị thay thế. Giới hạn liều đến mức thấp nhất và thời gian sử dụng ngắn nhất có thể. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu suy hô hấp và an thần.

Thuốc tác động lên hệ serotonergic: Sử dụng đồng thời các opioid với các thuốc tác động lên hệ serotonergic (các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các triptan, các thuốc đối kháng 5-HT₃), các thuốc có ảnh hưởng lên hệ dẫn truyền serotonin như mirtazapin, trazodon tramadol, các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO) gồm cả các thuốc điều trị rối loạn tâm thần lẫn các thuốc khác như linezolid hay xanh methylen (dùng đường tĩnh mạch) làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin. Nếu bắt buộc phối hợp codein với các thuốc này, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt khi bắt đầu sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều. Ngừng sử dụng codein trong trường hợp nghi ngờ hội chứng serotonin.

Thuốc ức chế MAO: Các thuốc ức chế MAO tương tác với opioid dẫn đến các biểu hiện của hội chứng serotonin hoặc độc tính của opioid như ức chế hô hấp hoặc hôn mê. Trong trường hợp này, chống chỉ định sử dụng codein ở bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế MAO hoặc trong 14 ngày sau khi dừng thuốc này. Nếu cần thiết sử dụng ngay opioid, cần sử dụng liều nhỏ một opioid khác để thử nghiệm (như oxycodin, hydrocodon hoặc buprenorphin) để điều trị đau, đồng thời, theo dõi chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân, các dấu hiệu và triệu chứng trên TKTW và hô hấp.

Thuốc vừa có tác dụng đối kháng, vừa có tác dụng chủ vận receptor opioid (butorphanol, nalbuphin, pentazodin) hoặc đối kháng toàn bộ (buprenorphin): Sử dụng codein với đồng thời các thuốc này có thể làm giảm tác dụng giảm đau và/hoặc dẫn đến hội chứng cai thuốc. Vì vậy, tránh sử dụng đồng thời.

Thuốc giãn cơ: Codein có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh - cơ của các thuốc giãn cơ và làm nặng thêm mức độ ức chế hô hấp. Vì vậy, cần theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu ức chế hô hấp có thể nặng hơn khi phối hợp các thuốc này và giảm liều của codein và/hoặc thuốc giãn cơ khi cần thiết.

Thuốc lợi tiểu: Các opioid có thể làm giảm hiệu quả của thuốc lợi tiểu do làm giải phóng các hormon chống bài niệu. Theo dõi các

dấu hiệu tiểu ít và/hoặc ảnh hưởng lên huyết áp ở bệnh nhân và tăng liều của thuốc lợi tiểu khi cần thiết.

Thuốc kháng cholinergic: Việc sử dụng đồng thời các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng nguy cơ ứ tiểu và/hoặc táo bón nặng, có thể dẫn đến liệt ruột. Theo dõi các dấu hiệu ứ tiểu hoặc giảm nhu động ruột khi codein được sử dụng đồng thời với các thuốc kháng cholinergic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy hô hấp (giảm nhịp thở, nhịp thở Cheyne-Stokes, da xanh tím). Lơ mơ dẫn đến trạng thái đờ đẫn hoặc hôn mê, mềm cơ, da lạnh và ẩm, đôi khi mạch chậm và hạ huyết áp. Suy hô hấp cũng có thể gây ra co giật. Đồng tử co nhỏ như đầu đinh ghim. Ngoài ra, cũng thường gặp các dấu hiệu nôn và buồn nôn. Trong trường hợp nặng, có thể ngừng thở, trụy mạch, ngừng tim và có thể tử vong. Liều gây tử vong của codein ở người lớn thường từ 7 - 14 mg/kg cân nặng. Ở trẻ em, dùng liều trên 1 mg/kg cân nặng codein đã có thể xuất hiện các triệu chứng ngộ độc codein và liều trên 5 mg/kg cân nặng codein có thể gây ngừng hô hấp.

Xử trí:

Điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ bằng cách cung cấp dưỡng khí, hô hấp hỗ trợ có kiểm soát và duy trì các chức năng sinh tồn đến khi ổn định. Cần nhắc sử dụng than hoạt ở bệnh nhân người lớn sau khi dùng trên 350 mg hoặc trẻ em trên 5 mg/kg cân nặng codein trong vòng 1 giờ mà chưa có các dấu hiệu hoặc triệu chứng ngộ độc. Than hoạt thường không được sử dụng khi bệnh nhân có dấu hiệu ngộ độc nghiêm trọng do nguy cơ hít phải. Thăm tách máu và lọc máu hấp phụ bằng than hoạt không có giá trị trong xử trí ngộ độc do thuốc có thể tích phân bố lớn.

Trong trường hợp bệnh nhân hôn mê hoặc có ức chế hô hấp, cần sử dụng naloxon. Naloxon thường được sử dụng qua đường tĩnh mạch nhưng cũng có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, đôi khi qua ống nội khí quản. Liều thường dùng của naloxon là 0,4 - 2 mg đường tĩnh mạch. Ở những bệnh nhân nghi ngờ lệ thuộc liều lớn opioid, có thể dùng mức liều 0,2 mg đường tĩnh mạch và hiệu chỉnh liều phù hợp để đảo ngược tình trạng ức chế hô hấp và tránh gây tình trạng cai thuốc cấp tính. Naloxon nửa đời thải trừ ngắn, do đó, cần sử dụng liều lớn và lặp lại liều nếu bệnh nhân ngộ độc nặng. Liều dùng có thể lặp lại sau mỗi 2 - 3 phút, đến tối đa 20 mg. Naloxon cũng có thể gây phản ứng cai thuốc ở bệnh nhân lệ thuộc opioid nhưng thường không đe dọa tính mạng. Bệnh nhân cần được giám sát sau 4 - 6 giờ sau liều naloxon cuối cùng để dự phòng tái phát ức chế TKTW hoặc tổn thương phổi cấp tính.

Cập nhật lần cuối: 2017.

COLCHICIN

Tên chung quốc tế: Colchicine.

Mã ATC: M04AC01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị bệnh gút.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5 mg, 0,6 mg, 1 mg.

Dạng kết hợp: Colchicin 0,5 mg và probenecid 0,5 mg.

Được lực học

Colchicin có tác dụng giảm sưng đau khớp trong cơn gút cấp (đợt cấp của viêm khớp do gút). Colchicin nên được bắt đầu sử dụng ngay khi có những dấu hiệu đầu tiên của cơn gút cấp. Colchicin cũng có tác dụng dự phòng tái phát cơn gút cấp. Thuốc có tác dụng chống viêm yếu, không có tác dụng giảm đau. Thuốc không có tác dụng lên nồng độ acid uric trong huyết thanh, bài tiết acid uric qua