

Đưa vào mạch hoặc đưa vào cơ quan.

Chụp hệ tiết niệu qua đường tĩnh mạch: Trung bình truyền 1 lọ 250 ml kéo dài 4 - 6 phút.

Chụp bàng quang: Liều dùng tùy thuộc thể tích bàng quang.

Tương tác thuốc

Metformin: Đã có báo cáo những trường hợp tử vong do nhiễm toan acid lactic khi dùng thuốc cản quang có chứa iod ở người bệnh dùng metformin có nồng độ creatinin huyết thanh cao. Nếu chức năng thận bình thường thì ngừng metformin ngay khi dùng thuốc cản quang trong ít nhất 48 giờ hoặc cho tới khi chức năng thận bình thường; nếu chức năng thận không bình thường thì chống chỉ định dùng metformin. Trong trường hợp cấp cứu, nếu bắt buộc phải dùng thuốc cản quang, cần ngừng metformin, tiếp nước, theo dõi chức năng thận và tìm các dấu hiệu nhiễm toan acid lactic.

Thuốc lợi tiểu: Do nguy cơ mất nước bởi thuốc lợi tiểu, cần bù nước - điện giải trước khi dùng thuốc cản quang để giảm nguy cơ suy thận cấp, nhất là khi dùng liều cao thuốc cản quang chứa iod.

Đồng vị phóng xạ: Thuốc cản quang chứa iod có thể làm rối loạn sự hấp thu iod phóng xạ của tuyến giáp trong vài tuần, dẫn đến kém hấp thu trong xạ hình tuyến giáp và giảm hiệu quả điều trị của iod-131.

Thuốc chẹn beta, thuốc co mạch, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin: Các thuốc này làm giảm hiệu quả của cơ chế bù của tim mạch đối với rối loạn huyết áp. Thầy thuốc phải có thông tin trước khi tiêm thuốc cản quang iod và chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu.

Interleukin 2: Tăng nguy cơ phản ứng với các thuốc cản quang khi mới sử dụng interleukin 2 (đường tĩnh mạch), gây phát ban da, hiếm hơn là hạ huyết áp, thiếu niệu, thậm chí suy thận.

Tương tác khác:

Nồng độ thuốc cản quang có iod cao trong huyết tương và nước tiểu làm nhiều định lượng *in vitro* bilirubin, protein và các chất vô cơ (sắt, đồng, calci, phosphat). Khuyến cáo không nên định lượng nồng độ các chất này trong 24 giờ sau khi dùng thuốc cản quang.

Tương kỵ

Không có đầy đủ nghiên cứu về tương kỵ nên không trộn diatrizoat với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy hô hấp, suy tuần hoàn và suy thận. Thường xảy ra khi dùng liều cao.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ để duy trì chức năng sống và cân bằng nước - điện giải. Theo dõi chức năng thận trong ít nhất 3 ngày. Có thể tiến hành chạy thận nhân tạo, nếu cần.

Cập nhật lần cuối: 2018.

DIAZEPAM

Tên chung quốc tế: Diazepam.

Mã ATC: N05BA01.

Loại thuốc: Dẫn chất benzodiazepin. An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2 mg, 5 mg, 10 mg.

Viên nang: 2 mg, 5 mg, 10 mg.

Dung dịch uống 5 mg/5 ml; dung dịch uống đậm đặc 5 mg/ml.

Dung dịch để tiêm 5 mg/ml (ống 2 ml); nhũ dịch để tiêm 5 mg/ml (ống 2 ml).

Dung dịch thụt trực tràng: 2,5 mg/1,25 ml; 5 mg/2,5 ml; 10 mg/2,5 ml.

Typ thụt trực tràng: 2 mg/ml (5 mg); 4 mg/ml (10 mg).

Gel trực tràng: 5 mg/ml (2,5 mg, 10 mg, 20 mg).

Được lực học

Diazepam là thuốc hướng thần nhóm benzodiazepin tác dụng kéo dài. Diazepam có tác dụng an thần làm giảm căng thẳng, kích động, lo âu và gây ngủ. Ngoài ra, diazepam còn làm giãn cơ, chống co giật. Thuốc được dùng trong thời gian ngắn làm thuốc an thần, tiền mê, chống co giật (đặc biệt trạng thái động kinh và co giật do sốt cao), chống co cơ và làm giảm hội chứng cai rượu.

Cơ chế: Diazepam gắn với các thụ thể benzodiazepin ở hệ TKTW và các cơ quan ngoại vi đặc biệt. Thụ thể benzodiazepin trên hệ TKTW có liên quan chặt chẽ với thụ thể của acid gama aminobutyric (GABA) - một chất dẫn truyền thần kinh chủ yếu gây ức chế ở não. Sau khi gắn với thụ thể benzodiazepin, diazepam làm tăng khả năng gắn GABA vào receptor GABA, gây tăng cường tác dụng ức chế TKTW.

Được động học

Diazepam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (> 90%), hấp thu chậm và giảm khi uống cùng bữa ăn có mỡ ở mức trung bình. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống 30 - 90 phút. Tiêm bắp, sự hấp thu của diazepam có thể chậm và thất thường tùy theo vị trí tiêm. Nếu tiêm vào cơ delta, thuốc thường được hấp thu nhanh và hoàn toàn, nồng độ đỉnh trong huyết tương khi tiêm bắp thấp hơn so với uống. Diazepam hấp thu nhanh khi dùng dạng dung dịch trực tràng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 10 - 30 phút.

Diazepam gắn mạnh vào protein huyết tương (95 - 98%). Thể tích phân bố trung bình khoảng 1 - 1,2 lít/kg tùy vào tuổi, đường dùng. Diazepam ưa lipid nên vào nhanh dịch não - tủy. Diazepam và chất chuyển hóa chính desmethyl diazepam qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ.

Diazepam chuyển hóa chủ yếu ở gan, thông qua hệ enzym CYP3A4 và 2C19 thành desmethyl diazepam và qua CYP3A4 thành temazepam. Cả 2 chất chuyển hóa trên chuyển hóa thành oxazepam. Temazepam và oxazepam đều có hoạt tính và thải trừ chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid.

Diazepam có nửa đời thải trừ hai pha, pha phân bố ban đầu nhanh và pha thải trừ cuối cùng kéo dài 1 - 2 ngày. Các chất chuyển hóa có hoạt tính là desmethyl diazepam, temazepam và oxazepam, có nửa đời thải trừ tương ứng theo thứ tự 30 - 100 giờ, 10 - 20 giờ và 5 - 15 giờ.

Nửa đời thải trừ huyết tương của diazepam và/hoặc các chất chuyển hóa kéo dài ở trẻ sơ sinh, người cao tuổi và người tổn thương gan, thận. Ở người cao tuổi, thải trừ kéo dài gấp 2 - 4 lần. Ở người bị bệnh gan (xơ gan, viêm gan), thải trừ kéo dài gấp 2 lần. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày trạng thái lo âu, mất ngủ.

Trong trường hợp trầm cảm có kèm trạng thái lo âu, mất ngủ, có thể dùng diazepam cùng với các thuốc chống trầm cảm.

Cơ co cứng do não hoặc do thần kinh ngoại biên.

Co giật do sốt cao, trạng thái động kinh, co giật do ngộ độc thuốc. Thuốc hỗ trợ trong hội chứng cai rượu cấp, sáng rượu cấp.

Tiền mê trước khi phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với benzodiazepin.

Bệnh loạn thần mạn, suy hô hấp, suy gan nặng, hội chứng ngừng thở khi ngủ, suy phổi cấp, trạng thái ám ảnh hoặc sợ hãi, nhược cơ không ổn định, tăng vận động, glôcôm góc đóng cấp, glôcôm góc mở không điều trị.

Trẻ em dưới 6 tháng tuổi khi dùng đường uống.

Không sử dụng đơn độc để điều trị trầm cảm (hoặc lo âu kết hợp với trầm cảm) vì có nguy cơ thúc đẩy tự sát ở nhóm người bệnh này. Không tiêm chế phẩm có chứa benzyl alcohol cho trẻ sơ sinh.

Thận trọng

Thận trọng với người rối loạn nhân cách, bệnh phổi mạn tính, tổn thương thực thể não, xơ cứng động mạch, yếu cơ và nhược cơ, tiền sử nghiện rượu, nghiện ma túy, giảm chức năng gan, thận.

Nghiện thuốc ít xảy ra khi sử dụng diazepam trong thời gian ngắn.

Tuy vậy, triệu chứng cai thuốc cũng có thể xảy ra với người bệnh dùng liều điều trị thông thường và trong thời gian ngắn, có thể có di chứng về tâm sinh lý bao gồm cả trầm cảm. Với người bệnh điều trị dài ngày các triệu chứng trên hay xảy ra hơn và cần chú ý.

Sử dụng benzodiazepin (diazepam) khi gây mê bởi các thầy thuốc chuyên khoa gây mê có kinh nghiệm sử dụng nhóm thuốc này, có sẵn phương tiện hỗ trợ thở.

Đặc biệt thận trọng khi dùng đường tĩnh mạch vì nguy cơ cao huyết khối tĩnh mạch (có thể giảm nguy cơ bằng cách sử dụng dạng nhũ dịch). Nên có sẵn máy hỗ trợ hô hấp và tim mạch khi dùng đường tĩnh mạch. Không nên sử dụng thuốc kéo dài và ngừng thuốc đột ngột. Khi dùng đường toàn thân, phải giám sát chặt chẽ người bệnh đến khi trạng thái an thần phục hồi hoàn toàn.

Không kết hợp diazepam với một benzodiazepin khác vì có thể gây chứng quên ở người bệnh.

Nên hạn chế kê đơn benzodiazepin (diazepam) với thuốc giảm đau opioid vì có thể gây ADR nghiêm trọng, bao gồm ức chế mạnh hô hấp, có thể tử vong. Nếu phải kết hợp thì dùng liều thấp nhất có thể và thời gian điều trị ngắn nhất mà vẫn đảm bảo được hiệu quả. Diazepam làm giảm khả năng tập trung lái xe và điều khiển máy móc và tăng tác dụng của rượu, vì vậy cần rất thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Nguy cơ hội chứng cai thuốc với trẻ sơ sinh khi mẹ dùng thuốc trong thai kỳ. Tránh sử dụng thường xuyên và chỉ sử dụng khi có sự cần thiết rõ ràng như kiểm soát cơn động kinh. Liều cao dùng trong cuối thai kỳ hoặc khi đẻ có thể gây hạ thân nhiệt, giảm trương lực, và ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Những phụ nữ có cơn động kinh trong nửa sau của thai kỳ nên được đánh giá sản giật trước khi có bất kỳ thay đổi nào đối với điều trị động kinh. Trạng thái động kinh cần được điều trị theo phác đồ chuẩn.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố vào sữa. Nên tránh dùng diazepam nếu có thể trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phổ biến và phụ thuộc vào liều sử dụng. Người cao tuổi nhạy cảm hơn so với người trẻ.

Thường gặp

Thần kinh: nhầm lẫn (đặc biệt người già), chứng quên, phụ thuộc thuốc, buồn ngủ hoặc trạng thái lảng lảng ngày hôm sau, tăng phản ứng nghịch thường như kích động.

Cơ - xương: mất điều hòa (đặc biệt người già), yếu cơ.

Ít gặp

Toàn thân: chóng mặt, đau đầu (người lớn).

Tim mạch: hạ huyết áp (người lớn).

Thần kinh - cơ: khó tập trung tư tưởng, run.

Tiết niệu - sinh dục: bí tiểu (người lớn), thay đổi ham muốn tình dục (người lớn), nữ hóa tuyến vú.

Chung: không kiểm soát; thay đổi nước bọt; nói lắp (người lớn), rối loạn thị giác.

Hiếm gặp

Toàn thân: chóng mặt (trẻ em), đau đầu (trẻ em), tăng nhạy cảm.

Tim mạch: hạ huyết áp (trẻ em), rối loạn về máu.

Hô hấp: chứng ngưng thở, suy hô hấp.

Da: phản ứng trên da.

Gan: vàng da, tăng enzym gan.

Tiết niệu - sinh dục: thay đổi ham muốn tình dục (trẻ em), bí tiểu (trẻ em).

Chưa xác định được tần suất

Giảm trương lực (chống co thắt), suy hô hấp đáng kể (đặc biệt khi dùng liều cao).

Tiêm tĩnh mạch: đau, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tĩnh mạch (người lớn).

Trẻ em: ảo tưởng, phản kích, ảo giác, dễ bị kích thích, rối loạn tâm thần, bồn chồn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng diazepam kéo dài dẫn đến nghiện thuốc, không nên dùng quá 15 - 20 ngày. Hội chứng cai thuốc (co giật, run, co cứng cơ bụng, nôn, toát mồ hôi) xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột. Các triệu chứng cai thuốc nặng hơn, thường giới hạn ở người dùng thuốc liều quá cao và trong thời gian dài. Thông thường các triệu chứng nhẹ hơn (khó ở, mất ngủ) có thể thấy khi ngừng thuốc đột ngột sau vài tháng dùng liều điều trị. Vì vậy thông thường sau khi điều trị tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.

Để tránh nghiện thuốc, tốt nhất nên dùng ở mức liều thấp nhất có hiệu quả, ngắn ngày nhất và hạn chế chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Diazepam có thể dùng đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch, đường trực tràng.

Nên tiêm tĩnh mạch chậm. Tốc độ tiêm tĩnh mạch không quá 5 mg/phút ở người lớn và trong khoảng 3 - 5 phút ở trẻ em.

Diazepam cũng được truyền tĩnh mạch liên tục, do nguy cơ kết tủa, nên phải chuẩn bị dung dịch trước khi dùng và phải tuân thủ cách pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Khi dùng đường tĩnh mạch, nên đưa thuốc trực tiếp vào tĩnh mạch lớn để tránh huyết khối, không nên đưa qua tĩnh mạch nhỏ như ở cổ tay hoặc mặt lưng bàn tay. Cần thận để tránh đưa thuốc vào nội động mạch hoặc gây thoát mạch. Nên quay lại dùng thuốc đường uống thay thế đường tiêm càng sớm càng tốt.

Dùng đường tĩnh mạch ở trẻ em:

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục diazepam dạng nhũ tương, pha loãng tới nồng độ tối đa 400 microram/ml với dung dịch glucose 5% hoặc 10%; khoảng thời gian tối đa giữa lúc pha và truyền xong là 6 giờ.

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục diazepam dạng dung dịch, pha loãng tới nồng độ tối đa 50 microgam/ml với dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%.

Dùng đường tiêm tĩnh mạch ở người lớn:

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục diazepam dạng dung dịch, pha loãng với nồng độ không quá 10 mg trong 200 ml với dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%.

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục diazepam dạng nhũ tương, pha loãng tới nồng độ tối đa 200 mg trong 500 ml với dung dịch glucose 5% hoặc 10%; khoảng thời gian tối đa giữa lúc pha và truyền xong là 6 giờ.

Dung dịch tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch không pha loãng, trừ khi truyền tĩnh mạch.

Chỉ sử dụng đường tiêm bắp khi đường uống và tiêm tĩnh mạch không thể.

Liều dùng diazepam nên sử dụng liều nhỏ nhất có thể kiểm soát triệu chứng (đặc biệt là ở người cao tuổi, người suy nhược) và

trong thời gian ngắn, thường không quá 4 tuần. Tránh ngừng thuốc đột ngột khi dùng kéo dài mà phải giảm liều dần dần.

Liều khuyến cáo của nhà sản xuất cho tiêm bắp và tĩnh mạch là giống nhau.

Khi diazepam được sử dụng với thuốc giảm đau opiat (như morphin) gây ức chế hô hấp mạnh, liều diazepam nên được giảm ít nhất một phần ba và tăng dần từng lượng nhỏ.

Liều lượng

Người lớn

Lo âu nặng: Uống: 2 mg/lần, 3 lần/ngày, có thể tăng liều tới tối đa 30 mg/ngày. Dung dịch trực tràng: 500 microgam/kg, có thể dùng nhắc lại sau 12 giờ nếu cần.

Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: 2 - 10 mg, nhắc lại sau 3 - 4 giờ nếu cần.

Mất ngủ kèm lo âu: Người lớn uống 5 - 15 mg trước khi đi ngủ, tối đa 30 mg.

Tiền mê: Người lớn: Trước khi làm thủ thuật 1 - 2 giờ, uống 5 - 10 mg (người suy nhược, người già uống 2,5 - 5 mg); hoặc dung dịch trực tràng 500 microgam/kg. Hoặc tiêm tĩnh mạch 100 - 200 microgam/kg hay 10 - 20 mg ngay trước khi làm thủ thuật.

Động kinh các loại: Uống 2 - 60 mg/ngày, chia nhiều lần. Gel trực tràng 200 microgam/kg, có thể dùng nhắc lại sau 4 - 12 giờ nếu cần.

Trạng thái động kinh, co giật do sốt cao, co giật do ngộ độc thuốc: Tiêm tĩnh mạch 10 mg, dùng nhắc lại sau 10 phút nếu cần.

Dùng đường trực tràng: 10 - 20 mg, dùng nhắc lại sau 10 - 15 phút nếu cần.

Co thắt cơ: Uống 2 - 15 mg, chia làm nhiều lần, trường hợp nặng có thể tăng liều như liệt não người lớn có thể dùng tới 60 mg. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 10 mg, dùng nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Kiểm soát phản ứng loạn trương lực cấp do thuốc, tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg, nhắc lại sau tối thiểu 10 phút nếu cần.

Co giật do uốn ván: Tiêm tĩnh mạch 100 - 300 microgam/kg, cứ 1 - 4 giờ tiêm một lần, hoặc truyền tĩnh mạch liên tục hoặc qua ống thông mũi - tá tràng 3 - 10 mg/kg/24 giờ, hoặc dung dịch trực tràng 500 microgam/kg, dùng nhắc lại sau mỗi 12 giờ.

Hội chứng cai rượu: Uống 5 - 20 mg, nhắc lại sau 2 - 4 giờ nếu thấy cần (hoặc ngày đầu 10 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, sau đó giảm xuống 5 mg, 3 - 4 lần/ngày). Trường hợp nặng, dùng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 10 - 20 mg, nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Người già, người suy nhược cơ thể: Trong tất cả các trường hợp, không nên dùng quá một nửa liều người lớn bình thường.

Người suy gan: Đầu tiên với liều thấp hoặc giảm liều. Không dùng trong suy gan nặng.

Người suy thận: Khởi đầu với liều thấp khi suy thận nặng.

Trẻ em

Tiền mê, an dịu trong các thủ thuật: Uống 2 - 10 mg; hoặc đường tĩnh mạch 100 - 200 microgam/kg (thích hợp dạng nhũ tương, thuốc tiêm có chứa benzyl alcohol không dùng cho trẻ sơ sinh); hoặc đường trực tràng (dạng dung dịch trực tràng với trẻ từ 1 tuổi trở lên) 250 - 500 microgam/kg (thường dùng 5 - 10 mg).

Động kinh các loại: Dạng gel trực tràng thích hợp hơn, liều sau đây được dùng nhắc lại sau 4 - 12 giờ nếu cần: 2 - 5 tuổi: 500 microgam/kg; 6 - 11 tuổi: 300 microgam/kg; ≥ 12 tuổi: 200 microgam/kg.

Trạng thái động kinh, co giật do sốt cao, co giật do ngộ độc thuốc: Tiêm tĩnh mạch: 200 - 300 microgam/kg, nhắc lại sau 30 - 60 phút. Cách tính liều khác (nhắc lại sau 10 phút nếu cần): Trẻ sơ sinh - 12 tuổi: 300 - 400 microgam/kg, tối đa 10 mg, nhắc lại sau 10 phút nếu cần; 12 tuổi - 18 tuổi: 10 mg, nhắc lại sau 10 phút nếu cần.

Dùng dung dịch trực tràng: Trẻ ≥ 1 tuổi, liều 500 microgam/kg, nhắc lại sau 12 giờ nếu cần. Cách khác liều được cho như sau (được dùng nhắc lại sau 10 phút nếu cần): Trẻ sơ sinh: 1,25 - 2,5 mg; 1 tháng - 2 tuổi: 5 mg; 2 - 12 tuổi: 5 - 10 mg; 12 - 18 tuổi: 10 - 20 mg.

Co thắt cơ do nhiều nguyên nhân khác nhau:

Uống 2 - 40 mg, chia làm nhiều lần.

Đối với co thắt cơ trong co thắt mạch não hoặc co thắt cơ sau phẫu thuật xương khớp, liều uống 2 lần/ngày được khuyến cáo như sau: Từ 1 - dưới 12 tháng tuổi: 250 microgam/kg/lần; 1 - dưới 5 tuổi: 2,5 mg/lần; 5 - dưới 12 tuổi: 5 mg/lần; 12 - 18 tuổi: 10 mg/lần (tối đa 40 mg/ngày).

Phản ứng loạn trương lực cấp do thuốc đe dọa tính mạng: Tiêm tĩnh mạch, 1 tháng - 11 tuổi: 100 microgam/kg, tiêm nhắc lại nếu cần; 11 - 17 tuổi: 5 - 10 mg, tiêm nhắc lại nếu cần.

Co giật do uốn ván: Trẻ 1 tháng - 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 100 - 300 microgam/kg cứ 1 - 4 giờ; hoặc truyền tĩnh mạch liên tục hoặc cho qua ống thông mũi - tá tràng dạng dung dịch uống thích hợp với liều 3 - 10 mg/kg/24 giờ.

Diazepam cũng được dùng dưới dạng dung dịch trực tràng với liều 500 microgam/kg với trẻ từ 1 tuổi trở lên, nhắc lại sau 12 giờ nếu cần.

Tương tác thuốc

Tránh kết hợp

Tránh phối hợp diazepam với bất kỳ thuốc nào sau đây: azelastin (dùng đường mũi), conivaptan, acid fusidic (đường toàn thân), idelalisib, methadon, olanzapin, orphenadrin, paraldehyd, natri oxybat, thalidomid.

Làm tăng tác dụng

Diazepam làm tăng nồng độ/tác dụng của: rượu (ethyl), alfentanil, azelastin (dùng đường mũi), buprenorphin, clozapin, thuốc ức chế TKTW, hydrocodon, methadon, methotrimeprazin, metyrosin, mirtazapin, orphenadrin, paraldehyd, pramipexol, ropinirol, rotigotin, chất ức chế tái thu nhập serotonin chọn lọc, natri oxybat, suvorexant, thalidomid, zolpidem.

Thuốc có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của diazepam: aprepitant, brimonidin (ngoài da), cannabis, conivaptan, cosyntropin, chất ức chế CYP2C19 (trung bình/mạnh), chất ức chế CYP3A4 (trung bình/mạnh); acid fusidic (dùng đường toàn thân), dasatinib, disulfiram, doxylamin, dronabinol, droperidol, etravirin, fosamprenavir, fosaprepitant, hydroxyzin, idelalisib, ivacaftor, Kava Kava, luliconazol, magnesi sulfat, methotrimeprazin, mifepriston, minocyclin, nabilon, netupitant, olanzapin, osimertinib, palbociclib, perampanel, ritonavir, rufinamid, saquinavir, simeprevir, stiripentol, tapentadol, teduglutid, tetrahydrocannabinol.

Làm giảm tác dụng

Thuốc có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của diazepam: bosentan, các chất gây cảm ứng đến CYP2C19 (mạnh), các chất gây cảm ứng đến CYP3A4 (trung bình/mạnh), dabrafenib, deferasirox, enzalutamid, etravirin, mitotan, osimertinib, siltuximab, có St. John, dẫn chất theophylin, tocilizumab, yohimbin.

Tương tác với thức ăn: Nồng độ diazepam huyết tương có thể giảm khi dùng cùng thức ăn. Nước nho có thể làm tăng nồng độ diazepam huyết tương, nên tránh dùng cùng nước nho. Duy trì bổ sung nước.

Tương kỵ

Không nên trộn hoặc pha loãng diazepam với các dung dịch khác hoặc thuốc khác trong bơm tiêm hoặc trong chai dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy giảm ý thức nhanh chóng, ngủ gà, lú lẫn, hôn mê và giảm phản xạ.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Những bệnh nhân không có triệu chứng sau 4 giờ khả năng không bị nhiễm độc nặng. Có thể uống than hoạt trong vòng 1 giờ sau dùng thuốc. Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp như trong tất cả trường hợp dùng thuốc quá

liều. Rửa dạ dày ngay lập tức. Truyền dịch tĩnh mạch và thông khí đường hô hấp. Có thể chống hạ huyết áp bằng noradrenalin hoặc metaraminol. Thâm phân ít có giá trị. Có thể dùng flumazenil để hủy bỏ một phần hay toàn bộ tác dụng an thần của benzodiazepin.

Cập nhật lần cuối: 2016.

DICLOFENAC

Tên chung quốc tế: Diclofenac.

Mã ATC: M01AB05, M02AA15, S01BC03, D11AX18

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Diclofenac được dùng chủ yếu dưới dạng muối natri. Muối diethylamoni và muối hydroxyethylpyrrolidin được dùng bôi ngoài. Dạng base và muối kali cũng được dùng làm thuốc uống. Liều lượng diclofenac được tính theo diclofenac natri.

Viên bao tan trong ruột: 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Viên giải phóng kéo dài: 75 mg, 100 mg

Ống tiêm: 75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

Thuốc đặt trực tràng: 12,5 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Thuốc nhỏ mắt: 0,01%.

Thuốc gel để xoa ngoài: 10 mg/g.

Miếng dán tác dụng tại chỗ: 140 mg.

Dược lực học

Diclofenac là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid phenylacetic. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt nhanh. Diclofenac là một chất ức chế mạnh hoạt tính của cyclooxygenase, ít nhất là hai isoenzym COX-1 và COX-2 để làm giảm tạo thành prostaglandin, prostacyclin, thromboxan là những chất trung gian của viêm. Ức chế COX-1 gây ra ADR ở niêm mạc dạ dày (ức chế tạo mucin là một chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa) và kết tập tiểu cầu. Tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt chủ yếu do ức chế COX-2.

Diclofenac nồng độ cao gây ức chế tạo các chất chuyển hóa khác của acid arachidonic bao gồm leukotrien và acid 5-hydroxyeicosatetraenoic (5-HETE). Diclofenac có thể ngăn cản di chuyển bạch cầu (bao gồm bạch cầu đa nhân) vào vị trí viêm. Tuy nhiên, ức chế hình thành leukotrien và di chuyển bạch cầu không do diclofenac ức chế trực tiếp lipooxygenase. Diclofenac cũng ức chế bạch cầu đa nhân giải phóng enzym của các thể tiêu bào và có thể ức chế sản xuất superoxid và hóa ứng động của bạch cầu đa nhân.

Thực nghiệm trên chuột cống, dựa trên trọng lượng, hiệu quả chống viêm của diclofenac thấp hơn piroxicam, và gấp khoảng 2,5, 10, 24, 80 hoặc 430 lần hiệu quả của indomethacin, naproxen, phenylbutazon, ibuprofen, hoặc aspirin, theo thứ tự. Thuốc không làm thay đổi tiến trình của bệnh và không ngăn được phá hủy khớp. Nghiên cứu trên người, dựa trọng lượng, tác dụng giảm đau của diclofenac tương tự như codein và gấp khoảng 3 - 8, 8 - 16, và 12 - 18 lần tác dụng của naproxen, ibuprofen, và aspirin, theo thứ tự. Khi dùng kéo dài diclofenac, tác dụng giảm đau không bị giảm. Cơ chế tác dụng hạ sốt nói chung của các thuốc chống viêm không steroid chưa rõ, nhưng có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin ở hệ TKTW (có thể ở hạ đồi). Trên chuột cống, tác dụng hạ sốt của diclofenac liều 0,5 mg/kg tương tự với tác dụng của liều 1, 2, 24, 35, 55, hoặc 185 mg/kg của indomethacin, ibuprofen, phenylbutazon, naproxen hoặc aspirin, theo thứ tự tương ứng.

Prostaglandin có vai trò duy trì tưới máu thận. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin nên có thể gây

viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhú và hội chứng thận hư, đặc biệt ở những người bị bệnh thận hoặc suy tim mạn.

Diclofenac có thể ức chế kết tập tiểu cầu và có thể kéo dài thời gian chảy máu, do ức chế tổng hợp prostaglandin do COX-1.

Dược động học

Hấp thu: Diclofenac natri và kali hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa; vì thuốc chuyển hóa bước đầu mạnh ở gan, nên khoảng 50 - 60% liều diclofenac tới tuần hoàn dưới dạng không đổi. Thuốc cũng hấp thu qua đường hậu môn và qua da.

Thời gian tác dụng chậm khi uống viên giải phóng chậm, nhưng mức độ hấp thu không đổi.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương: Trong vòng 1 giờ (viên diclofenac kali) hoặc 2 - 3 giờ (viên diclofenac natri giải phóng chậm), hoặc 10 - 30 phút (uống dung dịch diclofenac natri), hoặc 1 giờ (đặt trực tràng). Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu của thuốc, nhưng không ảnh hưởng nhiều đến mức độ hấp thu. Thuốc chống acid cũng có thể làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. So với người khỏe mạnh, C_{max} khi uống giảm ở người viêm khớp dạng thấp, nhưng AUC không đổi. C_{max} tăng gấp 4 lần ở người cao tuổi và AUC tăng gấp 2 lần, mặc dù vậy, cũng không có thay đổi thực sự nào về liều dùng liên quan đến tuổi được báo cáo. Không có sự thay đổi về dược động học ở người suy thận.

Phân bố: Sau khi uống, thuốc phân bố vào dịch màng hoạt dịch, đạt nồng độ đỉnh khoảng 60 - 70% nồng độ đỉnh trong huyết tương, tuy nhiên sau 3 - 6 giờ, nồng độ của thuốc và chất chuyển hóa ở dịch màng hoạt dịch cao hơn nhiều nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 1,3 - 1,4 lít/kg. Diclofenac gắn mạnh nhưng thuận - nghịch với protein, chủ yếu là albumin. Ở người bị viêm khớp dạng thấp, diclofenac gắn vào protein trong dịch hoạt dịch thấp hơn so với huyết tương.

Chuyển hóa: Diclofenac và các chất chuyển hóa qua được nhau thai ở chuột nhắt và chuột cống. Khi uống liều 100 mg/ngày, nồng độ thuốc trong sữa mẹ không nhiều, nhưng ít nhất đã có người uống liều 150 mg/ngày, nồng độ diclofenac trong sữa khoảng 100 nanogram/ml.

Thải trừ: Thuốc bài tiết qua nước tiểu và phân. Dưới 1% liều dạng không đổi thải trừ vào nước tiểu. Khoảng 60% liều thải trừ vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của diclofenac không đổi trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ. Thanh thải toàn bộ trong huyết tương khoảng 263 ml/phút.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng lâu dài các loại viêm khớp mạn tính: Viêm đa khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vẩy nến, một số thoái hóa khớp gây đau và tàn tật.

Điều trị triệu chứng ngăn ngừa các đợt cấp viêm cạnh khớp (vai đau cấp, viêm gân, viêm bao hoạt dịch), viêm khớp do gút, đau lưng, đau rễ thần kinh nặng.

Điều trị triệu chứng đau sau phẫu thuật (chỉnh hình, phụ khoa, răng, chấn thương).

Điều trị thống kinh vô căn.

Viêm khớp thiếu niên tự phát.

Điều trị tại chỗ: Viêm sau mổ đục thủy tinh thể, giảm đau tạm thời sau phẫu thuật khúc xạ giác mạc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với diclofenac, aspirin hay thuốc chống viêm không steroid khác (hen, viêm mũi, mày đay sau khi dùng aspirin).

Loét dạ dày tiến triển, chảy máu dạ dày, có tiền sử chảy máu dạ dày do dùng NSAID.

Người bị hen hay co thắt phế quản, chảy máu, bệnh tim mạch, suy