

Probenecid có thể làm nồng độ diclofenac tăng lên gấp đôi nếu được dùng đồng thời. Điều này có thể có tác dụng lâm sàng tốt ở người bị bệnh khớp nhưng lại có thể xảy ra ngộ độc diclofenac, đặc biệt ở những người bị suy giảm chức năng thận. Tác dụng thải acid uric - niệu không bị ảnh hưởng. Nếu cần thì giảm liều diclofenac.

#### Tương kỵ

Diclofenac tương kỵ với atracurium besylat, cisatracurium besylat, methadon hydroclorid, midazolam hydroclorid, morphin hydroclorid, tramadol hydroclorid.

#### Quá liều và xử trí

Liều gây chết ở người chưa biết, có người đã dùng tới 4 g. Ngộ độc cấp diclofenac biểu hiện chủ yếu là các tác dụng phụ nặng lên hơn. Biện pháp chung là phải gây nôn ngay tức khắc hoặc rửa dạ dày, tiếp theo là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sau khi đã gây nôn và rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để giảm hấp thu thuốc ở ống tiêu hóa và ở chu kỳ gan ruột. Thúc đẩy lợi tiểu, kiểm hóa nước tiểu, thăm phân máu có thể không giúp ích để tăng đào thải diclofenac, vì thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương. Nếu gây lợi tiểu thì phải theo dõi chặt chẽ cân bằng nước - điện giải vì có thể xảy ra rối loạn nặng về điện giải và ứ nước.

Cập nhật lần cuối: 2017.

## DIETHYLCARBAMAZIN

**Tên chung quốc tế:** Diethylcarbamazine.

**Mã ATC:** P02CB02.

**Loại thuốc:** Diệt giun sán.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng diethylcarbamazin citrat. 100 mg diethylcarbamazin citrat tương đương 51 mg diethylcarbamazin.

Sirô, dung dịch uống: 10 mg/ml, 24 mg/ml.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

#### Dược lực học

Diethylcarbamazin là dẫn chất tổng hợp của piperazin, có tác dụng chống các loại giun chỉ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Loa loa* dạng trưởng thành và ấu trùng. Thuốc diệt được ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* ở da nhưng không diệt được ấu trùng ở các hạch, cục có chứa giun chỉ trưởng thành (giun cái); thuốc không có tác dụng diệt ấu trùng giun chỉ *Wuchereria bancrofti* trong dịch màng tinh hoàn mặc dù thuốc có thâm nhập vào trong dịch.

Cơ chế tác dụng của diethylcarbamazin đối với các ấu trùng giun chỉ nhạy cảm còn chưa biết rõ. Thuốc rất ít tác dụng *in vitro*, nhưng lại tác dụng rất nhanh *in vivo*. Có thể là do diethylcarbamazin làm rối loạn chuyển hóa acid arachidonic ở các tế bào nội mô của cả hai ấu trùng và vật chủ, dẫn đến co mạch, kết tập tiểu cầu và bạch cầu hạt xung quanh ký sinh trùng có màng đã bị tổn hại. Thuốc ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhưng vẫn chưa xác định được cơ chế.

Đã có bằng chứng là diethylcarbamazin diệt được giun chỉ *Loa loa* trưởng thành và cũng có thể cả *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi* trưởng thành, nhưng tác dụng ít trên giun chỉ trưởng thành *Onchocerca volvulus*. Thuốc cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhưng vẫn chưa xác định được cơ chế.

#### Dược động học

Diethylcarbamazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi

uống một liều đơn và nửa đời trong huyết tương từ 2 - 10 giờ tùy thuộc vào pH nước tiểu. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh. Thải trừ thuốc chủ yếu qua nước tiểu, 5% liều thải trừ qua phân, chất thải trừ chủ yếu là diethylcarbamazin-N-oxyl. Trên 50% liều uống xuất hiện trong nước tiểu có pH acid, dưới dạng không biến đổi, nhưng giá trị này sẽ thấp nếu nước tiểu có pH kiềm. Kiểm hóa nước tiểu sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời trong huyết tương.

#### Chỉ định

Nhiễm giun chỉ bạch huyết toàn thân do giun chỉ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*. Nhiễm giun chỉ thể ẩn (bệnh tăng bạch cầu eosin nhiệt đới ở phổi).

Nhiễm giun chỉ *Loa loa*.

Bệnh ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* (chỉ dùng nếu không có sẵn ivermectin).

Bệnh *Toxocara* thể ấu trùng di chuyển nội tạng.

Dự phòng nhiễm giun chỉ *Loa loa* cho người định cư tạm thời ở vùng có bệnh lưu hành.

#### Chống chỉ định

Không có chống chỉ định tuyệt đối. Mẫn cảm với diethylcarbamazin. Tôn thương nặng ở mắt do giun chỉ *Onchocerca volvulus*. Phụ nữ mang thai.

#### Thận trọng

Nên tránh dùng thuốc đại trà ở những vùng có dịch địa phương *Onchocerca* hoặc *Loa loa*, mặc dù có thể dùng cho những người du lịch nước ngoài muốn phòng lây nhiễm.

Cho dùng trước corticoid và kháng histamin để giảm thiểu các phản ứng gián tiếp do ấu trùng chết gây ra.

Phải thận trọng với người tăng huyết áp, suy thận, người có tiền sử co giật. Cần giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận hay có nước tiểu kiềm. Người bệnh nghi có bệnh sốt rét cần được chữa sốt rét trước khi cho uống diethylcarbamazin, vì thuốc có thể gây tái phát nhiễm sốt rét không có triệu chứng.

Người bệnh bị viêm bạch mạch do giun chỉ *Wuchereria bancrofti* hay *Brugia malayi* nên được điều trị vào giai đoạn bệnh không hoạt động, giữa các đợt bột phát.

Bệnh nhân bị nhiễm *Loa loa* nặng, có nguy cơ rùi ro cho não, phải dùng ngay diethylcarbamazin nếu bắt đầu xuất hiện dấu hiệu về não.

#### Thời kỳ mang thai

Tránh dùng thuốc này (trì hoãn điều trị đến sau khi sinh).

#### Thời kỳ cho con bú

Không cho con bú trong khi dùng thuốc.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra trong quá trình dùng diethylcarbamazin điều trị nhiễm giun chỉ bạch huyết về cơ bản có 2 loại: Phản ứng do thuốc và phản ứng của cơ thể do ký sinh trùng chết.

Phản ứng do thuốc:

*Thường gặp:* nhức đầu, khó chịu, chán ăn, yếu mệt.

*Ít gặp:* nôn, buồn nôn, chóng mặt, uể oải.

Phản ứng do protein lạ được phóng thích từ các ký sinh trùng chết ở người bệnh nhạy cảm:

Phản ứng trong nhiễm *Onchocerca*: Thị lực có thể bị tổn thương vĩnh viễn, ngứa da. Phản ứng có thể nặng, đặc biệt nếu nhiễm trùng nặng và ấu trùng giun chỉ ở gần mắt.

Phản ứng trong nhiễm *W. bancrofti*, *B. malayi* và *Loa loa*: Phản ứng do ấu trùng giun chỉ *W. bancrofti* chết thường nhẹ, nặng hơn với *B. malayi* và rất nặng với *Loa loa*.

*Thường gặp:* sốt, khó chịu, nhức đầu, triệu chứng tiêu hóa, ho, đau ngực, đau cơ khớp, ban sẩn, tăng bạch cầu.

**Ít gặp:** tăng bạch cầu ưa acid, protein niệu.

**Hiếm gặp:** xuất huyết võng mạc, bệnh não, phản ứng quá mẫn.

Từ ngày điều trị thứ 3 đến thứ 12, có thể có phản ứng tại chỗ như viêm bạch mạch, sưng to từng vùng, hoặc áp xe bạch huyết, nốt phỏng nhỏ, sần dẹt.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Uống sau bữa ăn. Trong tất cả các trường hợp, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp và cho dùng thuốc corticoid và kháng histamin trong 2 - 5 ngày trong đầu đợt điều trị để tránh nguy cơ phản ứng miễn dịch, nhất là đối với nhiễm giun chỉ *Loa loa*. Tỷ lệ viêm não màng não do điều trị nhiễm giun chỉ *Loa loa* là 1,25% với tỷ lệ tử vong khoảng 50% trong số đó. Phải ngừng ngay điều trị bằng diethylcarbamazin khi thấy xuất hiện dấu hiệu đầu tiên tổn thương não. Trong cộng đồng có bệnh giun chỉ lưu hành, không được điều trị đại trà bằng diethylcarbamazin cho những vùng có cả giun chỉ *Onchocerca volvulus* hoặc *Loa loa*, vì ngay cả với muối ăn chứa 0,1 - 0,4% diethylcarbamazin, thuốc này cũng có thể gây ra những phản ứng đặc biệt nghiêm trọng.

#### Liều lượng

Liều lượng diethylcarbamazin để dự phòng hoặc điều trị bệnh giun chỉ dựa theo kinh nghiệm và thay đổi tùy theo địa phương. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo như sau: (Liều dùng sau đây được tính theo diethylcarbamazin).

**Điều trị nhiễm *Loa loa*:** Người lớn: Ngày đầu tiên uống 1 mg/kg, uống 1 lần, ngày thứ 2 và thứ 3 uống 2 mg/kg/ngày, sau đó điều chỉnh liều tới 2 - 3 mg/kg/lần, ngày uống 3 lần, trong 18 ngày sau. Phòng bệnh nhiễm *Loa loa* cho người lớn: Uống 300 mg, mỗi tuần một lần, cho đến khi không còn tiếp xúc với môi trường có thể nhiễm giun.

**Điều trị nhiễm *Wuchereria bancrofti*:** Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 6 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, uống sau bữa ăn, uống trong 12 ngày. Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

**Điều trị đại trà (cộng đồng):** Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 6 mg/kg, chia làm 3 lần, uống trong 24 giờ, mỗi năm uống 1 lần; trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

**Điều trị nhiễm *Brugia malayi* và *Brugia timori*:** Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 3 - 6 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, uống sau bữa ăn, uống trong 6 - 12 ngày. Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

**Điều trị đại trà (cộng đồng):** Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 3 - 6 mg/kg, chia làm 3 lần, trong 24 giờ. Uống 6 lần, cách nhau 1 tuần hoặc 1 tháng. Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

**Điều trị nhiễm giun chỉ thể ẩn (bệnh tăng bạch cầu eosin nhiệt đới ở phổi):** Người lớn, uống 8 mg/kg/ngày, uống trong 14 ngày. Uống lặp lại nếu cần khi các triệu chứng quay trở lại. Cũng có nơi cho uống 1 liều thử (test) nhỏ 50 mg, nếu sau khi uống không có triệu chứng gì xuất hiện, cho uống liều "chuẩn" 6 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, uống trong 14 - 21 ngày.

**Điều trị nhiễm *Onchocerca volvulus*:** Vì tỉ lệ người nhiễm loại giun này thấp và do ADR nguy hại của diethylcarbamazin, nên thường chọn ivermectin để thay thế. Cả 2 thuốc này có tác dụng đối với ấu trùng giun, nhưng với giun trưởng thành thì kém, nên thường phối hợp dùng diethylcarbamazin với suramin (độc tính cao) để diệt giun trưởng thành. Tuy nhiên, vì mức độ trầm trọng của ADR gây ra bởi ấu trùng chết nên phải theo chỉ định của bác sĩ chuyên khoa và điều trị ở bệnh viện.

**Điều trị nhiễm giun đũa *Toxocara* (bệnh ấu trùng di chuyển nội tạng):** Để giảm bớt phản ứng miễn dịch do ấu trùng chết, liều lượng thường bắt đầu liều thấp 1 mg/kg, ngày 2 lần và tăng dần tới 3 mg/kg, ngày 2 lần; uống trong 3 tuần (người lớn và trẻ em).

### Tương tác thuốc

Natri bicarbonat làm giảm thải trừ của diethylcarbamazin.

### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Khi vượt quá liều hàng ngày 8 - 10 mg/kg/ngày, phản ứng độc do diethylcarbamazin hiếm khi nghiêm trọng và thường hết sau vài ngày mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Các phản ứng gồm có chán ăn, buồn nôn, đau đầu và nôn, chóng mặt, ngủ gà, ngộ độc nặng có thể co giật. Các triệu chứng nặng chủ yếu là do đáp ứng trực tiếp hay gián tiếp của người bệnh đối với ký sinh trùng chết, chủ yếu các ấu trùng.

**Xử trí:** Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

**Cập nhật lần cuối:** 2016.

## DIFLUNISAL

**Tên chung quốc tế:** Diflunisal.

**Mã ATC:** N02BA11.

**Loại thuốc:** Thuốc chống viêm không steroid.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên bao phim hoặc viên nén: 500 mg.

### Dược lực học

Diflunisal, dẫn chất difluorophenyl của acid salicylic, là thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Mặc dù diflunisal có cấu trúc và liên quan về mặt dược lý với salicylat nhưng thuốc không được thủy phân thành salicylat *in vivo*, do đó diflunisal không được xem là salicylat thật sự. Giống với các NSAID khác, diflunisal có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Thuốc có chung cơ chế tác dụng của các NSAID là ức chế tổng hợp prostaglandin, do ức chế 2 isoenzym COX-1 và COX-2 (cyclooxygenase - 1 và - 2) có vai trò xúc tác tạo thành prostaglandin trong quá trình tạo thành acid arachidonic.

Tương tự các NSAID, diflunisal làm tăng thời gian chảy máu do ức chế tổng hợp prostaglandin ở tiểu cầu, dẫn đến ức chế kết tập tiểu cầu (liên quan đến liều dùng và có thể hồi phục; với liều thông thường, tác dụng này trung bình hoặc hơi yếu).

Diflunisal ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, gây nên giảm lưu lượng máu đến thận. Ở bệnh suy thận mạn tính, suy tim, hoặc suy gan và người có sự thay đổi thể tích huyết tương. Sự giảm tạo thành prostaglandin ở thận có thể gây suy thận cấp, giữ nước và suy tim cấp.

Ức chế tổng hợp prostaglandin ở đường tiêu hóa làm giảm tạo chất nhầy ở dạ dày (do ức chế COX-1 nên giảm tổng hợp prostaglandin), điều này dẫn đến nguy cơ loét dạ dày, đặc biệt ở người cao tuổi.

Khi dùng trong điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa khớp, các NSAID thường được sử dụng để giảm đau và chống viêm. Các NSAID ức chế tổng hợp và giải phóng các chất trung gian gây đau và viêm (prostaglandin, bradykinin, histamin). Diflunisal làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh như đau, cứng khớp, do đó cải thiện chức năng vận động khớp, nhưng diflunisal không làm ngừng quá trình viêm gây phá hủy khớp.

Tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ sốt (yếu) của diflunisal chủ yếu thông qua ức chế COX-2 nên ức chế tổng hợp prostaglandin. Prostaglandin làm tăng sự nhạy cảm của các thụ thể đau với chất trung gian hóa học (như bradykinin, histamin). Trên lâm sàng, diflunisal có tác dụng giảm đau rất mạnh trong các trường hợp đau sau phẫu thuật. Vì có nguy cơ gây chảy máu, không dùng diflunisal để điều trị đau liên quan đến chảy máu ở những chỗ khó phát hiện (đau sau khi bị tai nạn) hoặc đau liên quan đến chấn thương ở hệ TKTW.