

docusat, nồng độ AMP vòng tăng lên trong các tế bào niêm mạc đại tràng, có thể làm thay đổi tính thấm của các tế bào này, từ đó làm bài tiết ion, gây tích lũy dịch, có tác dụng nhuận tràng. Vì vậy, có thể docusat tác động theo cả hai cơ chế, vừa như là chất làm mềm phân (tác dụng chủ yếu), vừa là chất kích thích.

#### Dược động học

Các muối docusat được hấp thu qua đường tiêu hóa (tá tràng hoặc hồng tràng). Dùng đường uống, tác dụng bắt đầu sau 12 - 72 giờ (có thể tới 3 - 5 ngày). Dùng đường trực tràng, tác dụng bắt đầu sau 5 - 20 phút. Thuốc được bài tiết vào trong mật và thải trừ theo phân. Docusat natri phân bố được vào sữa mẹ.

#### Chỉ định

Điều trị triệu chứng táo bón, giúp đại tiện dễ dàng đối với người bị trĩ, nứt hậu môn, hoặc tránh gắng sức khi đi đại tiện sau nhồi máu cơ tim.

Phụ trợ làm sạch ruột trước khi tiến hành X-quang ổ bụng.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Không sử dụng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Tắc ruột. Đau bụng cấp chưa rõ nguyên nhân.

#### Thận trọng

Tránh dùng thuốc kéo dài vì có thể làm đại tràng giảm trương lực và hạ kali huyết (bệnh do thuốc nhuận tràng).

Không dùng bằng đường trực tràng ở người bị bệnh trĩ hoặc bị nứt hậu môn.

Không dùng phối hợp với dầu khoáng (dầu parafin).

#### Thời kỳ mang thai

Mẹ dùng docusat trong thời kỳ mang thai có thể gây hạ magnezi huyết thứ phát ở trẻ sơ sinh. Thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tránh dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ.

#### Thời kỳ cho con bú

Docusat bài tiết vào được sữa mẹ. Tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR hiếm xảy ra khi dùng docusat: Buồn nôn, kích ứng họng (chủ yếu khi dùng dạng lỏng), ỉa chảy, đau, co cứng bụng nhẹ và thoáng qua, ban trên da.

Đau hoặc chảy máu hậu môn - trực tràng đôi khi xảy ra khi dùng thuốc bằng đường trực tràng.

Nghiên cứu *in vitro* thấy docusat natri gây độc với các tế bào gan.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR rất hiếm và thường nhẹ, không cần phải xử trí, tự hết khi ngừng thuốc.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Liều uống của các muối docusat thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh và đáp ứng của người bệnh. Phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng cá thể.

Dạng dung dịch uống docusat natri (không gồm siro) khi uống phải hòa với 120 ml sữa hoặc nước trái cây để che lấp vị đắng của thuốc và tránh kích ứng họng.

Uống nhiều nước trong ngày, không uống quá 7 ngày.

##### Liều lượng

*Làm mềm phân, điều trị triệu chứng táo bón:*

Đường uống:

Người lớn và trẻ em  $\geq 12$  tuổi:

Docusat natri: Uống 50 - 360 mg/ngày, có thể tới 500 mg/ngày, chia làm nhiều lần nhưng thường một liều uống trước khi đi ngủ là đủ. Khi bắt đầu điều trị, nên dùng liều cao, sau đó điều chỉnh theo

đáp ứng (thí dụ dùng liều 200 mg). Tác dụng thường rõ vào ngày 1 - 3 sau liều đầu tiên. Docusat calci: Uống 240 mg/ngày.

Trẻ em: Chỉ dùng cho trẻ em  $\geq 6$  tháng tuổi bị táo bón mạn tính. Chỉ dùng dạng dung dịch uống dành cho trẻ em.

6 tháng - 2 tuổi: Docusat natri: Uống 12,5 mg/lần, 3 lần/ngày.

2 - 12 tuổi: Docusat natri: Uống 12,5 - 25 mg/lần, 3 lần/ngày.

Liều cho trẻ em không nên vượt quá 120 mg docusat natri/ngày.

Đường trực tràng:

Người lớn và trẻ em  $\geq 12$  tuổi: Docusat natri: Thụt vào trực tràng 50 - 120 mg.

*Phụ trợ khi tiến hành X-quang ổ bụng:*

Đường uống:

Người lớn và trẻ em  $\geq 12$  tuổi: Uống 400 mg docusat natri với thuốc cản quang bari sulfat. Trẻ em: Uống 75 mg docusat natri với thuốc cản quang bari sulfat (dùng dạng dung dịch uống dành cho trẻ em).

Đường trực tràng:

Người lớn và trẻ em  $\geq 12$  tuổi: Docusat natri: Thụt vào trực tràng 120 mg.

#### Tương tác thuốc

Docusat có thể tăng cường sự hấp thu qua đường tiêu hóa của các thuốc khác như parafin lỏng (không được dùng đồng thời 2 thuốc này với nhau), danthron hoặc phenolphthalein. Dùng cách xa các thuốc khác ít nhất 2 giờ.

Giảm liều của thuốc nhuận tràng anthraquinon nếu dùng cùng docusat.

Dùng đồng thời docusat với aspirin làm tăng ADR trên niêm mạc đường tiêu hóa.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Ỉa chảy, đau bụng và hội chứng mất nước, hạ kali huyết.

*Xử trí:* Điều trị triệu chứng, lập lại cân bằng nước và điện giải.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

## DOMPERIDON

**Tên chung quốc tế:** Domperidone.

**Mã ATC:** A03FA03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống nôn/thuốc đối kháng dopamin.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Domperidon thường được sử dụng ở dạng muối maleat; dạng muối hydroclorid hoặc betacyclodextrin cũng đã được dùng. Liều lượng thuốc được tính theo domperidon base.

Viên nén: 10 mg (dùng dạng domperidon maleat).

Hỗn dịch uống: 1 mg/1 ml, chai 200 ml (dùng dạng domperidol base).

#### Dược lực học

Domperidon là chất đối kháng thụ thể dopamin, tương tự như metoclopramid. Tác dụng của thuốc chủ yếu là do đối kháng thụ thể  $D_2$ , ít ảnh hưởng trên các thụ thể khác. Do thuốc hầu như không có tác dụng lên các thụ thể dopamin ở não nên domperidon không có ảnh hưởng lên tâm thần và thần kinh. Domperidon thúc đẩy nhu động của dạ dày (prokinetic agent), làm tăng trương lực cơ thắt tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị sau bữa ăn, nhưng lại không ảnh hưởng lên sự bài tiết của dạ dày. Thuốc dùng để điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn cấp, cả buồn nôn và nôn do dùng levodopa hoặc bromocriptin ở người bệnh Parkinson. Tuy nhiên, do không vào được TKTW, chỉ tác dụng ở ngoại biên (vùng kích hoạt thụ thể hóa học ở sản não thất 4 và trên ống tiêu hóa) nên tác dụng

chống nôn của domperidon không bằng metoclopramid nhưng ít gây hội chứng ngoại tháp hơn. Domperidon cũng có khả năng đối kháng lại tác dụng ức chế bài tiết prolactin gây ra bởi dopamin hoặc apomorphin, làm tăng rõ rệt nồng độ prolactin trong huyết tương.

#### Dược động học

Domperidon được hấp thu ở đường tiêu hóa, nhưng có sinh khả dụng đường uống thấp (uống lúc đói chỉ vào khoảng 15%) do chuyển hóa bước đầu của thuốc qua gan và chuyển hóa ở ruột. Thuốc cũng được hấp thu khi đặt trực tràng với sinh khả dụng tương đương với sinh khả dụng sau khi uống, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương chỉ bằng 1/3 nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống và hấp thu chậm hơn (đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ so với 30 phút sau khi uống hoặc tiêm bắp). Sinh khả dụng của thuốc sau khi uống tăng lên rõ rệt (từ 13% lên khoảng 23%) nếu uống thuốc 90 phút sau khi ăn, nhưng thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương thì chậm lại.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng từ 91 - 93%. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 5,71 lít/kg thể trọng. Có khoảng 0,2 - 0,8% lượng thuốc có khả năng qua hàng rào nhau thai. Domperidon được bài tiết vào sữa mẹ, đạt nồng độ từ 10 - 50% so với nồng độ trong huyết tương mẹ. Domperidon hầu như không qua hàng rào máu - não.

Thuốc chuyển hóa rất nhanh và nhiều ở gan nhờ quá trình hydroxyl hóa và khử N-alkyl oxy hóa. Nửa đời thải trừ ở người khỏe mạnh khoảng 7,5 giờ và kéo dài ở người có suy giảm chức năng thận (nửa đời thải trừ có thể tăng lên đến 21 giờ trên bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn 530 mmol/lít). Domperidon đào thải theo phân và nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa: 30% liều uống đào thải theo nước tiểu trong 24 giờ (1% ở dạng nguyên vẹn); 66% đào thải theo phân trong vòng 4 ngày (10% ở dạng nguyên vẹn).

#### Chỉ định

Điều trị ngắn hạn triệu chứng buồn nôn và nôn do các nguyên nhân khác nhau như dùng các thuốc đồng vận dopamin để điều trị bệnh Parkinson (levodopa hoặc bromocriptin). Thuốc không dùng để chống nôn kéo dài, không dùng để phòng ngừa nôn sau phẫu thuật. Giảm đau dạ dày ruột trong chăm sóc giảm nhẹ.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với domperidon.

Rối loạn dẫn truyền tim hoặc bệnh tim.

Suy gan vừa và nặng.

Dùng phối hợp với thuốc kéo dài khoảng QT, hoặc phối hợp với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như cimetidin, ketoconazol, erythromycin) do có khả năng gia tăng nguy cơ làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

Chảy máu đường tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hóa.

Tắc ruột cơ học.

U tuyến yên tiết prolactin. Phụ nữ mang thai.

#### Thận trọng

Chỉ nên dùng domperidon cho người bệnh Parkinson khi các biện pháp chống nôn khác an toàn hơn không có tác dụng. Do đã có những báo cáo về tác dụng ngoại tháp liên quan đến sử dụng domperidon, cần thận trọng với nguy cơ thuốc gây tác dụng có hại ở TKTW.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali huyết, hạ maggesi huyết). Ở bệnh nhân trên 60 tuổi, có tăng nguy cơ loạn nhịp thất khi sử dụng domperidon. Cần đánh giá điện tâm đồ trước và trong quá trình điều trị với domperidon ở trẻ em nếu có lo ngại về bệnh tim.

Giảm 30 - 50% liều ở người bệnh suy thận và cho uống thuốc làm

hiều lần trong ngày.

#### Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về độ an toàn của domperidon trên người mang thai, tuy nhiên trên động vật đã thấy có khả năng gây dị tật thai, do vậy không dùng thuốc cho người mang thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ thuốc được bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên chưa ghi nhận tác dụng bất lợi nào cho trẻ bú mẹ. Domperidon với liều thấp có thể được sử dụng để kích thích tiết sữa, nhưng do khả năng gây độc tính cao trên mẹ, nên tránh dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Ít gặp

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khô miệng.

TKTW: đau đầu, mất ngủ.

##### Hiếm gặp

Domperidon khó qua được hàng rào máu - não và ít có khả năng hơn metoclopramid gây ra các tác dụng ở TKTW như phản ứng ngoại tháp (bao gồm rối loạn trương lực cơ cấp và hội chứng an thần kinh ác tính), co giật. Rối loạn ngoại tháp và buồn ngủ xảy ra với tỷ lệ rất thấp và thường do rối loạn tính thấm của hàng rào máu - não (trẻ đẻ non, tổn thương màng não) hoặc do quá liều.

Chảy sữa, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, vú to hoặc đau tức vú, giảm khoái cảm do tăng prolactin huyết thanh có thể gặp ở người bệnh dùng thuốc liều cao dài ngày.

Nguy cơ loạn nhịp thất nặng hoặc tử vong đột ngột do tim mạch cao hơn ở người bệnh dùng liều hàng ngày trên 30 mg và người bệnh trên 60 tuổi.

Phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ, mày đay, phù Quinck rất hiếm gặp khi dùng domperidon.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng nếu cần.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Thuốc dùng chủ yếu theo đường uống. Nên uống thuốc 15 - 30 phút trước bữa ăn.

Nên dùng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả, trong thời gian ngắn nhất. Đợt điều trị thông thường không nên kéo dài quá 1 tuần.

##### Liều lượng

###### Điều trị nôn và buồn nôn

Người lớn (cân nặng  $\geq 35$  kg): 10 mg/lần, nhiều nhất 3 lần/ngày tới liều tối đa 30 mg/ngày.

Trẻ em (cân nặng  $< 35$  kg): 250 microgam/kg/lần, nhiều nhất 3 lần/ngày tới liều tối đa 750 microgam/kg/ngày.

Trẻ em 12 - 17 tuổi (cân nặng  $\geq 35$  kg): 10 mg/lần, nhiều nhất 3 lần/ngày, tối đa 30 mg/ngày.

###### Giảm đau dạ dày ruột trong chăm sóc giảm nhẹ

Người lớn: 10 mg/lần, 3 lần mỗi ngày.

#### Tương tác thuốc

Thuốc giảm đau opioid và các thuốc kháng cholinergic có thể đối kháng tác dụng của domperidon trên nhu động đường tiêu hóa.

Các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4 ở gan (như ketoconazol và các azol chống nấm khác, erythromycin, clarithromycin, amiodaron, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, diltiazem, verapamil) có thể làm giảm chuyển hóa của domperidon, làm gia tăng nguy cơ gây kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ và nguy cơ gây loạn nhịp tim. Vì vậy nên tránh dùng cùng các thuốc này với domperidon.

Domperidon có thể đối kháng tác dụng làm giảm prolactin huyết tương của bromocriptin. Domperidon có thể làm tăng tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa của paracetamol do làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa.

#### Tương kỵ

Hầu như không có tương kỵ với các thuốc khác.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Buồn ngủ, mất khả năng xác định phương hướng, hội chứng ngoại tháp, đặc biệt hay gặp ở trẻ em.

**Xử trí:** Rửa dạ dày, dùng than hoạt, điều trị triệu chứng. Các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc điều trị Parkinson có khả năng giúp kiểm soát hội chứng ngoại tháp trong trường hợp quá liều.

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

## DONEPEZIL HYDROCLORID

**Tên chung quốc tế:** Donepezil hydrochloride.

**Mã ATC:** N06DA02.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế acetylcholinesterase có thể hồi phục (tác dụng tại thần kinh trung ương).

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 5 mg, 10 mg, 23 mg.

Viên ngậm: 5 mg, 10 mg.

#### Dược lực học

Donepezil hydroclorid, dẫn xuất của piperidin, là một thuốc có tác dụng ức chế thuận nghịch acetylcholinesterase tại thần kinh trung ương. Thuốc là một chất đối kháng cholinesterase gắn thuận nghịch vào cholinesterase (như acetylcholinesterase) và làm bất hoạt chất này và như vậy ức chế sự thủy phân của acetylcholin. Điều này làm tăng nồng độ acetylcholin ở các synap cholinergic. Hoạt tính kháng acetylcholinesterase của donepezil tương đối đặc trưng đối với acetylcholinesterase ở não so với sự ức chế của butyrylcholinesterase ở các mô ngoại biên.

Sự thiếu hụt acetylcholin do mất các tế bào thần kinh cholinergic ở vỏ não, thùy trán, thùy đỉnh, thùy thái dương, nhân trám và hồi hải mã, và cũng tại các hạch nền và hạ khâu não được thừa nhận là một trong các đặc trưng sinh lý bệnh học đầu tiên của bệnh Alzheimer làm mất trí nhớ và thiếu hụt nhận thức. Vì vỏ não thiếu hụt chất dẫn truyền thần kinh này đã giải thích được một số biểu hiện lâm sàng của sự sa sút trí tuệ nhẹ và vừa, nên việc tăng cường chức năng cholinergic bằng một thuốc ức chế acetylcholinesterase như donepezil là một trong các phương pháp điều trị. Vì nhiều hệ thống tế bào thần kinh trung tâm cuối cùng đi đến thoái hóa rộng ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, nên về lý thuyết, hiệu lực của các thuốc kháng cholinesterase có thể giảm sút khi bệnh tiến triển và khi còn ít tế bào thần kinh cholinergic hoạt động.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Donepezil hydroclorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa của viên nén 10 mg trong huyết tương đạt được trong vòng 3 - 4 giờ sau khi uống.

**Phân bố:** Thể tích phân bố sau khi uống là 12 - 16 lít/kg. Sự gắn với protein huyết tương là 96%, chủ yếu với albumin (75%) và alpha 1-acid glycoprotein (21%).

**Chuyển hóa:** Donepezil được chuyển hóa một phần qua isoenzym CYP3A4 và với mức độ ít hơn qua CYP2D6 thành bốn chất chuyển hóa chủ yếu, trong đó hai chất có hoạt tính. Khoảng 11% của liều hiện diện trong huyết tương dưới dạng 6-O-desmethyldonepezil có hoạt tính tương tự như donepezil.

Nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 15 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

**Thời trừ:** Trong 10 ngày, khoảng 57% của liều dùng được thu hồi từ nước tiểu dưới dạng thuốc không thay đổi (17%) và các chất chuyển hóa; khoảng 15% từ phân; 28% còn lại không thu hồi được, có thể do có sự tích lũy. Nửa đời thải trừ là khoảng 70 giờ.

#### Chỉ định

Điều trị triệu chứng sa sút trí tuệ nhẹ, vừa và nặng trong bệnh Alzheimer (sa sút trí tuệ trước tuổi già hoặc sa sút trí tuệ tuổi già).

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với donepezil hoặc các dẫn xuất của piperidin.

#### Thận trọng

Donepezil và các thuốc ức chế acetylcholinesterase khác có thể có tác dụng cường thần kinh đối giao cảm; gây nhịp tim chậm và/hoặc block tim ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử bệnh tim; các cơn ngất do dùng donepezil. Nhịp tim chậm được coi là một chống chỉ định tương đối trong việc dùng các thuốc ức chế acetylcholinesterase tác dụng trung tâm. Dùng thận trọng ở bệnh nhân có hội chứng suy nút xoang hoặc các bất thường khác về dẫn truyền ở tim trên tâm thất.

Dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử cơn động kinh, các thuốc có tác dụng giống cholin có khả năng gây các cơn co giật toàn thân, mặc dù cơn co giật cũng có thể do bệnh Alzheimer. Dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử hen hoặc viêm phổi tắc nghẽn mạn tính, có nguy cơ bị loét dạ dày (ví dụ, trước đây đã dùng các thuốc NSAID), hoặc ở bệnh nhân bị bí tiểu.

Donepezil có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ của các thuốc phong bế thần kinh - cơ khử cực (như succinylcholin). Không dùng donepezil cho bệnh nhân sau phẫu thuật bằng quang hoặc tiêu hóa.

Nên tránh sử dụng donepezil đồng thời với các thuốc có tác dụng ức chế acetylcholinesterase, các thuốc có tác dụng chủ vận hay đối kháng hoạt động của hệ cholinergic.

**Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:** Chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi và co cứng cơ có thể xảy ra, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hay khi tăng liều dùng donepezil, nên cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

#### Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc dùng donepezil hydroclorid cho phụ nữ mang thai, do đó không dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Không biết donepezil hydroclorid có tiết vào sữa người hay không và không có dữ liệu về việc dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú. Do đó, phụ nữ đang dùng donepezil không nên cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp nhất là tiêu chảy, co cứng cơ, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, chóng mặt, mất ngủ.

#### Thường gặp hoặc rất thường gặp

TKTW: mất ngủ, nhức đầu, đau, mệt mỏi, giấc mơ khác thường, tình trạng kích động, ảo giác, trầm cảm, dễ bị kích thích, chóng mặt.

Tim mạch: tăng huyết áp.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn, giảm cân nặng, đau bụng.

Da: vết thâm tím, mày đay.

Sinh dục - tiết niệu: đi tiểu không tự chủ.

Thần kinh - cơ và xương: co cứng cơ, tăng creatin kinase.

Khác: triệu chứng cúm.