

Ít gặp

TKTW: động kinh.

Tim mạch: nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: chảy máu tiêu hóa, loét dạ dày - tá tràng.

Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

TKTW: triệu chứng ngoại tháp.

Tim mạch: đau thắt ngực, block xoang - nhĩ, block dẫn truyền nhĩ - thất.

Tiêu hóa: loét tiêu hóa, chảy máu dạ dày - ruột.

Gan: rối loạn chức năng gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong các trường hợp xảy ra ảo giác, tình trạng kích động và hành vi hung hăng, cần giảm liều hoặc ngừng điều trị với donepezil. Trong trường hợp rối loạn chức năng gan không rõ nguyên nhân, nên cân nhắc việc ngừng điều trị với donepezil.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Donepezil được dùng uống không cần quan tâm đến bữa ăn; thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của donepezil. Với viên nén 5 mg hoặc 10 mg, nuốt toàn bộ viên với nước, không bẻ hoặc làm vỡ. Với viên nén 23 mg, nuốt toàn bộ với nước, không làm vỡ hoặc nhai do có sự thay đổi tốc độ hấp thu. Viên phân tán ở miệng: đặt trên lưỡi cho viên hòa tan rồi nuốt không cần nước.

Liều lượng*Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer nhẹ và vừa:*

Người lớn: Donepezil hydroclorid được dùng với liều ban đầu 5 mg ngày một lần, uống vào buổi tối ngay trước khi đi ngủ. Nên duy trì liều 5 mg ngày một lần trong 4 - 6 tuần để có thể đánh giá đáp ứng lâm sàng ban đầu đối với việc điều trị cũng như giúp đạt được nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định. Sau 4 - 6 tuần, nếu cần thiết, có thể tăng liều lên 10 mg mỗi ngày một lần.

Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer vừa đến nặng:

Liều ban đầu 5 mg ngày một lần, sau đó tăng 10 mg ngày 1 lần sau 4 - 6 tuần. Nếu sau 3 tháng đáp ứng của bệnh nhân vẫn chưa đạt, có thể thêm đến liều tối đa là 23 mg ngày một lần. Cần đánh giá lại hiệu quả lâm sàng một cách đều đặn. Cần lưu ý liều 23 mg/ngày có thể có sự tăng hiệu quả không nhiều so với liều 10 mg/ngày nhưng đi kèm với tăng tác dụng không mong muốn.

Các thông số theo dõi: Trạng thái tâm thần, cân nặng, các triệu chứng không dung nạp trên đường tiêu hóa, các triệu chứng xuất huyết tiêu hóa.

Người suy thận, suy gan: Không cần phải điều chỉnh liều donepezil hydroclorid ở người suy thận hoặc suy gan ở mức độ nhẹ hoặc vừa vì tình trạng này không ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng donepezil hydroclorid cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Sự chuyển hóa ở gan của donepezil qua hệ thống cytochrom P450 đã được chứng minh. Nồng độ donepezil trong huyết tương có thể tăng lên do các thuốc ức chế isoenzym CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol và erythromycin) và do các thuốc ức chế isoenzym CYP2D6 (như fluoxetin và quinidin). Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể tăng lên do conivaptan, corticosteroid (toàn thân). Ngược lại, nồng độ của donepezil trong huyết tương có thể bị giảm do các chất gây cảm ứng enzym (như rifampicin, phenytoin, carbamazepin và rượu). Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể bị giảm bởi các thuốc kháng cholinergic, peginterferon alpha 2b, tocilizumab.

Donepezil có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc chống loạn thần, thuốc chẹn beta, thuốc chủ vận cholinergic, succinylcholin.

Donepezil có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc kháng

cholinergic, các thuốc phong bế thần kinh - cơ (không khử cực).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Việc dùng quá liều với thuốc ức chế acetylcholinesterase có thể đưa đến cơn tiết acetylcholin, biểu hiện là buồn nôn, nôn nặng, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, giảm hô hấp, đột quỵ và co giật. Có khả năng làm tăng nhược cơ và có thể dẫn đến tử vong nếu các cơ hô hấp bị ảnh hưởng.

Xử trí: Trong bất cứ trường hợp quá liều với thuốc ức chế acetylcholinesterase nào, nên dùng các biện pháp hỗ trợ toàn thân. Thuốc kháng cholinergic như atropin có thể được sử dụng làm thuốc giải độc trong trường hợp quá liều với donepezil. Atropin sulfat được dùng với liều khởi đầu 1 - 2 mg, tiêm tĩnh mạch; liều kế tiếp được dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Cập nhật lần cuối: 2021.

DOPAMIN

Tên chung quốc tế: Dopamine.

Mã ATC: C01CA04.

Loại thuốc: Thuốc kích thích adrenergic và dopaminergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm dopamin hydroclorid: 40 mg/ml, 80 mg/ml, 160 mg/ml. Dịch truyền dopamin hydroclorid trong dextrose 5%: 0,8 mg/ml; 1,6 mg/ml; 3,2 mg/ml.

Dược lực học

Dopamin kích thích các thụ thể adrenergic của hệ thần kinh giao cảm. Thuốc kích thích trực tiếp thụ thể α_1 , α_2 và β_1 - adrenergic và gián tiếp giải phóng norepinephrin từ đầu mút tận cùng của thần kinh giao cảm. Dopamin cũng có tác dụng lên các thụ thể dopaminergic trên mạch thận, mạch mạc treo, mạch vành và mạch nội sọ gây giãn mạch. Thuốc có rất ít tác dụng lên thụ thể β_2 .

Các tác dụng của dopamin phụ thuộc vào liều dùng. Ở liều thấp (0,5 - 2 microgam/kg/phút), dopamin tác động chủ yếu lên thụ thể dopaminergic gây giãn mạch thận, mạch mạc treo, mạch vành và mạch nội sọ. Lưu lượng máu đến thận được cải thiện làm tăng tốc độ lọc cầu thận, tăng bài tiết natri và tăng lượng nước tiểu. Lượng nước tiểu tăng thường không liên quan đến sự giảm nồng độ thẩm thấu ở nước tiểu. Dopamin liều thấp rất ít ảnh hưởng đến sức cản ngoại vi, nhịp tim và huyết áp, tuy nhiên có thể gây hạ huyết áp.

Ở liều trung bình (2 - 10 microgam/kg/phút), thuốc kích thích lên thụ thể β_1 , làm cải thiện sức co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim và tăng dẫn truyền trên tim. Tác dụng kích thích thụ thể β_2 ở liều trung bình là rất ít và sức cản ngoại vi thường không đổi.

Ở liều cao (10 - 20 microgam/kg/phút), dopamin kích thích các thụ thể α gây co mạch ngoại vi và tăng huyết áp. Co mạch xuất hiện đầu tiên trên mạch máu ở cơ xương, sau đó tiếp tục tăng liều thì co mạch xuất hiện rõ ở mạch thận và mạch mạc treo.

Ở liều rất cao (trên 20 microgam/kg/phút), tác dụng kích thích thụ thể α chiếm ưu thế và vượt trội tác dụng lên thụ thể dopaminergic, gây co mạch ngoại vi và đảo ngược tác dụng gây giãn mạch thận và tăng bài tiết natri.

Tác dụng của dopamin lên thụ thể α được cho là kết quả của việc ức chế sản xuất adenosin-3',5'-monophosphat vòng (cAMP) thông qua ức chế enzym adenylyl cyclase, trong khi tác dụng lên thụ thể β là kết quả của việc kích thích hoạt tính adenylyl cyclase.

Dược động học

Hấp thu: Dopamin bị chuyển hóa nhanh và mất tác dụng nhanh ở đường tiêu hóa nên không dùng đường uống. Do tác dụng co

mạch nên dopamin cũng không dùng đường tiêm dưới da và tiêm bắp, chỉ dùng duy nhất đường tĩnh mạch. Tác dụng làm tăng huyết áp của dopamin có thể thấy rõ ngay 1 - 2 phút sau khi truyền tĩnh mạch. Tác dụng này kéo dài khi tiếp tục truyền và sẽ giảm trong vòng 10 phút sau khi ngừng truyền.

Phân bố: Dopamin được phân bố rộng rãi khắp cơ thể. Ở người lớn, thuốc không qua hàng rào máu - não ở mức độ đáng kể, nhưng thuốc có thể qua hàng rào máu - não ở trẻ sơ sinh non. Thể tích phân bố của thuốc ở trẻ sơ sinh dao động trong khoảng 0,6 - 4 lít/kg. Không rõ thuốc có qua hàng rào nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ không.

Chuyển hóa: Dopamin chuyển hóa ở gan, thận và huyết tương thông qua monoamin oxidase (MAO) và catechol-O- methyl transferase (COMT) tạo thành 2 chất chuyển hóa không có hoạt tính là acid homovanilic (HVA) và acid 3,4-dihydroxyphenylacetic. Ngoài ra, khoảng 25% liều dopamin bị chuyển hóa tạo thành norepinephrin ở đầu mút tận cùng thần kinh giao cảm.

Thời trừ: Nửa đời của dopamin trong huyết tương khoảng 2 phút. Ở trẻ sơ sinh, nửa đời của thuốc là 5 - 11 phút. Trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế MAO, thời gian tác dụng của thuốc có thể kéo dài tới 1 giờ. Khoảng 80% lượng dopamin được bài tiết qua thận trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa là HVA cùng các chất liên hợp glucuronid và sulfat, và acid 3, 4-dihydroxyphenylacetic, chỉ một lượng rất nhỏ dopamin được bài tiết ở dạng không đổi.

Chỉ định

Điều chỉnh tình trạng mất cân bằng huyết động ở người lớn trong các trường hợp: tụt huyết áp cấp hay sốc do nhồi máu cơ tim, chấn thương, nhiễm trùng huyết, phẫu thuật tim hở, suy thận, suy tim sung huyết.

Những bệnh nhân có đáp ứng đầy đủ với dopamin là những bệnh nhân có các chỉ số sinh lý như lượng nước tiểu, chức năng tim và huyết áp chưa giảm nghiêm trọng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với dopamin.

U tế bào ưa crôm, loạn nhịp nhanh không kiểm soát được, rung thất.

Không sử dụng chế phẩm dopamin trong dextrose trên bệnh nhân có tiền sử dị ứng với ngô và các sản phẩm từ ngô.

Thận trọng

Tránh sử dụng dopamin trên bệnh nhân cường giáp, các trường hợp gây mê bằng cyclopropan và hydrocarbon halogen.

Sử dụng dopamin thận trọng trên bệnh nhân tăng nhãn áp góc hẹp, bệnh nhân phì đại lạnh tính tiền liệt tuyến và bí tiểu.

Tránh truyền dopamin cùng lúc với liều lớn (bolus).

Dung dịch tiêm dopamin có chứa tá dược natri metabisulfite, là một chất chống oxy hóa hợp chất sulfite, có thể gây các phản ứng dị ứng bao gồm cả phản vệ và đột hen cấp đe dọa tính mạng trên những bệnh nhân mẫn cảm. Tỷ lệ dị ứng với sulfite không rõ, có thể thấp, tuy nhiên xuất hiện nhiều hơn trên bệnh nhân có tiền sử hen phế quản.

Không trộn dopamin với natri bicarbonat hay các dung môi kiềm khác vì thuốc bị bất hoạt trong các dung môi này.

Không dùng dopamin chung đường truyền với các chế phẩm máu vì có thể gây ngưng kết hồng cầu giả hoặc tan máu.

Truyền tĩnh mạch có thể gây quá tải dịch, pha loãng các chất điện giải, dẫn đến tình trạng sung huyết hoặc phù phổi.

Truyền quá mức các dung dịch không chứa kali có thể dẫn đến hạ natri huyết đáng kể.

Trên bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế MAO trước khi sử dụng dopamin cần giảm liều dopamin, liều khởi đầu chỉ nên bằng 1/10 liều thường dùng.

Hiệu quả và an toàn của dopamin trên trẻ em chưa được chứng minh. Dopamin được sử dụng ở trẻ em với số lượng ít, và việc sử dụng như vậy không đủ để xác định đầy đủ liều lượng và thời gian sử dụng. Ở trẻ nhỏ, đặc biệt là trẻ sơ sinh, tốc độ thải trừ của dopamin thay đổi nhiều. Trẻ mới sinh có thể nhạy cảm hơn với tác dụng co mạch của dopamin.

Trước khi điều trị bằng dopamin, cần bù trước tình trạng giảm thể tích máu. Giám sát áp lực tĩnh mạch trung tâm hay áp lực ổ đẩy thất trái có thể giúp phát hiện và điều trị sốc giảm thể tích.

Trong quá trình truyền dopamin, cần thường xuyên đánh giá lâm sàng và các chỉ số sinh hóa để giám sát những thay đổi về dịch, điện giải, cân bằng acid - base. Cần giám sát các chỉ số huyết áp, lượng nước tiểu, cung lượng tim và áp lực mao mạch phổi (nếu có thể) trong quá trình sử dụng dopamin.

Các tình trạng giảm oxy, tăng carbonic, toan máu có thể làm giảm hiệu quả và/hoặc làm tăng tỷ lệ gặp ADR của dopamin, cần phải xác định và điều chỉnh trước, hoặc điều trị cùng lúc sử dụng dopamin. Giảm hiệu áp: Nếu huyết áp tâm thu tăng không cân xứng và giảm hiệu áp đáng kể xuất hiện trên bệnh nhân đang sử dụng dopamin, nên giảm tốc độ truyền thuốc và giám sát tác động gây co mạch trên bệnh nhân.

Rối loạn nhịp thất: Nếu tăng số lượng nhịp ngoại vị, cần giảm liều dopamin.

Tụt huyết áp: Nếu tụt huyết áp xuất hiện ở mức liều thấp, cần nhanh chóng tăng tốc độ truyền dopamin cho đến khi huyết áp về mức phù hợp. Nếu hạ huyết áp kéo dài, cần dừng dopamin và thay bằng thuốc có tác dụng co mạch mạnh hơn như norepinephrin.

Thoát mạch: Dopamin phải được truyền qua tĩnh mạch lớn để tránh nguy cơ thoát mạch, khi dịch thuốc thẩm từ vị trí truyền sang mô liên kề. Nên truyền thuốc qua các tĩnh mạch trụ hơn là tĩnh mạch mu bàn tay, bàn chân. Chỉ truyền thuốc qua các tĩnh mạch nhỏ trong trường hợp khẩn cấp, sau đó cần nhanh chóng chuyển sang các vị trí truyền phù hợp hơn. Thoát mạch có thể gây hoại tử và bong tróc mô xung quanh. Để tránh hoại tử ở các vùng mô thiếu máu cục bộ, cần tiêm vào các vùng thiếu máu 10 - 15 ml dung dịch muối chứa 5 - 10 mg phentolamin mesylat, là một chất chẹn adrenergic. Phentolamin có tác dụng chẹn giao cảm ngay lập tức và có tác dụng rõ rệt nếu vùng mô bị thẩm dịch trong vòng 12 giờ. Vì vậy, cần đưa phentolamin sớm nhất có thể nếu phát hiện thoát mạch.

Bệnh lý nghẽn mạch: Trường hợp bệnh nhân có tiền sử các bệnh nghẽn mạch như xơ vữa mạch, huyết khối động mạch, bệnh Raynaud, viêm nội mạc động mạch do đá sỏi đường, bệnh Buerger hoặc bệnh mạch máu khác, cần phải giám sát bất kỳ thay đổi nào về màu sắc hay nhiệt độ trên da. Nếu có bất kỳ thay đổi nào về màu sắc hay nhiệt độ trên da liên quan đến giảm tuần hoàn các chi, cần cân nhắc lợi ích của dopamin và nguy cơ hoại tử. Tình trạng này có thể cải thiện khi giảm liều hoặc ngừng dopamin.

Khi ngừng truyền dopamin, cần phải giảm liều từ từ đồng thời với bù dịch tuần hoàn, việc dừng thuốc đột ngột có thể gây tụt huyết áp. Chưa rõ ảnh hưởng của dopamin lên tình trạng suy giảm chức năng gan và thận, nên cần giám sát thận trọng trong những trường hợp này.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây dị tật của dopamin. Tuy nhiên, một nghiên cứu cho thấy việc sử dụng dopamin trên chuột mang thai dẫn đến giảm tỷ lệ sống sót ở con non và khả năng gây đục thủy tinh thể ở các con sống sót. Tác dụng của dopamin trên thai nhi người chưa được biết rõ, cũng không biết dopamin có qua hàng rào nhau thai không. Vì vậy chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi đã cân nhắc kỹ lợi ích vượt trội tiềm năng nguy hại.

Giai đoạn chuẩn bị sinh và trong khi sinh: Nếu thuốc vận mạch được sử dụng để điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp hoặc được phối hợp trong liệu pháp gây tê cục bộ, một số thuốc có thể gây tăng huyết áp dai dẳng và nghiêm trọng, thậm chí có thể gây vỡ mạch não ở giai đoạn sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dopamin có phân bố vào sữa hay không. Tuy nhiên vì rất nhiều thuốc được phân bố vào sữa, nên phải thận trọng khi dùng dopamin trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng có hại đều liên quan đến tác dụng dược lý và liều của thuốc, tuy nhiên không đủ dữ liệu để ước tính tần suất các ADR.

Tim mạch: rối loạn nhịp thất, rung nhĩ, ngoại tâm thu, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, đánh trống ngực, bất thường dẫn truyền nhịp tim, phức bộ QRS giãn rộng, nhịp tim chậm, tụt huyết áp, tăng huyết áp, co mạch.

Hô hấp: khó thở.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Chuyển hóa: tăng urê huyết, tăng glucose huyết.

Thần kinh: đau đầu, lo lắng, run rẩy, rụng chân lông (nổi da gà).

Khác: hoại tử tại vị trí truyền thuốc nếu thuốc thoát ra ngoài mạch, có thể xuất hiện khi dùng dopamin liều cao kéo dài hoặc trên bệnh nhân có tiền sử bệnh lý nghẽn mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì nửa đời dopamin chỉ khoảng 2 phút, nên đa số các phản ứng có hại của dopamin có thể được xử trí bằng ngừng thuốc hoặc giảm tốc độ truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Đường dùng: Dopamin được dùng theo đường truyền tĩnh mạch sau khi đã được pha loãng đến nồng độ thích hợp. Dopamin cần được truyền qua tĩnh mạch lớn, nên sử dụng hệ thống bơm tiêm có lưu lượng truyền thuốc hằng định.

Pha loãng: Dopamin có thể được pha loãng bằng dung dịch glucose 5%, hoặc dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,45%, dung dịch glucose 5% và Ringer lactat, dung dịch natri lactat, dung dịch Ringer lactat. Không được pha dopamin vào dung dịch natri bicarbonat hoặc các dung dịch kiềm khác. Nồng độ dopamin sau khi pha loãng được trình bày ở bảng dưới đây.

Bảng hướng dẫn cách pha loãng dopamin

Nồng độ dopamin ban đầu	40 mg/ml		80 mg/ml	160 mg/ml
	5 ml	10 ml	10 ml	5 ml
250 ml dung môi	800 microgam/ml	1 600 microgam/ml	3 200 microgam/ml	3 200 microgam/ml
500 ml dung môi	400 microgam/ml	800 microgam/ml	1 600 microgam/ml	1 600 microgam/ml
1 000 ml dung môi	200 microgam/ml	400 microgam/ml	800 microgam/ml	800 microgam/ml

Chỉ pha loãng dung dịch tiêm ngay trước khi dùng.

Tốc độ truyền: Sau khi pha loãng, dopamin được truyền tĩnh mạch qua kim truyền hoặc cathete tĩnh mạch. Khi dopamin được truyền liên tục, nên sử dụng thiết bị kiểm soát tốc độ truyền. Mỗi bệnh

nhân phải được điều chỉnh liều theo huyết động hoặc đáp ứng trên thận. Để hiệu chỉnh liều nhằm đạt mức huyết áp tâm thu mong muốn, tốc độ truyền dopamin có thể vượt quá mức liều gây đáp ứng trên thận, do đó cần phải giảm tốc độ truyền sau khi tình trạng huyết động đã ổn định. Trường hợp không cần phát triển thể tích tuần hoàn, nên điều chỉnh nồng độ thuốc hơn là tăng tốc độ truyền.

Liều lượng

Trước khi sử dụng dopamin để điều chỉnh tình trạng mất cân bằng huyết động, cần hồi phục thể tích tuần hoàn bằng các chế phẩm máu hoặc huyết thanh để đạt áp lực tĩnh mạch trung tâm là 10 - 15 cm H₂O hoặc áp lực mao mạch phổi (pulmonary wedge pressure) là 14 - 18 mmHg.

Liều ban đầu là 2 - 5 microgam/kg/phút truyền tĩnh mạch trên những bệnh nhân có khả năng đáp ứng với sự tăng vừa phải của trương lực tim và tưới máu thận.

Trên bệnh nhân có tình trạng nặng hơn, liều ban đầu là 5 microgam/kg/phút và tăng dần mỗi 5 - 10 microgam/kg/phút đến tốc độ 20 - 50 microgam/kg/phút nếu cần. Nếu liều vượt quá 50 microgam/kg/phút thì cần giám sát lượng nước tiểu thường xuyên. Nếu lượng nước tiểu giảm đồng thời không xuất hiện tụt huyết áp, thì cần nhắc giảm liều dopamin.

Các nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm cho thấy hơn 50% bệnh nhân đáp ứng với liều duy trì thấp hơn 20 microgam/kg/phút.

Trên bệnh nhân không đáp ứng các mức liều này, có thể bổ sung dopamin để đạt mức huyết áp, lượng nước tiểu và tưới máu tuần hoàn phù hợp.

Trong quá trình điều trị cần đánh giá liên tục về thể tích máu, sự tăng co bóp tim và tưới máu ngoại vi.

Liều dùng của dopamin cần được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân, đặc biệt chú ý khi xuất hiện giảm lượng nước tiểu, tăng loạn nhịp nhanh hoặc mới xuất hiện rối loạn nhịp, là những dấu hiệu để giảm liều hoặc ngừng tạm thời dopamin.

Trên những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc ức chế MAO trong vòng 2 - 3 tuần trước khi sử dụng dopamin thì cần giảm liều dopamin, liều khởi đầu nên được giảm còn ít nhất bằng 1/10 liều thường dùng.

Cần kiểm soát thận trọng tốc độ truyền dopamin để tránh vô tình đưa thuốc cùng lúc với lượng lớn (bolus).

Cuối thời gian điều trị, liều phải giảm dần, cách nửa giờ giảm một lần với sự giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch.

Ở người cao tuổi: trong các thử nghiệm lâm sàng với dopamin, số lượng bệnh nhân tuổi từ 65 trở lên không đủ để xác định sự khác biệt so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Liều khởi đầu ở người cao tuổi giống như liều thông thường cho người lớn.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế MAO: Vì dopamin được chuyển hóa bởi enzym monoamin oxidase (MAO), nên các thuốc ức chế enzym này sẽ làm tăng hiệu lực và thời gian tác dụng của dopamin. Trên bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế MAO, thời gian tác dụng của dopamin có thể kéo dài tới 1 giờ. Do đó, đối với bệnh nhân đang điều trị thuốc ức chế MAO trước khi dùng dopamin, cần giảm liều dopamin, liều dopamin khởi đầu giảm còn ít nhất bằng 1/10 liều thường dùng.

Phenytoin: Sử dụng phenytoin đường tĩnh mạch trên bệnh nhân đang truyền dopamin có thể dẫn tới hạ huyết áp và chậm nhịp tim. Không nên dùng phenytoin trên bệnh nhân đang sử dụng dopamin, hoặc nếu cần thiết phải dùng thì phải hết sức thận trọng.

Thuốc chẹn alpha và beta: Tác dụng trên tim của dopamin sẽ bị đối kháng bởi các thuốc chẹn beta-adrenergic như propranolol và metoprolol, còn tác dụng co mạch ngoại vi của dopamin khi dùng liều cao bị đối kháng bởi các thuốc chẹn alpha-adrenergic.

Butyrophenon (như haloperidol), phenothiazin và các opiat có thể làm mất tác dụng giãn mạch thận và mạch mạc treo ruột của dopamin ở liều thấp.

Thuốc lợi tiểu: Sử dụng dopamin liều thấp cùng lúc với các thuốc lợi tiểu có thể làm tăng tác dụng của các thuốc lợi tiểu.

Các dẫn chất alkaloid của lã mạch: Nên tránh sử dụng trong khi dùng dopamin do khả năng gây co mạch quá mức.

Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và guanethidin có thể làm tăng tác dụng trên huyết áp của dopamin.

Reserpin, glycosid trợ tim, metoclopramid khi dùng cùng dopamin gây tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Các thuốc co mạch hoặc oxytocin có thể gây tăng huyết áp dai dẳng nghiêm trọng.

Các thuốc gây mê cyclopropan hoặc hydrocarbon halogen làm tăng tính tự động của tim và tăng nhạy cảm của cơ tim với các catecholamin, như dopamin có thể gây ra rối loạn nhịp thất và tăng huyết áp. Do đó, cần hết sức thận trọng khi sử dụng dopamin trên bệnh nhân đang được gây mê bằng cyclopropan hay hydrocarbon halogen. Nghiên cứu trên động vật cho thấy loạn nhịp thất do dopamin trong quá trình gây mê có thể bị đảo ngược bởi propranolol.

Tương kỵ

Dopamin bị mất hoạt tính khi pha loãng trong dung dịch kiềm, vì vậy không được pha trong natri bicarbonat hoặc các dung dịch kiềm khác. Sự tương kỵ cũng xảy ra khi trộn dopamin với các tác nhân oxy hóa, muối sắt, furosemid, thiopental, insulin, alteplase, ampicilin, acyclovir, amphotericin B, gentamicin, benzylpenicilin (penicilin G).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tăng huyết áp quá mức, đặc biệt trên những bệnh nhân có tiền sử bị nghẽn mạch.

Xử trí: Do thuốc có thời gian tác dụng ngắn nên chỉ giảm liều hoặc ngừng thuốc cũng đủ giải quyết. Trường hợp quá liều cao có độc tính nặng có thể dùng thuốc chẹn alpha-adrenergic tác dụng ngắn là phentolamin.

Cập nhật lần cuối: 2019.

DORIPENEM

Tên chung quốc tế: Doripenem.

Mã ATC: J01DH04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột thuốc pha tiêm chứa doripenem monohidrat tương đương với 250 mg, 500 mg doripenem.

Dược lực học

Phổ tác dụng: Doripenem có phổ tác dụng rộng, trên nhiều loại vi khuẩn Gram âm, Gram dương hiếu khí và một số vi khuẩn kỵ khí. Phổ tác dụng của doripenem tương tự như meropenem và imipenem, tuy nhiên doripenem có phần mạnh hơn so với các carbapenem khác trên *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với vi khuẩn Gram dương hiếu khí tùy tiện, bao gồm *Streptococcus intermedius* và *Streptococcus constellatus*. Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng nhạy cảm với methicilin và oxacilin), *S. epidermidis*, *S. agalactiae* (*Streptococcus* nhóm B) và *S. pyogenes* (*Streptococcus* beta tan huyết nhóm A).

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với vi khuẩn Gram âm hiếu khí tùy tiện, bao gồm *Escherichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*. Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. derogenes*, *K. oxytoca*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* và một số chủng *Burkholderia cepacia*.

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với nhiều vi khuẩn kỵ khí, bao gồm *Bacteroides fragilis*, *B. caccae*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus* và *Peptostreptococcus micros*.

Cơ chế tác dụng: Doripenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự các carbapenem khác (ertapenem, imipenem, meropenem). Doripenem có tác dụng diệt khuẩn. Giống như các beta-lactam khác, doripenem ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn bằng cách gắn vào protein liên kết penicilin (PBP) để làm bất hoạt các protein này. Thuốc có ái lực cao với PBP 2 và PBP 3 của *Pseudomonas aeruginosa* và PBP 2 của *Escherichia coli*.

Kháng thuốc: Cơ chế kháng thuốc của vi khuẩn đối với doripenem bao gồm bất hoạt thuốc bởi enzym thủy phân carbapenem (metallo-beta-lactamase), đột biến tại PBP, giảm tính thấm lớp màng ngoài do giảm các kênh porin và bơm đẩy chủ động thuốc ra ngoài. Doripenem bền vững với nhiều beta-lactamase bao gồm các penicilinase và cephalosporinase, tuy nhiên không bền với tác dụng thủy phân của các beta-lactamase thủy phân carbapenem. Kháng chéo có thể xảy ra giữa doripenem và các kháng sinh carbapenem khác, tuy nhiên một số chủng (ví dụ như vài chủng *P. aeruginosa*) kháng với các carbapenem khác có thể vẫn nhạy cảm với doripenem.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc được dùng theo đường tĩnh mạch nên được hấp thu hoàn toàn.

Phân bố: Dược động học của doripenem tuyến tính trong khoảng liều truyền tĩnh mạch 0,5 - 1 g. Ở người khỏe mạnh, sau khi truyền tĩnh mạch 500 mg doripenem trong 1 giờ, nồng độ tối đa đo được trong huyết tương là 23 microgam/ml. Tỷ lệ doripenem liên kết với protein huyết tương khoảng 8,1% và không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết tương. Thuốc được phân bố rộng rãi tới các mô và dịch của cơ thể, bao gồm các tổ chức trong ổ bụng, dịch màng bụng, mật, mô túi mật và nước tiểu. Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng ở người trưởng thành khỏe mạnh là 16,8 lít (dao động từ 8,09 - 55,5 lít), tương tự thể tích dịch ngoại bào (18,2 lít).

Chuyển hóa: Doripenem được chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa mở vòng không còn hoạt tính (doripenem M1), chủ yếu nhờ dehydropeptidase-I. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy thuốc không được chuyển hóa bởi các isoenzym cytochrom P450 ở gan.

Thải trừ: Doripenem được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận, nhờ quá trình bài tiết ở ống thận và lọc qua cầu thận. Sau khi dùng một liều đơn doripenem 500 mg, 75% liều ban đầu ở dạng không đổi và 15% liều ban đầu dưới dạng chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 48 giờ. Ít hơn 1% liều dùng thải trừ qua phân. Doripenem không bị tích lũy khi dùng chế độ liều lặp lại (truyền tĩnh mạch 500 mg hoặc 1 g trong 1 giờ, cách mỗi 8 giờ, trong 7 - 10 ngày) ở người có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh của thuốc khoảng 1 giờ ở người trưởng thành khỏe mạnh. Diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc tăng lên ở người suy thận. Thuốc bị loại trừ bởi thẩm tách máu.

Liên quan dược lực học/dược động học:

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh, giống như các kháng sinh khác họ beta-lactam, thời gian có nồng độ doripenem trong huyết tương cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là thông số