

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng: Doripenem 500 mg, mỗi 8 giờ, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ. Thời gian dùng 5 - 14 ngày, bao gồm cả liệu pháp kháng sinh đường uống thích hợp được chuyển đổi khi bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng cải thiện sau ít nhất 3 ngày dùng doripenem đường tĩnh mạch.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, bao gồm cả viêm thận bể thận: Doripenem 500 mg, mỗi 8 giờ, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ. Thời gian dùng 10 ngày, có thể lên tới 14 ngày nếu bệnh nhân mắc đồng thời nhiễm khuẩn huyết.

Bệnh nhân suy thận:

Cần giảm liều doripenem khi dùng cho bệnh nhân có $Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút:

Cl_{cr} 30 - 50 ml/phút: 250 mg, cách mỗi 8 giờ, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ.

Cl_{cr} 11 - 29 ml/phút: 250 mg, cách mỗi 12 giờ, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ.

Doripenem bị thải loại trong khi thẩm tách máu, tuy nhiên chưa đủ dữ liệu để khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân thẩm tách máu.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có thông số về dược động học của doripenem ở bệnh nhân suy gan. Vì doripenem không chuyển hóa qua gan nên suy giảm chức năng gan sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều doripenem ở bệnh nhân trên 65 tuổi có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, cần lựa chọn liều dùng cẩn thận vì bệnh nhân cao tuổi thường bị giảm chức năng thận hoặc tăng nitơ huyết trước thận so với người trẻ tuổi.

Tương tác thuốc

Acid valproic: Doripenem làm giảm nồng độ acid valproic xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, có thể làm tăng nguy cơ bị cơn động kinh. Cơ chế tương tác chưa được biết, tuy nhiên dữ liệu từ nghiên cứu *in vitro* và động vật cho thấy doripenem có thể ức chế thủy phân chất chuyển hóa glucuronid để chuyển dạng về acid valproic nên làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh. Nếu không thể thay doripenem bằng kháng sinh khác, cần cân nhắc bổ sung liệu pháp chống động kinh. Dược động học của doripenem không bị ảnh hưởng bởi acid valproic.

Probenecid: Probenecid làm giảm bài tiết doripenem qua ống thận, làm tăng nồng độ thuốc trong máu và kéo dài thời gian thải trừ thuốc. Nên tránh sử dụng đồng thời.

Các thuốc kháng sinh khác: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ít có khả năng doripenem đối kháng hoặc bị đối kháng tác dụng bởi các kháng sinh khác (như amikacin, co-trimoxazol, daptomycin, levofloxacin, linezolid, vancomycin).

Các thuốc ảnh hưởng hoặc được chuyển hóa bởi enzym cytochrom P450 ở gan: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy không có khả năng xảy ra tương tác.

Các thuốc chuyển hóa bởi uridin diphosphat-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT 1A1): Nghiên cứu *in vitro* cho thấy doripenem không gây cảm ứng UGT 1A1.

Tương kỵ

Doripenem tương kỵ với amphotericin, diazepam, propofol. Ngoài dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, không trộn doripenem với bất kỳ dung môi và thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Khi quá liều doripenem cần ngừng thuốc và điều trị triệu chứng. Doripenem có thể được thải trừ nhờ thẩm tách máu nhưng hiện chưa có thông tin phù hợp về việc tiến hành thẩm tách máu khi quá liều doripenem.

Cập nhật lần cuối: 2020.

DOXAZOSIN

Tên chung quốc tế: Doxazosin.

Mã ATC: C02CA04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể giao cảm α_1 -adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 4 mg, 8 mg.

Dược lực học

Tác dụng hạ huyết áp:

Doxazosin (thường dùng dưới dạng mesylat), một dẫn chất của quinazolin, là tác nhân ức chế chọn lọc thụ thể α_1 -adrenergic ở sau sinap. Doxazosin làm giãn cả động mạch và tĩnh mạch ngoại vi, làm giảm lượng máu từ tĩnh mạch về tim nên làm giảm sức cản ngoại vi, từ đó có tác dụng hạ huyết áp. Các thuốc ức chế thụ thể α_1 ở mạch ngoại vi có tác dụng ngăn ngừa co mạch do kích thích adrenergic nên gây giãn mạch và hạ huyết áp mà không làm thay đổi nhịp tim. Do đặc tính đó của doxazosin và các thuốc chẹn α_1 -adrenergic nên quá trình điều hòa ngược để giải phóng norepinephrin được bảo tồn. Nghiên cứu trên người khỏe mạnh cho thấy doxazosin đối kháng cạnh tranh với tác dụng gây tăng huyết áp của phenylephrin (một chất chủ vận α) và tác dụng gây tăng huyết áp tâm thu của norepinephrin.

Doxazosin dùng kéo dài còn làm giảm chút ít nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và triglycerid trong huyết tương. Do đó thuốc có thể có lợi cho người bệnh tăng huyết áp kèm theo rối loạn lipid huyết.

Doxazosin không có tác dụng bất lợi trên chuyển hóa, lại có tác dụng cải thiện độ nhạy cảm với insulin (trên bệnh nhân giảm nhạy cảm) nên phù hợp để sử dụng trên bệnh nhân mắc kèm đái tháo đường, gút và kháng insulin.

Tác dụng trên phì đại lành tính tuyến tiền liệt:

Các triệu chứng của phì đại lành tính tuyến tiền liệt như tiểu nhiều, tiểu đêm, dòng nước tiểu bị gián đoạn và yếu có liên quan đến các yếu tố về giải phẫu và động học của tuyến tiền liệt. Yếu tố về giải phẫu là sự gia tăng kích thước tuyến tiền liệt, một phần do tăng sản tế bào cơ trơn ở lớp đệm của tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, mức độ nặng các triệu chứng và mức độ tắc nghẽn niệu đạo không liên quan chặt chẽ đến kích thước của tuyến tiền liệt. Yếu tố về động học là sự tăng trương lực cơ trơn ở tuyến tiền liệt và cổ bàng quang. Mức độ trương lực cơ trơn ở các vị trí này được điều hòa bởi thụ thể α_1 vốn có mật độ cao ở lớp đệm tuyến tiền liệt, màng bọc tiền liệt và cổ bàng quang. Doxazosin có ái lực cao và phong tỏa chọn lọc các thụ thể α_1 -adrenergic nên đối kháng một cách chọn lọc với cơ bóp tuyến tiền liệt, màng bọc tiền liệt, cổ bàng quang do đó trương lực các cơ quan trên đều giảm. Kết quả là áp lực niệu đạo, lực cản bài niệu từ bàng quang đều giảm, giải thoát tắc nghẽn đường tiểu và làm biến chuyển các triệu chứng phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Các thuốc chẹn thụ thể α_1 được chứng minh là làm giảm áp lực cơ bóp lúc dòng tiểu cực đại và do đó có thể ngăn ngừa tổn thương ở bàng quang hay đường niệu trên, tuy nhiên không làm đảo ngược sinh lý bệnh của bệnh lý này.

Một số thuốc chẹn α_1 dường như có thể điều hòa sự tăng trưởng của tuyến tiền liệt nhờ thúc đẩy chu trình chết của các tế bào tuyến tiền liệt cả lành tính và ác tính mà không ảnh hưởng đến tốc độ tăng sinh tế bào. Doxazosin và terazosin được chứng minh là thúc đẩy chu trình chết của các tế bào cơ trơn ở lớp đệm tuyến tiền liệt. Tác dụng này phụ thuộc liều trong khoảng liều thông thường, và độc lập với khả năng phong tỏa thụ thể α_1 của thuốc. Tác dụng này dường như góp phần cải thiện triệu chứng và đáp ứng điều trị

lâu dài với các thuốc chẹn alpha, trên bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Dược động học

Hấp thu: Doxazosin hấp thu tốt khi uống, nồng độ đỉnh đạt được sau 2 - 3 giờ uống dạng viên nén và sau 6 - 8 giờ uống dạng viên giải phóng kéo dài. Nồng độ đỉnh của thuốc sau khi uống dạng viên giải phóng kéo dài bằng 1/3 nồng độ đỉnh của dạng viên nén, trong khi nồng độ đáy của 2 dạng này là tương tự nhau. Sinh khả dụng của dạng viên nén khoảng 65%, của dạng viên giải phóng kéo dài khoảng 54 - 59%. Đối với dạng giải phóng kéo dài, thời gian lưu trên đường tiêu hóa giảm (ví dụ: hội chứng ruột ngắn) có thể làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương, và ngược lại, thời gian lưu trên đường tiêu hóa tăng (ví dụ: táo bón kéo dài) có thể làm tăng lượng thuốc được hấp thu.

Ảnh hưởng của thức ăn: Khi uống viên nén doxazosin cùng bữa ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm khoảng 18% và diện tích dưới đường cong giảm 12%, tuy nhiên mức giảm này không có ý nghĩa lâm sàng. Đối với dạng viên giải phóng kéo dài, khi dùng thuốc cùng bữa ăn, nồng độ đỉnh của thuốc tăng 32% và AUC tăng 18%.

Phân bố: Sau khi được hấp thu vào cơ thể, khoảng 98% lượng doxazosin liên kết với protein huyết tương và không bị loại trừ khi thâm tách máu.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu qua isoenzym CYP3A4, và ở mức độ ít hơn qua CYP2D6 và CYP2C9, thông qua quá trình O-demethyl hóa và hydroxyl hóa. Một số chất chuyển hóa có hoạt tính được xác định, nhưng dược động học của các chất này chưa được biết rõ.

Thải trừ: Doxazosin được bài xuất chủ yếu qua phân, khoảng 63%, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa, một lượng nhỏ (< 5%) ở dạng không biến đổi. Khoảng 9% lượng thuốc được bài xuất qua nước tiểu. Quá trình bài xuất từ huyết tương diễn ra theo 2 pha. Nửa đời thải trừ của dạng viên nén khoảng 22 giờ, của dạng viên giải phóng kéo dài khoảng 15 - 19 giờ.

Dược động học của doxazosin dạng viên giải phóng kéo dài không thay đổi đáng kể ở người cao tuổi (trên 65 tuổi) so với người trẻ tuổi hơn.

Dược động học của doxazosin dạng viên nén không thay đổi ở bệnh nhân suy thận.

Rất ít dữ liệu về dược động học của doxazosin trên bệnh nhân suy gan. Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân suy gan mức độ trung bình, sau khi dùng liều đơn doxazosin, AUC tăng 43% và mức độ thải trừ giảm khoảng 30%.

Chỉ định

Tăng huyết áp ở người lớn. Doxazosin có thể dùng đơn độc hay phối hợp trong liệu pháp điều trị tăng huyết áp.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt ở người lớn. Doxazosin được chỉ định để điều trị tắc nghẽn đường tiểu và những triệu chứng do tắc nghẽn hoặc kích thích liên quan đến phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Doxazosin được chỉ định cho bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt có hoặc không có tăng huyết áp.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dẫn chất quinazolin (prazosin, tetrazosin, doxazosin).

Bệnh nhân có tiền sử hạ huyết áp thể đứng.

Bệnh nhân đồng mắc phì đại lành tính tuyến tiền liệt và tắc nghẽn đường tiết niệu trên, hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu mạn tính, sỏi bàng quang.

Bệnh nhân huyết áp thấp (đối với chỉ định phì đại lành tính tuyến tiền liệt).

Không dùng doxazosin đơn độc trên những bệnh nhân vô niệu

hoặc bàng quang căng đầy nước tiểu kèm hay không kèm suy giảm chức năng thận tiến triển.

Thận trọng

Bệnh nhân có thể bị hạ huyết áp thể đứng hoặc ngất trong khi dùng doxazosin, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên. Do đó, cần kiểm soát huyết áp sau khi bắt đầu dùng thuốc. Khi bắt đầu sử dụng doxazosin, bệnh nhân cần được hướng dẫn cách tránh hạ huyết áp thể đứng, tránh chấn thương nếu có bị hạ huyết áp đột ngột.

Giống như các thuốc hạ huyết áp có tác dụng giãn mạch khác, cần thận trọng khi dùng doxazosin trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch cấp tính như phù phổi cấp do hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá, suy tim cung lượng cao, suy tim phải do thuyên tắc phổi hoặc tràn dịch màng tim, suy tim thất trái với áp lực đổ đầy thấp.

Do doxazosin được chuyển hóa gần như hoàn toàn qua gan, nên cần dùng thuốc một cách thận trọng đối với người bệnh có tổn thương gan. Không khuyến cáo dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng do không có dữ liệu sử dụng thuốc trên những bệnh nhân này. Cần thận trọng khi sử dụng doxazosin cùng các thuốc ức chế phosphodiesterase-5 (PDE-5) như sildenafil, tadalafil và vardenafil do cả doxazosin và các thuốc này đều có tác dụng giãn mạch và có thể dẫn đến hạ huyết áp. Để giảm nguy cơ hạ huyết áp thể đứng, chỉ nên bắt đầu sử dụng các thuốc ức chế PDE-5 nếu bệnh nhân ổn định huyết động khi dùng liệu pháp chẹn alpha. Ngoài ra, nên khởi đầu các thuốc ức chế PDE-5 với liều thấp nhất có thể và dùng thuốc này sau thời điểm uống doxazosin 6 giờ. Hiện chưa có dữ liệu đối với doxazosin viên giải phóng kéo dài.

Trên bệnh nhân phẫu thuật đục thủy tinh thể: Đã ghi nhận một số bệnh nhân gặp hội chứng mỏng mắt mềm trong mổ IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) trong phẫu thuật đục thủy tinh thể khi bệnh nhân đang sử dụng hoặc trước đó có sử dụng tamsulosin, là một thuốc chẹn alpha. Một số báo cáo tương tự được ghi nhận với các thuốc chẹn alpha khác, nên không loại trừ doxazosin. Do IFIS có thể dẫn đến tăng nguy cơ gặp các biến chứng trong quá trình phẫu thuật đục thủy tinh thể, nên tiền sử dùng các thuốc chẹn alpha, cần được lưu ý trước khi phẫu thuật. Việc dùng thuốc chẹn alpha, trước khi phẫu thuật thủy tinh thể không cho thấy có lợi ích hơn.

Cương cứng dương vật kéo dài không tự chủ (priapism): Tình trạng cương dương kéo dài không tự chủ liên quan đến thuốc chẹn alpha, như doxazosin đã được ghi nhận trong giai đoạn hậu mãi của thuốc. Nếu không điều trị ngay, tình trạng này có thể dẫn đến tổn thương mô dương vật và gây mất chức năng của dương vật hoàn toàn.

Sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt: Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt gây ra nhiều triệu chứng giống phì đại lành tính tuyến tiền liệt, và 2 bệnh lý này có thể cùng xuất hiện trên một bệnh nhân. Cần phải sàng lọc và loại trừ ung thư tuyến tiền liệt trước khi điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt bằng doxazosin.

Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm: Doxazosin có thể ảnh hưởng đến hoạt tính renin huyết tương và sự bài tiết acid vanilyl-mandelic qua nước tiểu, nên cần cân nhắc khi phân tích kết quả xét nghiệm. Trong một số công thức của dạng viên giải phóng kéo dài, một lớp vỏ trợ được bao ngoài viên thuốc để kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc. Qua đường tiêu hóa, phần thuốc được hấp thu còn lớp vỏ trợ này được bài tiết vào phân. Do đó, bệnh nhân khi đi ngoài có thể nhìn thấy lớp vỏ này giống như hình viên thuốc trong phân. Hiệu quả và an toàn của doxazosin chưa được chứng minh trên trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Trong các thử nghiệm trên động vật, doxazosin không gây dị tật trên thai, nhưng đã ghi nhận giảm tỷ lệ sống sót của thai khi dùng

doxazosin liều rất cao, và một vài trường hợp thuốc gây kim hãm phát triển của con non sau sinh. Trên người, do thiếu những nghiên cứu có đối chứng đầy đủ trên phụ nữ mang thai nên tính an toàn khi sử dụng doxazosin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Do vậy, chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi được đánh giá là lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên một trường hợp cho thấy thuốc được bài tiết vào sữa rất ít, liều tương đối của trẻ bú mẹ dưới 1% và tỉ lệ nồng độ thuốc trong sữa/huyết tương là 0,1. Tuy nhiên dữ liệu này chưa đủ để kết luận về việc bài tiết doxazosin vào sữa. Cũng chưa rõ ảnh hưởng của doxazosin đến việc bài tiết sữa và lên trẻ bú mẹ. Do vậy, chỉ sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú nếu được đánh giá là lợi ích vượt trội nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của doxazosin trên người bệnh điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt tương tự trên bệnh nhân điều trị tăng huyết áp.

Thường gặp

Tim mạch: hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, đánh trống ngực, loạn nhịp nhanh.

Thần kinh: chóng mặt, hoa mắt, đau đầu.

Da: ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: suy giảm tình dục.

Tiêu hóa: đau bụng, khó tiêu, khô miệng, buồn nôn.

Cơ - xương và mô liên kết: đau lưng, đau cơ.

Tai: cảm giác mất thăng bằng.

Hô hấp: nhiễm trùng đường hô hấp, viêm phế quản, ho, rối loạn nhịp thở, viêm mũi.

Thận và tiết niệu: nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm bàng quang, tiểu không tự chủ.

Khác: suy nhược, triệu chứng giống cúm, phù ngoại vi.

Ít gặp

Hệ miễn dịch: phản ứng dị ứng.

Chuyển hóa: gút, chán ăn hoặc thèm ăn.

Tâm thần: bối rối, cảm giác phiền muộn, lo lắng, mất ngủ, bồn chồn.

Thần kinh: biến cố mạch não, giảm cảm giác, ngất, run.

Tai: ù tai.

Tim mạch: đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim.

Hô hấp: chảy máu cam.

Da: phát ban.

Cơ - xương: đau khớp.

Thận và tiết niệu: khó tiểu, tiểu ra máu.

Sinh dục: liệt dương.

Khác: đau, phù mắt, tăng cân.

Hiếm gặp

Hệ máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Thần kinh: chóng mặt do thay đổi tư thế, dị cảm.

Mắt: nhìn mờ.

Tim mạch: loạn nhịp tim, cảm giác nóng bừng.

Hô hấp: co thắt phế quản.

Gan: ứ mật, viêm gan, vàng da.

Da: mề đay, rụng tóc, ban xuất huyết.

Thận và tiết niệu: tiểu nhiều, tiểu đêm.

Sinh dục: vú to ở nam, cương dương kéo dài không tự chủ.

Khác: mệt mỏi, khó chịu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn thường nhẹ và vừa. Chỉ phải ngừng thuốc do ADR ở một số ít người bệnh tăng huyết áp. Nguyên nhân chính phải ngừng thuốc là do những hiệu ứng do tư thế, phù, mệt

mỏi và rối loạn nhịp tim.

Phản ứng không mong muốn đáng lưu ý nhất trong sử dụng doxazosin là tụt huyết áp kèm theo ngất và các hiệu ứng do tư thế (buồn ngủ, hoa mắt, chóng mặt). Hiệu ứng tư thế do doxazosin gây nên có liên quan đến liều lượng và đặc biệt liên quan đến tư thế đứng sau khi dùng liều ban đầu, và thường xảy ra vào khoảng 2 - 6 giờ sau khi dùng thuốc; do đó dùng doxazosin phải bắt đầu bằng liều thấp, tăng liều từ từ theo đáp ứng của người bệnh và phải theo dõi huyết áp trong suốt thời gian trên sau khi dùng thuốc. Nếu xuất hiện ngất, cần để người bệnh ở tư thế nằm và điều trị hỗ trợ nếu cần. Người bệnh cần được thông báo trước là nếu xuất hiện bất kỳ một triệu chứng nào do tư thế gây nên thì cần phải nằm hoặc ngồi. Cũng cần đề phòng, tránh những tình thế mà khi ngất xảy ra, có thể dẫn đến chấn thương. Người bệnh đang dùng doxazosin khi dùng thêm các thuốc chống tăng huyết áp khác phải thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Doxazosin mesylat được dùng bằng đường uống. Dạng viên nén có thể uống vào buổi tối hoặc buổi sáng. Viên giải phóng kéo dài nên uống vào bữa sáng, phải nuốt nguyên viên thuốc với nước, không được cắt, bẻ, nghiền, nhai viên thuốc.

Cần giám sát huyết áp ít nhất 6 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu dùng lại doxazosin dạng viên nén sau vài ngày dùng thuốc, cần dùng lại với liều bằng liều khởi đầu. Đối với dạng viên giải phóng kéo dài, sau dùng thuốc vài ngày, dùng lại với liều 4 mg, ngày 1 lần.

Khi chuyển đổi doxazosin dạng viên nén sang viên giải phóng kéo dài, cần bắt đầu doxazosin viên giải phóng kéo dài ở mức liều thấp nhất 4 mg, ngày 1 lần. Trước khi chuyển đổi sang viên giải phóng kéo dài, không dùng doxazosin viên nén vào buổi tối hôm trước.

Liều lượng

Tăng huyết áp:

Dạng viên nén: Liều khởi đầu cho người lớn là 1 mg, ngày 1 lần. Liều dùng có thể tăng đến 2 mg, ngày 1 lần sau 1 - 2 tuần, sau đó có thể tăng đến 4 mg, ngày 1 lần, nếu cần. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng ở liều 4 mg/ngày hoặc thấp hơn. Liều dùng có thể tăng đến 8 mg hoặc tối đa 16 mg, ngày 1 lần.

Dạng viên giải phóng kéo dài: Phần lớn bệnh nhân đáp ứng ở liều 4 mg, ngày 1 lần. Thời gian đạt hiệu quả tối đa của thuốc có thể đến 4 tuần. Nếu cần, có thể tăng đến liều tối đa 8 mg, ngày 1 lần, tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt:

Dạng viên nén: Liều khởi đầu là 1 mg, ngày 1 lần vào lúc đi ngủ. Sau đó để đạt được kết quả mong muốn về cải thiện triệu chứng và niệu động học thì có thể tăng liều đến 2 mg, sau đó 4 mg hoặc tối đa 8 mg ngày 1 lần, nếu cần. Khoảng thời gian tăng liều là 1 - 2 tuần. Dạng viên giải phóng kéo dài: Liều khuyến cáo là 4 mg, ngày 1 lần. Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng, có thể tăng đến liều tối đa 8 mg, ngày 1 lần.

Người cao tuổi: Dùng liều tương tự liều ở người lớn.

Người suy thận: Dùng liều tương tự liều ở người lớn do được động học của thuốc không thay đổi trên người suy thận.

Người suy gan: Rất ít dữ liệu của thuốc trên người suy gan. Do doxazosin được chuyển hóa hoàn toàn ở gan nên cần sử dụng thuốc thận trọng trên người suy gan.

Tương tác thuốc

Dùng doxazosin cùng với các thuốc ức chế phosphodiesterase-5 (PDE-5), bao gồm sildenafil, tadalafil, vardenafil, có thể dẫn đến hạ huyết áp. Không có dữ liệu đối với dạng viên giải phóng kéo dài. Hầu hết (98%) doxazosin trong cơ thể gắn với protein huyết tương. Dữ liệu *in vitro* trên huyết thanh người cho thấy doxazosin không

ảnh hưởng đến khả năng gắn protein huyết tương của digoxin, warfarin, phenytoin hay indomethacin.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy doxazosin là cơ chất của isoenzym CYP3A4. Cần thận trọng khi dùng doxazosin cùng với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, như clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol.

Doxazosin đã được phối hợp mà không ghi nhận bất kỳ tương tác thuốc bất lợi nào trên lâm sàng với các thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, thuốc chẹn beta, NSAID, thuốc kháng sinh, thuốc uống hạ đường huyết, thuốc chống đông máu. Tuy nhiên, còn thiếu dữ liệu từ các nghiên cứu về tương tác thuốc.

Doxazosin có khả năng làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn alpha và các thuốc hạ huyết áp khác.

Dùng phối hợp với cimetidin có thể làm tăng nhẹ nồng độ doxazosin trong huyết tương.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng quá liều doxazosin sẽ gây hạ huyết áp nghiêm trọng. Dữ liệu về quá liều doxazosin rất ít. Ngất đã xảy ra ở trường hợp người lớn nhện dơi và dùng doxazosin liều 16 mg. Các triệu chứng quá liều bao gồm: đau đầu, chóng mặt, bất tỉnh, ngất, tụt huyết áp, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim, buồn nôn, nôn, có thể hạ đường huyết, hạ kali huyết.

Xử trí: Cần đặt ngay người bệnh ở tư thế nằm, đầu thấp, và tiến hành thêm các biện pháp điều trị triệu chứng, theo dõi tình trạng dịch và chất điện giải, dùng thuốc vận mạch (noradrenalin hoặc ephedrin) nếu cần. Do doxazosin liên kết chặt với protein nên không có chỉ định thẩm phân máu.

Cập nhật lần cuối: 2019.

DOXEPIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Doxepin hydrochloride.

Mã ATC: N06AA12.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Viên nén: 3 mg, 6 mg.

Dung dịch uống đậm đặc: 10 mg/ml.

Kem bôi tại chỗ 5% (4,43% doxepin).

Dược lực học

Doxepin hydroclorid là thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tương tự các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác, doxepin có tác dụng chống trầm cảm chủ yếu là do ức chế thu hồi serotonin và norepinephrin về màng trước synap của noron thần kinh, làm tăng nồng độ các chất này tại synap TKTW. Mức độ ức chế thu hồi noradrenalin trung bình và ức chế thu hồi serotonin yếu. Thuốc còn có tác dụng kháng histamin, kháng cholinergic, kháng serotoninergic.

Dược động học

Doxepin được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa và có thể hấp thu khi dùng đường bôi ngoài da. Khoảng 55 - 87% liều hấp thu qua đường uống bị chuyển hóa bước một ở gan bằng phản ứng khử methyl tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là desmethyl-doxepin. Hấp thu thuốc bị ảnh hưởng bởi thức ăn: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC tăng lên 41% và nồng độ đỉnh C_{max} tăng lên 15%, đồng thời T_{max} chậm lại khoảng 3 giờ sau khi uống viên nén 6 mg cùng bữa ăn giàu chất béo so với uống lúc đói. Do vậy, với mục đích duy trì giấc ngủ, để có tác dụng nhanh và hạn chế

ADR vào ngày hôm sau, không nên uống viên nén 3 mg và 6 mg trong vòng 3 giờ trước hoặc sau bữa ăn. Quá trình chuyển hóa của doxepin bao gồm các phản ứng khử methyl, oxy hóa, thủy phân và liên hợp glucuronic.

Doxepin và chất chuyển hoá desmethyl-doxepin phân bố rộng rãi khắp cơ thể, thể tích phân bố của doxepin khoảng 20 lít/kg; tỉ lệ liên kết với protein huyết tương của doxepin khoảng 76%. Nửa đời thải trừ của doxepin khoảng từ 8 - 24 giờ (trung bình 17 giờ), có thể tăng nhiều khi dùng quá liều; nửa đời thải trừ của desmethyl-doxepin từ 33 - 80 giờ (trung bình 51 giờ). Doxepin đi qua hàng rào máu - não, nhau thai và sữa mẹ.

Doxepin bài tiết phần lớn qua nước tiểu, chủ yếu là các chất chuyển hóa ở dạng tự do hoặc ở dạng liên hợp.

Chỉ định

Các bệnh lý trầm cảm, đặc biệt khi cần đến tác dụng gây ngủ (ở người bệnh kích động và lo âu), dùng dạng viên nang hoặc dung dịch uống đậm đặc.

Chứng mất ngủ (khó duy trì giấc ngủ), dùng dạng viên nén.

Ngừa do chàm, dùng dạng kem bôi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc; phụ nữ cho con bú; bệnh nhân bị glôcôm góc đóng; bệnh nhân có nguy cơ bí tiểu tiện; dùng đồng thời hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng IMAO.

Rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp tính; loạn nhịp tim; giai đoạn hưng cảm của rối loạn lưỡng cực; block nhĩ thất; thời gian hồi phục sau nhồi máu cơ tim ở người lớn.

Thận trọng

Nguy cơ tự sát: Người bệnh trầm cảm hoặc có các rối loạn tâm thần sử dụng các thuốc chống trầm cảm nói chung có nguy cơ tự sát hoặc có ý định tự sát đặc biệt là những người có tiền sử thực hiện hành vi tự sát, người thể hiện rõ rệt ý định tự sát từ trước khi bắt đầu điều trị và người dưới 25 tuổi. Do vậy khi dùng những thuốc này, cần giám sát chặt chẽ nhất giai đoạn đầu điều trị và khi thay đổi liều. Cần cân nhắc thay đổi chế độ liều hoặc ngừng điều trị nếu triệu chứng trầm cảm tiến triển xấu hơn, người bệnh tự sát hoặc có các biểu hiện tiên lượng cho các tình trạng này.

Buồn ngủ: Thuốc có thể gây buồn ngủ và nguy cơ buồn ngủ tăng lên khi uống rượu.

Bệnh nhân mắc các bệnh lý tim mạch; u tủy thượng thận, cường giáp (nguy cơ loạn nhịp); động kinh; tiền sử rối loạn tâm thần bao gồm rối loạn lưỡng cực; đái tháo đường; tăng nhãn áp, phì đại tuyến tiền liệt (ở người lớn); táo bón mạn tính.

Bệnh nhân suy gan, suy thận.

Bôi tại chỗ: Tránh bôi thuốc trên diện rộng do nguy cơ hấp thu, gây tác dụng toàn thân.

Người cao tuổi: Bệnh nhân cao tuổi đặc biệt nhạy cảm với nhiều ADR của thuốc chống trầm cảm ba vòng, nên ban đầu cần dùng liều thấp với sự giám sát chặt chẽ, đặc biệt trên chức năng tâm thần và trên tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và chặt chẽ ở người mang thai. Đối với trẻ nhỏ có mẹ dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng ngay trước khi sinh đã thấy có các vấn đề về tim (nhịp nhanh), bí tiểu hoặc tắc ruột, kích thích, suy hô hấp, co thắt cơ, co giật. Vì vậy thuốc này chỉ sử dụng cho người mang thai khi thật cần thiết theo chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

Thời kỳ cho con bú

Doxepin được thông báo gây ngủ và ức chế hô hấp ở trẻ bú mẹ có dùng thuốc. Chống chỉ định dùng thuốc dạng viên nang và dung dịch đậm đặc hàm lượng cao cho bà mẹ đang cho con bú. Đối với