

**Giảm tác dụng:** Doxycyclin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc: BCG vắc xin, vắc xin thương hàn, muối sắt, penicilin, thuốc tránh thai dạng uống.

Doxycyclin có thể làm giảm hấp thu calci, sắt, magesi, kẽm và các acid amin.

**Các thuốc sau làm giảm nồng độ/tác dụng của doxycyclin:**

Thuốc kháng acid chứa nhôm, calci, hoặc magesi làm giảm hấp thu doxycyclin.

Muối sắt và bismuth subsalicylat có thể làm giảm sinh khả dụng của doxycyclin.

Barbiturat, phenytoin và carbamazepin có thể làm giảm nửa đời của doxycyclin do làm tăng chuyển hóa.

Carbamazepin làm tăng nhanh chuyển hóa của doxycyclin.

Rifampicin làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương.

**Tương tác thuốc - thức ăn**

Nghiện rượu mạn tính có thể làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương. Thức ăn hoặc sữa có thể làm giảm nhẹ hấp thu doxycyclin nhưng mức độ ít hơn so với các tetracyclin khác.

Doxycyclin làm giảm hấp thu calci, sắt, magesi và acid amin.

**Giải pháp:** Uống doxycyclin xa các bữa ăn và các thuốc có chứa sắt, calci, magesi và acid amin.

#### **Quá liều và xử trí**

Triệu chứng quá liều doxycyclin tùy thuộc từng bệnh nhân và mức độ quá liều doxycyclin. Các triệu chứng thường gặp là buồn nôn và nôn, có thể kèm theo một số biểu hiện tác dụng không mong muốn. Không có thuốc điều trị đặc hiệu quá liều, thường dùng biện pháp rửa dạ dày và điều trị triệu chứng. Lọc máu nhân tạo không áp dụng vì không làm giảm doxycyclin trong máu.

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

## **DOXYLAMIN SUCCINAT**

**Tên chung quốc tế:** Doxylamine succinate.

**Mã ATC:** R06AA09.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng histamin H<sub>1</sub> gây ngủ, thế hệ thứ nhất.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 25 mg.

Doxylamin còn được dùng kết hợp với các thuốc ho hoặc giảm xung huyết mũi; hoặc kết hợp với pyridoxin.

**Dược lực học**

Doxylamin là một dẫn chất ethanolamin, thuộc nhóm kháng histamin H<sub>1</sub> thế hệ thứ nhất, có tác dụng kháng muscarinic và gây buồn ngủ mạnh. Tác dụng của doxylamin do đối kháng cạnh tranh có hồi phục với histamin tại thụ thể H<sub>1</sub>, làm giảm hoặc làm mất các tác dụng của histamin trên tế bào đích, không làm bất hoạt hoặc ngăn cản tổng hợp histamin, hoặc trong đa số trường hợp không ngăn cản giải phóng histamin.

Doxylamin làm giảm triệu chứng của phản ứng quá mẫn, trong các bệnh ngứa ngoài da, nó cũng như là một chất gây ngủ trong điều trị ngắn hạn mất ngủ.

Doxylamin cũng được dùng kết hợp với các thuốc ho hoặc giảm xung huyết mũi để làm giảm các triệu chứng ho và cảm lạnh.

Doxylamin được dùng kết hợp với pyridoxin để giảm nôn và buồn nôn với phụ nữ mang thai khi không đáp ứng với các biện pháp thận trọng như điều chỉnh chế độ ăn và lối sống.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Doxylamin hấp thu tốt qua đường uống, T<sub>max</sub> đường uống là 2 - 2,4 giờ, với trẻ em là 1 - 2 giờ.

**Phân bố:** Sau khi uống doxylamin succinat liều đơn 25 mg, C<sub>max</sub> đạt khoảng 100 nanogam/ml trong vòng 2 - 3 giờ. Tác dụng an thần xuất hiện sau khi uống khoảng 30 phút. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu của doxylamin.

**Chuyển hóa:** Doxylamin chuyển hóa qua gan thông qua quá trình N-dealkyl hóa và liên hợp N-acetyl.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của doxylamin khoảng 10,1 - 13,11 giờ, ở người già là 12,2 - 15,5 giờ, trẻ em là 14,8 - 17,5 giờ.

**Chỉ định**

Dùng cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:

Viêm mũi dị ứng.

Giảm các triệu chứng cảm lạnh.

Hỗ trợ điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với doxylamin hoặc các histamin là dẫn chất ethanolamin khác.

**Thận trọng**

Doxylamin không dùng cho trẻ sơ sinh đẻ non hoặc đủ tháng như các thuốc kháng histamin khác.

Đã có báo cáo quá liều và ngộ độc (kể cả tử vong) ở trẻ em dưới 2 tuổi khi dùng các dạng chế phẩm chứa thuốc kháng histamin (bao gồm cả doxylamin) dạng đơn độc hoặc kết hợp để giảm ho, long đờm và chống sung huyết mũi. Thuốc kháng histamin chỉ dùng cho trẻ em (< 12 tuổi) dưới sự theo dõi của thầy thuốc. Không nên dùng các dạng chế phẩm không kê đơn chứa doxylamin để điều trị ho và cảm lạnh cho trẻ em dưới 2 tuổi. Do lo ngại nguy cơ quá liều và độc tính cao xảy ra, một số nhà sản xuất chế phẩm chữa ho và cảm lạnh có doxylamin đã ghi trong nhãn sản phẩm là không dùng cho trẻ em dưới 4 tuổi.

Độ an toàn và hiệu quả của doxylamin khi dùng để hỗ trợ điều trị chứng mất ngủ cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được rõ. Trẻ em dùng thuốc kháng histamin có xu hướng bị tác dụng kích thích TKTW nghịch thường cao hơn người lớn.

Ức chế thần kinh trung ương là tác dụng thường gặp, có thể gây ngủ gật. Những người làm công việc đòi hỏi sự tỉnh táo (như người vận hành máy móc, lái xe) cần được cảnh báo trước khi dùng thuốc. Nên tránh dùng cho người cao tuổi (trừ các tình huống đặc biệt) do tác dụng kháng cholinergic mạnh và độ thanh thải giảm. Đặc biệt tránh dùng ở người cao tuổi có nguy cơ cao bị mê sảng vì có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng mê sảng, sa sút trí tuệ hoặc suy giảm nhận thức và ở nam giới có các triệu chứng đường tiết niệu dưới hoặc phì đại lành tính tuyến tiền liệt do giảm lưu lượng nước tiểu và bí tiểu có thể xảy ra.

Ở một số người, đặc biệt là trẻ em, thuốc kháng histamin có thể gây tác dụng kích thích nghịch thường bao gồm bồn chồn, mất ngủ, run cơ, hồi hộp, thậm chí co giật. Thuốc kháng histamin cũng có thể làm tăng nguy cơ co giật trên người bệnh bị tổn thương vỏ não và nên thận trọng khi dùng doxylamin trên bệnh nhân động kinh. Cần sử dụng thận trọng đối với người bị glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, hẹp môn vị - tá tràng, tắc nghẽn cổ bàng quang, hen, viêm phế quản mạn tính do nguy cơ tắc nghẽn đường thở, glôcôm góc hẹp.

**Thời kỳ mang thai**

Doxylamin succinat đã được dùng kết hợp với pyridoxin để làm giảm nôn và buồn nôn với phụ nữ mang thai.

Cho đến nay, chưa rõ về độc tính gây quái thai của doxylamin. Người mang thai cần tham vấn ý kiến của cán bộ y tế để cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng doxylamin trong thai kỳ.

**Thời kỳ cho con bú**

Không nên dùng doxylamin trong thời kỳ cho con bú do thuốc có thể ảnh hưởng đến tiết sữa và có thể phân bố vào sữa mẹ. Doxylamin



có nguy cơ gây các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng (như khó chịu, kích thích, buồn ngủ, ngưng thở ở trẻ sơ sinh, rối loạn hô hấp) trên trẻ bú mẹ dùng thuốc này. Cần cân nhắc dùng cho bú hoặc ngừng sử dụng doxylamin.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp*

Ức chế TKTW (từ buồn ngủ đến ngủ sâu), mệt mỏi, chóng mặt, mắt phối hợp, đau đầu, sa sút tâm thần vận động, Các tác dụng kháng muscarinic: khô miệng, giảm tiết dịch tiêu hóa, nhìn mờ, bí tiểu, táo bón, tăng trào ngược dạ dày.

*Ít gặp*

Buồn nôn, tiêu chảy, đau thượng vị, kích thích thần kinh nghịch thường (khi dùng với liều cao ở trẻ em hoặc người cao tuổi).

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Tránh dùng cho trẻ em và người cao tuổi vì dễ bị kích thích thần kinh nghịch thường. Buồn ngủ, chóng mặt có thể giảm sau vài ngày điều trị, hoặc thay thế bằng thuốc kháng histamin thế hệ 2.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Doxylamin succinat được dùng theo đường uống.

**Liều lượng**

*Viêm mũi dị ứng hoặc điều trị các triệu chứng cảm lạnh:*

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi dạng doxylamin succinat không kê đơn: 7,5 - 12,5 mg/lần, dùng cách mỗi 4 đến 6 giờ, một ngày không quá 75 mg. Nếu dùng doxylamin succinat dưới sự giám sát của bác sĩ, có thể dùng liều lên tới 25 mg, cách mỗi 4 đến 6 giờ hoặc 2 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/m<sup>2</sup>/ngày, chia thành nhiều lần, một ngày không quá 150 mg.

*Hỗ trợ điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ:*

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi dạng doxylamin succinat không kê đơn: 25 mg uống trước khi đi ngủ 30 phút. Không dùng quá 2 tuần. Cần đi khám bệnh nếu mất ngủ quá 2 tuần liên tiếp.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không khuyến cáo dùng.

**Tương tác thuốc**

*Tăng tác dụng và độc tính:*

Chất ức chế TKTW (như các barbiturat, benzodiazepin, opioid, thuốc chống loạn thần, rượu): Có thể xuất hiện tác dụng hiệp đồng ức chế TKTW, vì vậy cần thận trọng khi dùng phối hợp để tránh quá liều. Tránh sử dụng đồ uống có chứa cồn trong thời gian dùng doxylamin succinat.

Thuốc kháng muscarinic: có thể gây tác dụng kháng muscarinic hiệp đồng ở cả trung ương và ngoại vi, có thể gây ra các ADR nặng. Thuốc ức chế MAO, clozapin: có thể làm tăng tác dụng kháng muscarinic.

*Giảm tác dụng:*

Thuốc tránh thai phối hợp không làm thay đổi dược động học của doxylamin khi dùng liều đơn. Đã có một số trường hợp mất tác dụng tránh thai.

Betahistin: Đối kháng tác dụng của thuốc kháng histamin.

**Quá liều và xử trí**

Triệu chứng: Không có mối tương quan giữa lượng doxylamin đã uống hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương với tần suất và mức độ của triệu chứng quá liều.

Triệu chứng thường gặp nhất là mất ý thức. Có thể gặp biểu hiện loạn thần, động kinh và các triệu chứng kháng muscarinic như nhịp tim nhanh, giãn đồng tử. Một số trường hợp có myoglobin niệu kịch phát, tăng creatinin kinase và myoglobin niệu gợi ý khả năng doxylamin có độc tính trực tiếp lên cơ vân.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Có thể gây nôn, rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt nếu thời gian uống doxylamin chưa lâu và người bệnh còn tỉnh. Nếu cần, có thể dùng thuốc gây tăng huyết áp như noradrenalin hoặc phenylephrin. Không nên dùng adrenalin vì adrenalin có khả năng gây hạ áp. Không nên dùng thuốc kích thích TKTW vì có thể gây co giật. Dùng physostigmin để làm mất tác dụng kháng cholinergic trên TKTW. Nếu co giật không đáp ứng với physostigmin, có thể truyền tĩnh mạch diazepam để kiểm soát.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**DUTASTERID**

**Tên chung quốc tế:** Dutasterid.

**Mã ATC:** G04CB02.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế 5 alpha-reductase, điều trị phì đại tiền liệt tuyến.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 0,5 mg.

**Dược lực học**

Dutasterid là thuốc ức chế 5 alpha-reductase, enzym có vai trò chuyển testosterone thành dihydrotestosterone (DHT), một chất có hoạt tính mạnh hơn testosterone. DHT có vai trò khởi phát và tăng trưởng tuyến tiền liệt. Enzym 5 alpha-reductase có 2 dạng là typ 1 và typ 2. Typ 2 có vai trò chính ở cơ quan sinh sản, trong khi typ 1 có vai trò chủ yếu đối với sự chuyển hóa testosterone ở da và gan. Dutasterid ức chế cạnh tranh và đặc hiệu với 5 alpha-reductase cả typ 1 và typ 2, tạo thành phức ổn định với enzym nên làm giảm nồng độ DHT trong máu. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy sự phân ly dutasterid ra khỏi phức hệ enzym là rất thấp. Dutasterid và finasterid dùng thay thế các thuốc ức chế alpha-adrenergic để điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

*Tác dụng trên DHT/Testosterone:*

Tác dụng của dutasterid trên DHT được quan sát thấy sau 1 - 2 tuần điều trị và phụ thuộc vào liều (giảm 85 và 90% tương ứng theo thời gian). Ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH), sử dụng dutasterid 0,5 mg/ngày, mức giảm DHT trung bình là 94% sau 1 năm và 93% sau 2 năm; mức tăng testosterone trung bình là 19% sau cả 1 và 2 năm.

*Tác dụng trên thể tích tuyến tiền liệt:*

Sự giảm thể tích tuyến tiền liệt được quan sát rõ ngay từ 1 tháng sau điều trị, và tiếp tục giảm trong vòng 24 tháng sau đó. Dutasterid làm giảm thể tích tuyến tiền liệt trung bình 23,6% ở tháng thứ 12 so với mức giảm trung bình 0,5% ở nhóm placebo. Dutasterid cũng làm giảm thể tích tuyến tiền liệt ở vùng chuyển tiếp (prostate transitional zone) ngay 1 tháng sau điều trị và tiếp tục đến 24 tháng, với tỷ lệ giảm trung bình ở vùng chuyển tiếp là 17,8% so với 7,9% ở nhóm chứng sau 12 tháng điều trị. Sự giảm thể tích tuyến tiền liệt được quan sát thấy trong vòng 2 năm đầu tiên trong 1 thử nghiệm lâm sàng mù đôi và duy trì trong 2 năm sau đó trong nghiên cứu nhân mở tiếp theo. Giảm kích thước tuyến tiền liệt dẫn đến làm giảm triệu chứng và giảm nguy cơ bí tiểu và phẫu thuật liên quan đến BPH.

**Dược động học**

Dutasterid hấp thu qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 1 - 3 giờ sau khi uống, sinh khả dụng khoảng 60% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc gắn với protein huyết tương cao, khoảng 99,5%. Chuyển hóa qua CYP3A4 và CYP3A5. Phần lớn