

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/m²/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

được đào thải qua phân (40%), 5% đào thải dưới dạng không đổi; < 1% đào thải qua thận. Nửa đời thải trừ là 5 tuần.

Chỉ định

Dutasterid có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc ức chế alpha-adrenergic để điều trị:

Phi đại lành tính tuyến tiền liệt.

Giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR) và phẫu thuật ở những bệnh nhân có triệu chứng phi đại lành tính tuyến tiền liệt từ trung bình đến nặng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với dutasterid hoặc thuốc ức chế 5-alpha reductase, với đậu nành, đậu phộng hoặc các tá dược khác có trong thành phần thuốc.

Phụ nữ mang thai hoặc đang trong độ tuổi sinh đẻ (xem phần Thời kỳ mang thai).

Suy gan nặng.

Trẻ em và trẻ vị thành niên.

Thận trọng

Dutasterid làm giảm nồng độ chỉ dấu sinh học (PSA) của ung thư tuyến tiền liệt tới 50% sau 3 - 6 tháng, do đó cần thiết lập giá trị mới sau ít nhất 3 tháng và kiểm soát định kỳ giá trị này sau đó. Sử dụng biện pháp mới để thay thế PSA trong kiểm soát nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt.

Dutasterid làm tăng nguy cơ ung thư tiền liệt tuyến. Cần loại bỏ khả năng ung thư và các bệnh tiết niệu khác trước khi khởi trị bằng dutasterid.

Dutasterid gây hại đối với thai nhi. Thuốc bài tiết qua tinh dịch, do đó khuyến cáo người dùng sử dụng bao cao su khi sinh hoạt tình dục để tránh nguy cơ có thai cho người bạn tình. Phụ nữ đang trong tuổi sinh đẻ nên hạn chế tiếp xúc hoặc xử lý viên thuốc trong tình trạng viên nang bị nghiền nát, bị vỡ, hoặc bị rò rỉ.

Không cho máu, truyền máu trong vòng 6 tháng sau liều dùng cuối cùng do nguy cơ độc tính với thai nếu truyền máu cho phụ nữ mang thai.

Dutasterid làm giảm số lượng tinh trùng, thể tích tinh dịch và độ di động của tinh trùng, nhưng chưa rõ tác dụng trên khả năng sinh sản. Tác dụng trên tổng số tinh trùng không hồi phục sau 24 tuần theo dõi.

Đã có báo cáo về trường hợp mắc ung thư vú ở nam giới. Do đó, bệnh nhân hoặc người chăm sóc cần được cảnh báo về nguy cơ này và báo cáo với bác sĩ bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường ở tuyến vú như nổi cục, đau, tiết dịch bất thường ở vú.

Dutasterid hấp thu qua da nên tránh tiếp xúc với viên thuốc không còn nguyên vẹn. Nếu lỡ tiếp xúc, cần rửa ngay vùng tiếp xúc với xà phòng và nước sạch.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có những rủi ro tiềm ẩn đối với thai nhi, đặc biệt thai nam nên phụ nữ đang trong tuổi sinh đẻ không dùng thuốc, không sinh hoạt tình dục với người dùng thuốc mà không sử dụng biện pháp tránh thai, không tiếp xúc hoặc xử lý viên thuốc trong khi viên thuốc ở tình trạng bị nghiền nát, bị vỡ, hoặc bị rò rỉ.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ dutasterid có bài tiết qua sữa mẹ không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Rối loạn chức năng tuyến vú, rối loạn PSA.

Rối loạn xuất tinh (tới 7,8%), rối loạn cương dương (0,3 - 12%), giảm tinh dịch (tới 4,5%).

Tăng nhạy cảm da.

Tăng mẫn cảm, dị ứng thuốc.

Ung thư tuyến tiền liệt.

Ít gặp: Phù mạch.

Liều lượng và cách dùng

Liều thông thường 0,5 mg, uống 1 lần/ngày, dùng hàng ngày, kiểm tra điều trị sau 3 - 6 tháng, sau đó là 6 - 12 tháng. Phải nuốt nguyên viên với nước, không được nhai hoặc làm vỡ viên thuốc. Có thể uống thuốc cùng bữa ăn hoặc không.

Không cần giảm liều ở người già và người suy thận.

Ở người suy gan: Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của suy chức năng gan đến dược động học của dutasterid, nhưng cần thận trọng khi có suy gan nhẹ và vừa, không dùng thuốc khi có suy gan nặng (xem Chống chỉ định).

Tương tác thuốc

Clarithromycin và các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến nồng độ dutasterid trong huyết tương.

Kết hợp dutasterid với các thuốc ức chế CYP3A4 như ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol có thể làm tăng nồng độ dutasterid trong máu.

Tương tác với các thuốc chặn kênh calci: Nồng độ dutasterid có thể bị tăng lên bởi diltiazem và verapamil.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều do dutasterid ít khi xảy ra. Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện, đã sử dụng 1 liều đơn tới 40 mg/ngày (gấp 80 lần liều điều trị) trong 7 ngày không thấy có dấu hiệu nào đáng ghi nhận. Trong những thử nghiệm lâm sàng đã dùng đến liều 5 mg/ngày dùng hàng ngày trong 6 tháng cũng không quan sát thấy tác dụng không mong muốn nào đáng ghi nhận.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu với dutasterid nên nếu có nghi ngờ quá liều xảy ra thì điều trị triệu chứng và hỗ trợ là cần thiết.

Cập nhật lần cuối: 2020.

ECONAZOL

Tên chung quốc tế: Econazole.

Mã ATC: D01AC03, G01AF05

Loại thuốc: Thuốc chống nấm thuộc dẫn chất imidazol, dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng được tính theo econazol nitrat:

Kem: 1%.

Bọt (foam) dùng ngoài: 1%.

Viên đặt âm đạo: 150 mg.

Kem bôi âm đạo: 1%.

Được lực học

Econazol là một thuốc chống nấm tổng hợp thuộc nhóm imidazol. Thuốc thường có tác dụng kìm hãm nấm ở nồng độ đạt được trong lâm sàng nhưng thuốc cũng có thể diệt nấm ở nồng độ cao hoặc trên nấm rất nhạy cảm với thuốc.

Cũng như các dẫn chất azol chống nấm khác, econazol ức chế hoạt tính của cytochrom P450, là hệ enzym cần thiết cho quá trình khử methyl các 14 alpha-methyl-sterol (ví dụ lanosterol) thành ergosterol hoặc các sterol khác, lượng ergosterol bị giảm sẽ làm thay đổi tính thấm của màng tế bào nấm. Thuốc cũng gây cản trở tổng hợp protein, RNA và chuyển hóa lipid của nấm. Ở nồng độ