

Diltiazem: Giảm nồng độ của diltiazem và các chất chuyển hóa của diltiazem, tăng AUC, C_{max} , C_{min} của efavirenz. Chính liều diltiazem theo đáp ứng lâm sàng.

Verapamil, felodipin, nifedipin và nicardipin: Chưa được nghiên cứu cụ thể, tuy nhiên efavirenz có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chẹn kênh calci chuyển hóa qua CYP3A4. Chính liều thuốc chẹn kênh calci dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Thuốc hạ lipid huyết

Thuốc ức chế HMG Co-A Reductase

Atorvastatin: Giảm nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin. Theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol, chỉnh liều atorvastatin nếu cần.

Pravastatin: Giảm AUC, C_{max} của pravastatin. Theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol, chỉnh liều pravastatin nếu cần.

Simvastatin: Giảm AUC, C_{max} của simvastatin. Theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol, chỉnh liều simvastatin nếu cần.

Thuốc tránh thai

Ethinylloestradiol + Norgestimat: Giảm tác dụng của các chất chuyển hóa có hoạt tính của norgestimat. Cần nhắc sử dụng thêm các biện pháp tránh thai dạng hàng rào.

Depomedroxyprogesteron acetat: Có thể thay đổi nồng độ medroxyprogesteron acetat. Cần nhắc sử dụng thêm các biện pháp tránh thai dạng hàng rào.

Etonogestrel: Chưa được nghiên cứu, tuy nhiên efavirenz được dự đoán sẽ làm giảm nồng độ của etonogestrel, một số báo cáo cũng đã ghi nhận tình trạng tránh thai thất bại khi phối hợp thuốc. Cần nhắc sử dụng thêm các biện pháp tránh thai dạng hàng rào.

Thuốc ức chế miễn dịch

Các thuốc ức chế miễn dịch chuyển hóa qua CYP3A4 (như cyclosporin, tacrolimus, sirolimus): Chưa được nghiên cứu, tuy nhiên efavirenz được dự đoán sẽ làm giảm nồng độ của với các thuốc ức chế miễn dịch này. Hiệu chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch, khi bắt đầu hoặc ngừng phối hợp cần theo dõi nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong tối thiểu 2 tuần đến khi đạt mức ổn định.

Thuốc giảm đau/thuốc opioid

Methadon: Giảm AUC và C_{max} của methadon. Cần theo dõi triệu chứng cai thuốc và chỉnh liều methadon (nếu cần).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã ghi nhận một số trường hợp uống efavirenz 600 mg/lần \times 2 lần/ngày gặp các rối loạn trên thần kinh. Một trường hợp có cơ cơ không kiểm soát.

Xử trí: Efavirenz không có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị quá liều chỉ là điều trị triệu chứng, bao gồm theo dõi các chỉ số sinh tồn và tình trạng lâm sàng. Có thể uống than hoạt tính để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu. Thuốc gắn nhiều vào protein nên lọc máu không có hiệu quả trong việc tách thuốc khỏi huyết tương.

Cập nhật lần cuối: 2018.

EMPAGLIFLOZIN

Tên chung quốc tế: Empagliflozin.

Mã ATC: A10BK03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 10 mg, 25 mg.

Được lực học

Empagliflozin là chất ức chế mạnh (IC_{50} : 1,3 nmol), chọn lọc và có hồi phục protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2), chất

chịu trách nhiệm chính cho quá trình tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận trở lại vòng tuần hoàn. Thông qua việc ức chế SGLT2, empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo cơ chế giảm tái hấp thu glucose ở thận dẫn tới tăng bài tiết glucose qua nước tiểu. Lượng glucose được loại bỏ qua thận theo cơ chế tăng glucose niệu phụ thuộc vào nồng độ glucose máu và độ lọc cầu thận (GFR).

Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, bài tiết glucose qua nước tiểu tăng lên ngay lập tức sau khi dùng liều đầu tiên empagliflozin và tiếp tục trong khoảng 24 giờ cho tới liều tiếp theo. Tăng bài tiết glucose niệu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày khi dùng empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày. Tăng thải trừ glucose niệu làm giảm ngay lập tức nồng độ glucose trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Empagliflozin cải thiện cả mức đường huyết đói và đường huyết sau khi ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin độc lập với chức năng tế bào beta và con đường điều hòa đường huyết của insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá chức năng tế bào beta bằng hằng định nội môi (HOMA beta-cell) đã được quan sát.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác đóng vai trò quan trọng đối với việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi do có tính chọn lọc đối với SGLT2, chất vận chuyển glucose được biểu hiện chọn lọc ở thận. Tính chọn lọc của thuốc với SGLT2 cao hơn gấp 5 000 lần so với SGLT1 (IC_{50} là 6 278 nmol), chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thu glucose ở ruột.

Bên cạnh đó, sử dụng empagliflozin còn làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu thâm thấu và giảm thể tích nội mạch. Tăng glucose niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với tác dụng lợi tiểu có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định. Lợi niệu do tăng glucose và natri trong nước tiểu, và lợi niệu thâm thấu được quan sát thấy khi dùng empagliflozin có thể góp phần cải thiện các chỉ số nghiên cứu về tim mạch.

Ngoài ra, bài tiết glucose niệu cũng làm mất calo, liên quan đến việc giảm mỡ và giảm trọng lượng cơ thể.

Được động học

Hấp thu: Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được với T_{max} trung bình là 1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó, nồng độ huyết tương giảm theo 2 pha với một pha phân bố nhanh và một pha thải trừ tương đối chậm. AUC huyết tương và C_{max} trung bình ở trạng thái ổn định lần lượt là 4 740 nmol \times giờ/lít và 687 nmol/lít khi dùng empagliflozin liều 25 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỉ lệ với liều. Các thông số được động học ở liều đơn và ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự cho thấy được động học tuyến tính theo thời gian. Không có khác biệt liên quan lâm sàng giữa được động học của empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Sử dụng 25 mg empagliflozin sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo dẫn tới nồng độ thuốc thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và C_{max} giảm khoảng 36% so với dùng khi đói. Ảnh hưởng của thức ăn tới được động học empagliflozin được xem là không có liên quan trên lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định biểu kiến được ước tính là 73,8 lít dựa trên phân tích được động học quần thể. Sau khi dùng dung dịch uống [^{14}C]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, tỉ lệ phân bố trong hồng cầu xấp xỉ 37% và gắn kết protein huyết tương là khoảng 86%.

Chuyển hóa: Không có chất chuyển hóa chính nào của empagliflozin được tìm thấy trong huyết tương người và chất chuyển hóa chủ yếu là 3 chất liên hợp glucuronid (2-O-, 3-O- và 6-O-glucuronid). Nồng độ trong vòng tuần hoàn của mỗi chất chuyển hóa là ít hơn 10% tổng số các chất liên quan đến thuốc. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là sự glucuronid hóa bởi các uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 và UGT1A9.

Thời trừ: Dựa vào phân tích dược động học quần thể, nửa đời thải trừ cuối cùng của empagliflozin ước tính khoảng 12,4 giờ và độ thanh thải đường uống biểu kiến là 10,6 lít/giờ. Biến thiên giữa các cá thể về độ thanh thải empagliflozin đường uống là 39,1%. Với liều dùng 1 lần/ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của empagliflozin đạt được sau khi dùng liều thứ năm. Cũng như nửa đời thải trừ, biến thiên về tích lũy thuốc, biểu hiện bằng AUC, lên đến 22% quan sát thấy khi đạt trạng thái ổn định. Sau khi người tình nguyện khỏe mạnh uống dung dịch [¹⁴C]-empagliflozin, khoảng 96% thuốc có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân (41%) hoặc nước tiểu (54%). Phần lớn thuốc có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân là ở dạng không đổi so với thuốc ban đầu và xấp xỉ một nửa thuốc có hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không đổi so với ban đầu.

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có suy thận nhẹ (eGFR: 60 đến < 90 ml/phút/1,73 m²), trung bình (eGFR: 30 đến < 60 ml/phút/1,73 m²), nặng (eGFR: < 30 ml/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân suy thận phải lọc máu, AUC của empagliflozin tăng lần lượt khoảng 18%, 20%, 66% và 48% so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin là tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và suy thận/ESRD so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của empagliflozin nhìn chung cao hơn 20% ở những đối tượng suy thận nhẹ và nặng so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Phân tích dược động học quần thể cho thấy độ thanh thải biểu kiến đường uống của empagliflozin giảm theo eGFR dẫn đến tăng nồng độ thuốc.

Suy gan: Ở những đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng theo phân loại Child-Pugh, AUC của empagliflozin tăng tương ứng khoảng 23%, 47% và 75% và C_{max} tăng tương ứng khoảng 4%, 23% và 48% so với các đối tượng có chức năng gan bình thường.

Chỉ số khối cơ thể: Chỉ số khối cơ thể không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến dược động học của empagliflozin dựa trên phân tích dược động học quần thể. Trong phân tích này, AUC được ước tính là thấp hơn 5,82%, 10,4% và 17,3% ở những đối tượng có BMI là 30, 35 và 45 kg/m², so với những đối tượng có BMI là 25 kg/m².

Người cao tuổi: Tuổi tác không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên dược động học của empagliflozin dựa vào phân tích dược động học quần thể.

Trẻ em: Một nghiên cứu pha 1 ở trẻ em đã kiểm tra dược động học và dược lực học của empagliflozin (5 mg, 10 mg và 25 mg) ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến < 18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Các đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với các đáp ứng ở người lớn.

Giới tính: Dựa vào phân tích dược động học quần thể, giới tính không ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến dược động học của empagliflozin.

Chủng tộc: Dựa vào phân tích dược động học quần thể, AUC ở người châu Á có BMI 25 kg/m² cao hơn 13,5% so với bệnh nhân không phải là người châu Á có cùng BMI 25 kg/m².

Chỉ định

Kiểm soát đường huyết: Empagliflozin được chỉ định nhằm kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân người lớn (> 18 tuổi) bị đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt đường huyết với chế độ ăn kiêng và luyện tập.

Đơn trị liệu cho những bệnh nhân không thích hợp sử dụng metformin do không dung nạp.

Trị liệu phối hợp với các thuốc làm giảm đường huyết khác kể cả insulin.

Làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch ở bệnh nhân người lớn bị đái tháo đường typ 2 và có bệnh lý tim mạch đã được xác định.

Làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và nhập viện vì suy tim ở bệnh nhân người lớn bị suy tim với phân suất tống máu giảm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với empagliflozin.

Bệnh nhân lọc máu.

Thận trọng

Chung: Không nên sử dụng empagliflozin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Dữ liệu từ một chương trình thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cho thấy tăng tần suất xuất hiện tình trạng nhiễm toan ceton do đái tháo đường ở bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg và 25 mg như một liệu pháp hỗ trợ insulin so với nhóm dùng placebo.

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường: Các trường hợp nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA), bao gồm cả các trường hợp đe dọa tính mạng và tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế SGLT2, bao gồm empagliflozin. Trong một số trường hợp, tình trạng bệnh không điển hình với chỉ số đường huyết tăng ở mức trung bình, dưới 14 mmol/lít (250 mg/dl). Không rõ liệu DKA có nhiều nguy cơ xảy ra hơn với liều empagliflozin cao hơn hay không.

Phải xem xét đến nguy cơ toan ceton do đái tháo đường khi thấy các triệu chứng không điển hình như nôn, buồn nôn, chán ăn, đau bụng, khát nhiều, khó thở, lẫn lộn, mệt mỏi bất thường hay buồn ngủ. Nếu các triệu chứng trên xuất hiện, phải đánh giá toan ceton cho bệnh nhân ngay lập tức, bất kể mức đường huyết.

Nếu nghi ngờ hoặc được chẩn đoán nhiễm toan ceton, ngừng điều trị với empagliflozin ngay lập tức.

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân nhập viện để làm các phẫu thuật lớn hoặc bị các bệnh nội khoa cấp tính nghiêm trọng. Khuyến cáo theo dõi ceton ở những bệnh nhân này. Định lượng nồng độ ceton trong máu được ưu tiên hơn trong nước tiểu. Điều trị bằng empagliflozin có thể được bắt đầu lại khi giá trị ceton bình thường và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Trước khi bắt đầu dùng empagliflozin, cần xem xét các yếu tố thuộc về tiền sử bệnh nhân có thể dẫn đến nhiễm toan ceton.

Những bệnh nhân có thể có nguy cơ DKA cao hơn bao gồm bệnh nhân có dự trữ chức năng tế bào beta thấp (ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có C-peptid thấp hoặc bệnh đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) hoặc bệnh nhân có tiền sử viêm tụy), bệnh nhân bị các tình trạng dẫn đến hạn chế ăn hoặc mất nước nghiêm trọng, bệnh nhân giảm liều insulin và bệnh nhân tăng nhu cầu insulin do bệnh cấp tính, phẫu thuật hoặc lạm dụng rượu. Thuốc ức chế SGLT2 nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này.

Không khuyến cáo sử dụng lại các thuốc ức chế SGLT2 ở những bệnh nhân trước đó đã bị nhiễm toan ceton do đái tháo đường trong khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2, trừ khi xác định rõ ràng do nguyên nhân khác và đã giải quyết được nguyên nhân đó.

Suy thận: Empagliflozin không nên dùng cho bệnh nhân bị ESRD

hoặc bệnh nhân đang lọc máu. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân này.

Trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2, giới hạn liều dùng 10 mg/ngày đối với bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút/1,73 m². Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin để kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân có eGFR < 30 ml/phút/1,73 m².

Trên bệnh nhân suy tim, empagliflozin không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có eGFR < 20 ml/phút/1,73 m².

Khuyến cáo theo dõi chức năng thận như sau: trước khi bắt đầu dùng empagliflozin và định kỳ trong khi điều trị, tức là ít nhất mỗi năm một lần; trước khi bắt đầu điều trị phối hợp với bất kỳ thuốc nào có thể có ảnh hưởng xấu đến chức năng thận.

Suy gan: Các trường hợp tổn thương gan đã được báo cáo với empagliflozin trong các thử nghiệm lâm sàng. Mỗi quan hệ nhân quả giữa empagliflozin và tổn thương gan chưa được thiết lập.

Tăng hematocrit: Tăng hematocrit được quan sát thấy khi điều trị bằng empagliflozin.

Nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn: Do cơ chế tác dụng, bài niệu thẩm thấu kèm theo tăng glucose niệu có thể dẫn đến giảm huyết áp vừa phải. Do đó, cần thận trọng đối với những bệnh nhân có nguy cơ bị giảm huyết áp do empagliflozin, ví dụ như bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp có tiền sử hạ huyết áp hoặc bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên.

Trong trường hợp có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn, cần theo dõi cẩn thận tình trạng thể tích (như khám tổng quát, đo huyết áp, xét nghiệm bao gồm hematocrit và chất điện giải). Khuyến cáo tạm ngừng điều trị với empagliflozin cho bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi đã điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích.

Người cao tuổi: Tác dụng của empagliflozin đối với bài tiết glucose trong nước tiểu có liên quan đến lợi tiểu thẩm thấu, có thể ảnh hưởng đến tình trạng hydrat hóa. Bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên có thể có nhiều nguy cơ bị giảm thể tích tuần hoàn. Số lượng bệnh nhân ở nhóm này điều trị với empagliflozin gặp tác dụng phụ liên quan đến giảm thể tích tuần hoàn cao hơn so với nhóm dùng placebo. Do đó, cần đặc biệt chú ý đến lượng nước đưa vào cơ thể trong trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn (ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển). Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân 85 tuổi trở lên còn hạn chế. Không khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng empagliflozin ở nhóm bệnh nhân này.

Nhiễm trùng đường tiết niệu: Trong một phân tích gộp các thử nghiệm mù đôi có đối chứng placebo từ 18 - 24 tuần, tần suất nhiễm khuẩn đường tiết niệu tổng thể được báo cáo như biến cố ngoại ý ở nhóm bệnh nhân điều trị với empagliflozin 25 mg tương tự với nhóm dùng placebo và cao hơn ở nhóm dùng empagliflozin 10 mg. Đã có báo cáo hậu mại về các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu ở những bệnh nhân điều trị với empagliflozin. Cần nhắc ngưng empagliflozin tạm thời ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng.

Viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier): Các trường hợp bị viêm cân mạc hoại tử (còn gọi là hoại thư Fournier) đã được báo cáo ở các bệnh nhân nữ và nam dùng thuốc ức chế SGLT2 sau khi đưa thuốc ra thị trường. Đây là một tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp và điều trị kháng sinh.

Cắt cụt chi dưới: Sự gia tăng các trường hợp cắt cụt chi dưới (chủ yếu là ngón chân) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 với một thuốc ức chế SGLT2. Thuốc trong nghiên cứu đó không phải là empagliflozin. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ liệu nguy cơ này có gia tăng khi sử dụng

các thuốc ức chế SGLT2 khác hay không. Trong một phân tích tổng hợp về độ an toàn của 12 620 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2, tần suất bệnh nhân bị cắt cụt chi dưới là tương tự giữa empagliflozin và placebo. Trong thử nghiệm lớn nhất có đối chứng với placebo trên 7 020 bệnh nhân (thử nghiệm EMPA-REG OUTCOME), trong tổng số 88% các trường hợp cắt cụt chi đã được báo cáo, cắt cụt chi dưới xảy ra ở 1,8% bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 10 mg, ở 2,0% bệnh nhân được điều trị bằng empagliflozin 25 mg, ở 1,8% bệnh nhân trong nhóm placebo. Điều quan trọng là phải tư vấn cho bệnh nhân đái tháo đường cách chăm sóc bàn chân dự phòng thường xuyên.

Xét nghiệm nước tiểu: Do cơ chế tác dụng của thuốc, bệnh nhân sử dụng empagliflozin sẽ có kết quả dương tính với glucose trong nước tiểu.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng empagliflozin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy empagliflozin đi qua nhau thai trong giai đoạn cuối của thai kỳ ở một mức độ rất hạn chế nhưng không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển sớm của phôi thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra những ảnh hưởng xấu đến sự phát triển sau khi sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất tránh sử dụng empagliflozin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu trên người về bài tiết empagliflozin vào sữa mẹ. Dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có ở động vật cho thấy empagliflozin/chất chuyển hóa bài tiết vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Empagliflozin không nên được sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết (khi dùng với sulfonylurê hoặc insulin).

Tim mạch: giảm thể tích tuần hoàn.

Thường gặp

Nhiễm trùng: nấm âm đạo, viêm âm hộ - âm đạo, viêm quy đầu và các nhiễm trùng đường sinh dục khác, nhiễm trùng đường tiết niệu (bao gồm viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn huyết từ đường tiết niệu).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: khát.

Tiêu hóa: táo bón.

Da và mô dưới da: ngứa, phát ban.

Tiết niệu: tăng bài niệu.

Xét nghiệm: tăng lipid huyết.

Ít gặp

Da và mô dưới da: mày đay, phù mạch.

Tiết niệu: tiểu khó.

Xét nghiệm: tăng creatinin huyết, giảm mức lọc cầu thận, tăng hematocrit.

Hiếm gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Nhiễm khuẩn: viêm cân mạc hoại tử đáy chậu (Hoại thư Fournier).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tạm ngừng thuốc trong trường hợp người bệnh bị giảm thể tích tuần hoàn cho đến khi điều chỉnh được tình trạng giảm thể tích tuần hoàn.

Xem xét giảm liều của insulin hoặc sulfonylurê khi kết hợp cùng để tránh nguy cơ hạ đường huyết.

Ngưng thuốc ngay lập tức nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Không khuyến cáo sử dụng lại thuốc ở

những người bệnh có tiền sử nhiễm toan ceton do đái tháo đường khi đang dùng thuốc ức chế SGLT2 trừ khi xác định được rõ yếu tố gây ra và đã khắc phục được.

Bệnh nhân nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu họ gặp phải các triệu chứng dự báo viêm cân mạc hoại tử đáy chậu như đau, căng, ban đỏ, hoặc sưng tấy ở vùng sinh dục hoặc tầng sinh môn, kèm theo sốt hoặc khó chịu. Cần lưu ý rằng nhiễm trùng niệu - sinh dục hoặc áp xe tầng sinh môn có thể báo trước viêm cân mạc hoại tử. Nếu nghi ngờ bị hoại thư Fournier, nên ngừng dùng empagliflozin và tiến hành điều trị kịp thời (bao gồm cả thuốc kháng sinh và phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Empagliflozin có thể dùng với thức ăn hoặc không. Nếu quên liều, nên dùng ngay khi nhớ ra, tuy nhiên không nên dùng gấp đôi liều trong cùng một ngày.

Liều lượng

Đái tháo đường typ 2: Người lớn, liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày đối với đơn trị liệu và điều trị phối hợp với các thuốc hạ glucose huyết khác. Ở những bệnh nhân dung nạp với empagliflozin 10 mg \times 1 lần/ngày có eGFR \geq 60 ml/phút/1,73 m² và cần kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn, có thể tăng liều lên 25 mg \times 1 lần/ngày. Liều tối đa hàng ngày là 25 mg. Khi dùng empagliflozin kết hợp với sulphonylurê hoặc với insulin, liều thấp hơn của sulphonylurê hoặc insulin có thể được cân nhắc để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Suy tim: Liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của empagliflozin ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu.

Người suy thận: Do cơ chế tác dụng của thuốc, tác dụng trên đường huyết của empagliflozin phụ thuộc vào chức năng thận.

Để điều trị đái tháo đường typ 2, nên dùng liều 10 mg empagliflozin một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có eGFR $<$ 60 ml/phút/1,73 m². Hiệu quả hạ đường huyết của empagliflozin bị giảm ở những bệnh nhân bị suy thận mức độ vừa và có thể không còn tác dụng ở những bệnh nhân bị suy thận nặng, do đó, nếu cần kiểm soát đường huyết hơn nữa, việc bổ sung các thuốc hạ glucose huyết khác nên được xem xét. Không khuyến cáo sử dụng empagliflozin để kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân có eGFR $<$ 30 ml/phút/1,73 m².

Để điều trị suy tim ở bệnh nhân có kèm hoặc không kèm theo bệnh đái tháo đường typ 2, có thể bắt đầu empagliflozin với liều 10 mg hoặc tiếp tục duy trì liều này đến giá trị eGFR là 20 ml/phút/1,73 m² hoặc Cl_{cr} là 20 ml/phút. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân suy tim có eGFR $<$ 20 ml/phút/1,73 m².

Không nên sử dụng empagliflozin cho bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) hoặc bệnh nhân đang lọc máu. Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng empagliflozin ở những bệnh nhân này.

Người suy gan: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ empagliflozin tăng ở những bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

Người già: Không cần chỉnh liều theo tuổi. Ở bệnh nhân \geq 75 tuổi, nên xem xét đến khả năng tăng nguy cơ giảm thể tích tuần hoàn. Kinh nghiệm điều trị trên những bệnh nhân \geq 85 tuổi còn hạn chế. Không khuyến cáo khởi đầu điều trị empagliflozin ở nhóm bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Tương tác dược lực học

Thuốc lợi tiểu: Empagliflozin có thể làm tăng tác dụng lợi tiểu của

thiazid, thuốc lợi tiểu quai và có thể làm tăng nguy cơ mất nước và hạ huyết áp.

Insulin và các thuốc kích thích tiết insulin

Insulin và các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulphonylurê có thể gây tụt đường huyết. Do đó, có thể cần dùng liều thấp hơn insulin hoặc thuốc kích thích tiết insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi dùng kết hợp với empagliflozin.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến empagliflozin

Dữ liệu *in vitro* gợi ý rằng con đường chuyển hóa chính của empagliflozin ở người là sự glucuronid hóa bởi uridin 5'-diphosphoglucuronosyltransferase UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 và UGT2B7. Empagliflozin là cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu OAT3, OATP1B1 và OATP1B3, nhưng không phải OAT1 và OCT2. Empagliflozin là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Sử dụng đồng thời empagliflozin với probenecid, một chất ức chế các enzym UGT và OAT3, làm tăng 26% nồng độ đỉnh empagliflozin trong huyết tương (C_{max}) và tăng 53% AUC. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Ảnh hưởng của cảm ứng UGT (ví dụ như cảm ứng bằng rifampicin hoặc phenytoin) trên empagliflozin chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo điều trị đồng thời với các chất gây cảm ứng enzym UGT do có nguy cơ giảm hiệu quả. Nếu phải dùng đồng thời một chất cảm ứng các enzym UGT này, cần theo dõi kiểm soát đường huyết để đánh giá đáp ứng với empagliflozin.

Một nghiên cứu tương tác với gemfibrozil, một chất ức chế *in vitro* của các chất vận chuyển OAT3 và OATP1B1/1B3, cho thấy C_{max} của empagliflozin tăng 15% và AUC tăng 59% sau khi dùng đồng thời. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Sự ức chế các chất vận chuyển OATP1B1/1B3 khi dùng đồng thời với rifampicin làm tăng 75% C_{max} và tăng 35% AUC của empagliflozin. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Mức độ phơi nhiễm với empagliflozin tương tự khi dùng và không dùng chung với verapamil, một chất ức chế P-gp, cho thấy rằng việc ức chế P-gp không có bất kỳ tác dụng lâm sàng nào đối với empagliflozin.

Các nghiên cứu về tương tác cho thấy dược động học của empagliflozin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid và hydrochlorothiazid.

Ảnh hưởng của empagliflozin đến các thuốc khác

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không ức chế, bất hoạt hoặc cảm ứng các isoform CYP450. Empagliflozin không ức chế UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 hoặc UGT2B7. Do đó, không có tương tác thuốc - thuốc khi dùng đồng thời empagliflozin với các cơ chất của các enzym trên.

Empagliflozin không ức chế P-gp ở liều điều trị. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, empagliflozin không có tương tác với các hoạt chất là cơ chất của P-gp. Sử dụng đồng thời digoxin, một cơ chất của P-gp, với empagliflozin làm tăng 6% AUC và tăng 14% C_{max} của digoxin. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở người như OAT3, OATP1B1 và OATP1B3 trên *in vitro* ở nồng độ huyết tương có liên quan về mặt lâm sàng và do đó, tương tác thuốc - thuốc với cơ chất của các chất vận chuyển hấp thu này được coi là không thể xảy ra.

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở những người tình

nguyên khỏe mạnh cho thấy empagliflozin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến động học của metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc tránh thai đường uống.

Ảnh hưởng tới xét nghiệm 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Theo dõi kiểm soát đường huyết với xét nghiệm 1,5-AG không được khuyến cáo vì các phương pháp định lượng 1,5-AG không đáng tin cậy trong việc đánh giá kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế SGLT2. Nên sử dụng các phương pháp thay thế để theo dõi kiểm soát đường huyết.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 800 mg empagliflozin (tương đương với 32 lần liều khuyến cáo tối đa hàng ngày) được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm với liều trên 800 mg ở người.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều, nên bắt đầu điều trị hỗ trợ tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc loại trừ empagliflozin qua lọc máu chưa được nghiên cứu.

Cập nhật lần cuối: 2021.

ENALAPRIL

Tên chung quốc tế: Enalapril.

Mã ATC: C09AA02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Enalapril maleat:

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Enalaprilat:

Thuốc tiêm dung dịch enalaprilat: 1,25 mg/ml (ống 1 ml, 2 ml, có chứa alcol benzylic).

Dược lực học

Enalapril là thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, dùng để điều trị tăng huyết áp và suy tim. Trong cơ thể, enalapril được chuyển thành chất có hoạt tính là enalaprilat. Enzym chuyển angiotensin (ACE) có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II - một chất gây co mạch. Đồng thời angiotensin II cũng kích thích vỏ thượng thận bài tiết aldosteron, làm tăng tái hấp thu natri và nước ở thận. Do ức chế hoạt tính của ACE, enalapril làm giảm sự tạo thành angiotensin II và giảm aldosteron. Ngoài tác dụng trên, các thuốc ức chế ACE còn ngăn cản giáng hóa bradykinin - một peptid gây giãn mạch mạnh. Kết quả là enalapril làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại biên, giảm giữ natri và nước, làm hạ huyết áp. Tuy nhiên, do làm giảm bài tiết aldosteron, enalapril có thể gây tăng nhẹ kali huyết, đồng thời nồng độ bradykinin tăng là nguyên nhân gây một số ADR của các thuốc ức chế ACE (ho khan).

Enalapril làm giảm huyết áp ở người huyết áp bình thường, người tăng huyết áp và có tác dụng tốt đến huyết động ở người suy tim sung huyết, chủ yếu do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron. Ở người tăng huyết áp, enalapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi kèm theo tăng nhẹ hoặc không tăng tần số tim, thể tích tâm thu hoặc hiệu suất tim. Thuốc gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Enalapril thường làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương khoảng 10 - 15% ở cả hai tư thế nằm và ngồi. Hạ huyết áp tư thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay gặp hơn ở người giảm natri huyết hoặc giảm thể tích máu. Enalapril đơn độc có thể có hiệu quả làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin cao hoặc bình thường, nhưng thuốc cũng có thể làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin thấp

(người da đen có renin thấp ít hiệu quả hơn).

Ở người suy tim sung huyết, enalapril thường phối hợp với glycosid tim và thuốc lợi tiểu, làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi, áp lực động mạch phổi bít, kích thước tim, áp lực động mạch trung bình và áp lực nhĩ phải. Chỉ số tim, hiệu suất tim, thể tích tâm thu và dung nạp gắng sức gia tăng. Enalapril làm giảm cả hậu gánh. Phi đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, vì angiotensin II là một chất kích thích mạnh tăng sinh cơ tim.

Lưu lượng máu thận có thể tăng, nhưng độ lọc cầu thận thường không đổi trong quá trình điều trị bằng enalapril. Nitor urê máu (BUN) và creatinin huyết thanh đôi khi tăng khi điều trị bằng enalapril lâu dài, nhưng hay gặp hơn ở người có tổn thương thận từ trước, người đồng thời điều trị với thuốc lợi tiểu và người suy tim sung huyết. Tuy vậy, ở một số người tăng huyết áp có tổn thương thận từ trước, lưu lượng máu thận và tốc độ lọc cầu thận có thể tăng thứ phát do tác dụng trong thận của enalapril. Ở người suy tim sung huyết và áp lực tưới máu thận dưới 70 mmHg, thanh thải creatinin sau 1 - 3 tháng điều trị enalapril đã thay đổi theo tuyến tính và ngược với hoạt tính renin huyết tương (PRA) trước điều trị. Tuy nhiên, độ thanh thải creatinin không bị tác động rõ do thuốc khi áp lực tưới máu thận bằng 70 mmHg hoặc cao hơn. Tác dụng enalapril đến lưu lượng máu thận và lọc cầu thận ở người tăng huyết áp do mạch thận tương tự như ở người tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, tuy nhiên, nitor urê máu và nồng độ creatinin huyết thanh thường tăng nhất thời ở người bệnh tăng huyết áp do mạch thận.

Nồng độ kali huyết thanh có thể tăng do enalapril làm giảm tiết aldosteron, đặc biệt ở người có tổn thương chức năng thận. Dùng lợi tiểu thiazid đồng thời có thể làm mất sự tăng đó. Bài tiết natri trong nước tiểu có thể tăng trong 2 - 3 ngày đầu điều trị enalapril và có thể kéo dài hơn ở một số người bệnh dùng lượng natri bình thường, có thể do tái hấp thu natri ống thận giảm. Tác dụng giảm huyết áp của enalapril cũng có thể một phần do giảm giữ nước và natri sau khi giảm tiết aldosteron. Tuy nhiên, trong thời gian điều trị enalapril, aldosteron chỉ giảm tiết ít.

Ở người đái tháo đường, enalapril làm giảm bài tiết protein - niệu. Enalapril cũng làm tăng độ nhạy cảm với insulin ở người tăng huyết áp bị hoặc không bị đái tháo đường.

Enalapril không làm giảm chuyển hóa lipid bất cứ mức độ nào.

Dược động học

Hấp thu:

Dạng uống: Enalapril maleat, hấp thu tốt sau khi uống. Khoảng 55 - 75% liều uống enalapril được hấp thu nhanh sau khi uống ở người khỏe mạnh và người tăng huyết áp. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu của enalapril.

Dạng tiêm: Enalaprilat mạnh hơn enalapril nhiều, nhưng hấp thu kém qua đường tiêu hóa, chỉ khoảng 3 - 12% liều uống được hấp thu, nên enalaprilat được dùng ở dạng thuốc tiêm.

Phân bố: Phân bố enalapril vào mô và dịch cơ thể người chưa biết đầy đủ. Khoảng 50 - 60% enalaprilat gắn vào protein huyết tương. Đã xác định được 2 vị trí gắn, một vị trí ái lực thấp, dung lượng cao và một vị trí ái lực cao, dung lượng thấp. Thuốc gắn vào vị trí sau có thể là enalaprilat gắn vào ACE huyết thanh lưu thông, có thể giải thích cho đào thải cuối cùng của thuốc kéo dài.

Thông tin về phân bố vào hệ TKTW còn hạn chế, nhưng enalapril qua hàng rào máu - não kém, hoặc không qua. Thuốc không tích lũy ở bất cứ mô nào sau khi dùng nhiều liều ở động vật. Thuốc qua nhau thai. Enalapril và enalaprilat vào sữa mẹ lượng rất ít.

Chuyển hóa:

Dạng uống: Sau khi uống, enalapril qua chuyển hóa bước đầu ở