

ức chế ACE với một NSAID (thí dụ aspirin liều đơn 350 mg) cho người bệnh suy tim sung huyết đã làm giảm tác dụng tốt về huyết động của thuốc ức chế ACE và làm giảm tác dụng tốt của các thuốc này về tử vong và bệnh lý tim mạch. Người bệnh suy tim cần điều trị lâu dài nên tránh phối hợp thuốc ức chế ACE với aspirin và có thể thay thế aspirin bằng một thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu khác (thí dụ như clopidogrel, ticlopidin). Các dữ liệu hiện có chưa đủ để khuyến cáo thay đổi dùng aspirin.

Thuốc tránh thai: Gây tăng nguy cơ tổn thương mạch và khó kiểm soát huyết áp.

Các thuốc khác: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chẹn beta-adrenergic, methyl dopa, các nitrat, thuốc chẹn calci, hydralazin, prazosin và digoxin không cho thấy tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

Enalapril có thể làm giảm nồng độ glucose huyết lúc đói ở người không bị đái tháo đường và có thể gây hạ glucose huyết ở người đái tháo đường đã được kiểm soát bằng insulin hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Cần nghiên cứu thêm về tác dụng giảm glucose huyết của enalapril.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm enalaprinat tương kỵ vật lý với amphotericin B và phenytoin natri.

Quá liều và xử trí

Tài liệu về quá liều của enalapril ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật của quá liều enalapril là hạ huyết áp nặng. Khi quá liều xảy ra, nên ngừng điều trị bằng enalapril và theo dõi người bệnh chặt chẽ, áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ như gây nôn, rửa dạ dày, truyền tinh mạch huyết tương và natri clorid để duy trì huyết áp và điều trị mất cân bằng điện giải. Thẩm tách máu có thể loại enalapril khỏi tuần hoàn.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ENOXAPARIN NATRI

Tên chung quốc tế: Enoxaparin sodium.

Mã ATC: B01AB05.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu (thuốc chống huyết khối).

Dạng thuốc và hàm lượng

Enoxaparin natri có hoạt tính kháng yếu tố Xa xấp xỉ 100 đvqt/mg tính theo tiêu chuẩn quy chiếu lần thứ nhất của WHO về heparin trọng lượng phân tử thấp.

Enoxaparin natri tiêm dưới da:

Bơm tiêm nạp sẵn: 10 mg/0,1 ml, chứa 20, 30, 40, 60, 80, 100 mg.

Bơm tiêm nạp sẵn: 15 mg/0,1 ml, chứa 120 và 150 mg.

Lọ thuốc tiêm đa liều: 300 mg/3 ml.

Được lực học

Enoxaparin natri là một heparin có trọng lượng phân tử thấp, khoảng 1/3 trọng lượng phân tử của heparin thông thường (chưa phân đoạn) (4 500/12 000 daltons). Khác với heparin không phân đoạn, enoxaparin có đặc điểm là có hoạt tính kháng Xa cao và hoạt tính kháng IIa (kháng thrombin) thấp. Tỷ lệ giữa hai hoạt tính này khoảng 3,3 - 5,3. Enoxaparin có tác dụng chống huyết khối tương đương với heparin không phân đoạn, nhưng lại ít có nguy cơ gây chảy máu hơn.

Với liều dự phòng, enoxaparin không gây biến động nhiều về thời gian đông máu trong xét nghiệm aPTT. Thuốc ít ức chế ngưng tập tiểu cầu hơn heparin không phân đoạn.

Được động học

Sau khi tiêm dưới da, thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, đạt sinh khả dụng gần 100%. Thể tích phân bố khoảng 4,3 lít (dựa trên hoạt tính kháng Xa). Thuốc chuyển hóa ở gan bằng quá trình khử sulfat và phân tách thành những mảnh có trọng lượng phân tử nhỏ hơn (ít hoạt tính). Enoxaparin không liên kết với các protein liên kết heparin. Nửa đời thải trừ trong huyết tương, dựa trên hoạt tính kháng yếu tố Xa là từ 4,5 - 7 giờ dài hơn 2 - 4 lần so với heparin thông thường và không phụ thuộc vào liều và có thể kéo dài khi bị suy thận mạn tính nặng. Ở người cao tuổi, chức năng thận có thể giảm, đào thải thuốc có thể chậm, nhưng những thay đổi này không làm thay đổi liều và lần tiêm thuốc khi chức năng thận bị suy nhẹ. Cần phải đánh giá chức năng thận ở người trên 75 tuổi trước khi dùng thuốc. Thời gian đạt đỉnh tác dụng sau khi tiêm dưới da là khoảng 3 - 5 giờ. Tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận. Enoxaparin đào thải trong nước tiểu (40% liều; 10% dưới dạng mảnh hoạt tính).

So sánh với heparin thông thường (không phân đoạn), enoxaparin có sinh khả dụng lớn hơn (dựa vào hoạt tính kháng yếu tố Xa) sau khi tiêm dưới da, và nửa đời thải trừ dài hơn và có thể tiên đoán được đáp ứng chống đông máu, nên cách dùng enoxaparin cũng đơn giản hơn không cần giám sát bằng xét nghiệm thường xuyên và cho tiêm trong ngày cũng thưa hơn.

Khối lượng phân tử, được động học, hoạt tính *in vitro* và *in vivo* khác nhau giữa enoxaparin và heparin thông thường và các heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, nên không thể dùng thay thế cho nhau trên cơ sở đơn vị với đơn vị (hoặc mg/mg) được.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị thuyên tắc tĩnh mạch ở phụ nữ mang thai.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu, đặc biệt là ở bệnh nhân phẫu thuật có nguy cơ tương đối, bệnh nhân phẫu thuật có nguy cơ cao (ví dụ như: phẫu thuật chỉnh hình).

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân nằm viện.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân không biến chứng ít nguy cơ tái phát.

Điều trị thuyên tắc phổi ở bệnh nhân không biến chứng ít nguy cơ tái phát.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như béo phì, thuyên tắc phổi triệu chứng, ung thư hoặc tái phát huyết khối tắc tĩnh mạch.

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (không có chỉ định can thiệp mạch vành qua da).

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (có chỉ định can thiệp mạch vành qua da nhưng phải ngừng thuốc trước can thiệp 8 giờ).

Đau thắt ngực không ổn định; nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên.

Phòng tạo cục máu đông ở tuần hoàn ngoài cơ thể.

Đông máu nội mạch rải rác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc, heparin hay các chế phẩm được chiết xuất từ lợn.

Xuất huyết cấp và nặng.

Có tiền sử hoặc đang bị giảm tiểu cầu, có kết quả dương tính kháng thể kháng tiểu cầu trong thời gian đang dùng thuốc.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, sau chấn thương nặng, gây tê tủy sống hoặc ngoài màng cứng, hemophilia và các rối loạn xuất huyết khác, loét tiêu hóa, sau xuất huyết não, sau phẫu thuật mắt, thần kinh, tăng huyết áp nặng, giảm tiểu cầu hoặc có tiền sử giảm tiểu cầu do heparin.

Thận trọng

Có thể xảy ra mẫn cảm chéo khi đã bị mẫn cảm với heparin thông thường.

Không trộn lẫn với thuốc tiêm, tiêm truyền khác.

Những chống chỉ định và thận trọng với heparin cũng áp dụng với enoxaparin. Cần theo dõi số lượng tiểu cầu, làm xét nghiệm máu trong phân trong suốt thời gian dùng enoxaparin.

Như với các thuốc chống đông máu khác, trong khi dùng enoxaparin, xuất huyết có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Phụ nữ có nguy cơ biến chứng xuất huyết nhiều hơn nam giới. Giảm hematocrit hay giảm huyết áp đều có thể là dấu hiệu xuất huyết, cần nhanh chóng phát hiện vị trí xuất huyết.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh mới gây tê hoặc gây tê trước trực não - tủy (gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống) vì có nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng hoặc trong tủy sống dẫn đến liệt kéo dài hoặc vĩnh viễn. Cần cân nhắc nguy cơ so với lợi ích trước khi gây tê trực não - tủy; nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với những thuốc có ảnh hưởng đến cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid hoặc khi dùng cathete ngoài màng cứng để lại trong cơ thể để làm giảm đau, khi chọc tủy sống hoặc chọc lặp lại ngoài màng cứng hoặc chọc gây tổn thương hoặc người bệnh có tiền sử phẫu thuật cột sống hoặc bị biến dạng cột sống. Phải giám sát chặt chẽ tình trạng chảy máu nếu dùng enoxaparin trong khi hoặc ngay sau khi chọc vào vùng thắt lưng để chẩn đoán, gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống.

Dùng enoxaparin cho người mang van tim nhân tạo chưa được nghiên cứu đầy đủ. Ngày nay nhà sản xuất cho rằng nếu dùng enoxaparin cho phụ nữ mang thai có van tim nhân tạo, phải giám sát thường xuyên nồng độ định và đầy của kháng yếu tố Xa và có thể cần thiết phải điều chỉnh liều để duy trì nồng độ kháng yếu tố Xa 0,7 - 1,2 đơn vị/ml 4 giờ sau khi dùng thuốc. Không được dùng enoxaparin trừ phi nồng độ kháng yếu tố Xa được giám sát 4 - 6 giờ sau khi dùng thuốc.

Không được dùng thay thế (đơn vị với đơn vị) với heparin hoặc bất cứ các heparin trọng lượng phân tử thấp khác. Sử dụng thận trọng ở người có tiền sử giảm tiểu cầu do heparin. Theo dõi chặt chẽ người bệnh về các dấu hiệu hoặc triệu chứng chảy máu.

Rất thận trọng khi dùng trên người có nguy cơ chảy máu như viêm màng trong tim do vi khuẩn, bệnh ưa chảy máu, rối loạn chảy máu bẩm sinh hay mắc phải, người bệnh tăng huyết áp không kiểm soát được, các bệnh đường tiêu hóa loạn sản mạch hoặc mới bị loét đường tiêu hóa, có bệnh sử đột quỵ xuất huyết, bị đái tháo đường đã tổn thương võng mạc, người mới phẫu thuật não, tủy sống và nhãn khoa, người đang dùng thuốc ức chế tiểu cầu và/hoặc đang dùng các thuốc chống đông máu dạng uống, người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chức năng tiểu cầu, người bị bệnh gan nặng.

Người cao tuổi và người bị suy thận thái trừ thuốc chậm.

Cần hiệu chỉnh liều và theo dõi cẩn thận đối với người nhẹ cân (nữ < 45 kg, nam < 57 kg vì có thể có nguy cơ chảy máu cao hơn với liều dự phòng) hay suy thận ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút); ví dụ, bỏ liều tiêm tĩnh mạch tổng liều một lần ở người bệnh nhồi máu cơ tim ST chênh cao từ 75 tuổi trở lên.

Vì lọ thuốc tiêm đa liều có chứa cồn benzylic nên phải dùng thận trọng ở người mang thai. Ở trẻ sơ sinh, cồn benzylic liều cao (> 100 mg/kg/ngày) đã gây độc tính tử vong (hội chứng thở hỗn hển). Theo dõi xét nghiệm: Vì có nguy cơ giảm tiểu cầu nặng, đôi khi gây giảm tiểu cầu do heparin (nhưng nguy cơ thấp hơn khi dùng heparin trọng lượng phân tử thấp), nên cần phải theo dõi số lượng tiểu cầu. Cần theo dõi tăng kali huyết, có thể tăng kali huyết do ức chế sản sinh aldosteron.

Nếu dùng liều dự phòng, theo đúng liều hướng dẫn, không cần phải

theo dõi xét nghiệm.

Kiểm tra trị giá kháng yếu tố Xa, 6 giờ/lần, trong 2 ngày để hiệu chỉnh liều chỉ khi cần thiết.

Thời kỳ mang thai

Enoxaparin không qua nhau thai.

Bản thân sự mang thai đã làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch, nguy cơ này càng tăng lên ở phụ nữ mang thai có tiền sử bị huyết khối tắc mạch. Ở một số bệnh cảnh mang thai có nguy cơ cao bị ADR do thuốc bao gồm bệnh ưa chảy máu mắc phải hoặc di truyền và đang dùng van tim nhân tạo cơ học. Nên thường xuyên theo dõi nồng độ kháng yếu tố Xa và điều chỉnh liều lượng enoxaparin natri ở phụ nữ mang thai đang dùng van tim nhân tạo cơ học để đảm bảo có tác dụng chống đông ổn định.

Tất cả người bệnh dùng thuốc chống đông như enoxaparin, kể cả phụ nữ mang thai đều có nguy cơ bị chảy máu. Xuất huyết có thể xảy ra ở bất cứ vị trí nào và có thể dẫn tới tử vong người mẹ và/hoặc thai nhi. Phụ nữ mang thai dùng enoxaparin cần phải được theo dõi cẩn thận về dấu hiệu và triệu chứng chảy máu hoặc chống đông máu quá mức. Cần phải đặc biệt xem xét sử dụng một chất chống đông tác dụng thấp hơn khi sắp đến ngày sinh. Cần phải báo cho người mang thai biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và người mẹ nếu dùng enoxaparin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng enoxaparin ở người mẹ đang cho con bú, vì thuốc không chắc có thể hấp thu được ở hệ tiêu hóa của trẻ đang bú. Tuy nhiên vẫn phải dùng thận trọng cho các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chảy máu nặng xuất hiện chủ yếu khi có các yếu tố nguy cơ kết hợp (tổn thương thực thể dễ chảy máu; phối hợp một số thuốc như acid acetyl salicylic liều chống đau..., tuổi cao, suy thận, nhẹ cân), hoặc không tuân thủ cách điều trị được khuyến cáo, nhất là về thời gian điều trị và điều chỉnh liều theo cân nặng cơ thể. Trong thử nghiệm lâm sàng phẫu thuật thay thế khớp háng, chảy máu nặng xảy ra ở 4% người bệnh dùng enoxaparin so với 6% người bệnh dùng heparin không phân đoạn.

Hiếm gặp

Rụng tóc (khi dùng kéo dài), phản vệ, phù mạch, tăng kali huyết, phản ứng quá mẫn, phản ứng tại chỗ tiêm, loãng xương (rất ít nguy cơ), dương vật cương cứng kéo dài, tăng lipid huyết (khi ngừng dùng heparin trọng lượng phân tử thấp), hoại tử da, mê đay.

Chưa xác định được tần suất

Xuất huyết.

Giảm tiểu cầu do heparin.

Tăng kali huyết.

Mẫn cảm chéo và dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra xuất huyết, cần ngừng dùng thuốc.

Chảy máu nặng chủ yếu là do kết hợp các nguy cơ và không tuân thủ cách điều trị đã được khuyến cáo. Cần phải chỉ định dùng và tuân theo các chỉ dẫn đã được khuyến cáo. Nếu thấy giảm tiểu cầu ở bất cứ mức độ nào, cần phải tiếp tục theo dõi tiểu cầu. Nếu thấy giảm tiểu cầu dưới $100\ 000/mm^3$, phải ngừng thuốc ngay.

Nếu chảy máu nặng, có thể dùng protamin sulfat (xem mục Quá liều và xử trí) và nên ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Liều lượng của enoxaparin và heparin thông thường hoặc các heparin trọng lượng phân tử thấp khác không thể thay thế cho nhau trên cơ sở đơn vị với đơn vị hoặc mg với mg.

Enoxaparin tiêm dưới da sâu (trừ chỉ định trong thâm phân máu). Không tiêm bắp. Ở một số bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên, có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp liều khởi đầu, sau đó tiêm dưới da. Thuốc cũng có thể tiêm tĩnh mạch ở một số bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim cấp không có ST chênh lên (có chỉ định can thiệp mạch vành qua da). Trong quá trình tiêm, bệnh nhân cần nằm ngửa.

Không đẩy không khí trong bơm tiêm ra ngoài (để tránh mất thuốc). Tiêm ở tư thế người bệnh nằm, vào vùng trước - bên và sau - bên trái và phải thành bụng. Phải tiêm thẳng góc (không tiêm ngang) vào nếp gấp da, ngập chiều dài của kim trong suốt khi bơm thuốc. Mỗi lần tiêm, phải đổi vị trí. Không mát xa vùng tiêm sau khi tiêm để tránh bầm tím.

Liều lượng

Quy đổi liều: 2 mg tương đương 100 đơn vị.

Người lớn:

Điều trị thuyên tắc tĩnh mạch ở phụ nữ mang thai: Tiêm dưới da (liều tính dựa trên trọng lượng cơ thể lúc bắt đầu có thai): 40 mg, 2 lần/ngày (người bệnh < 50 kg); 60 mg, 2 lần/ngày (50 - 69 kg); 80 mg, 2 lần/ngày (70 - 89 kg); 100 mg, 2 lần/ngày (≥ 90 kg).

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu, đặc biệt là ở bệnh nhân phẫu thuật có nguy cơ tương đối: Tiêm dưới da, liều 20 mg, tiêm khoảng 2 giờ trước phẫu thuật, sau đó, dùng liều 20 mg/ngày.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu, đặc biệt là ở bệnh nhân phẫu thuật có nguy cơ cao (ví dụ như phẫu thuật chỉnh hình): Tiêm dưới da, liều 40 mg, tiêm khoảng 12 giờ trước phẫu thuật, sau đó, dùng liều 40 mg/ngày.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân nằm viện: Tiêm dưới da, liều 40 mg/ngày.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân không biến chứng ít nguy cơ tái phát; điều trị thuyên tắc phổi ở bệnh nhân không biến chứng ít nguy cơ tái phát: Tiêm dưới da; liều 1,5 mg/kg/ngày, cho đến khi có thể dùng thuốc chống đông đường uống.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như béo phì, ung thư hoặc tái phát huyết khối tắc tĩnh mạch, huyết khối ở đầu chi; điều trị thuyên tắc phổi ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như béo phì, thuyên tắc phổi triệu chứng, ung thư hoặc tái phát huyết khối tắc tĩnh mạch: Liều tiêm dưới da: 1 mg/kg/12 giờ, cho đến khi có thể dùng thuốc chống đông đường uống.

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (không có chỉ định can thiệp mạch vành qua da): Người lớn (18 - 74 tuổi): Khởi đầu bằng tiêm tĩnh mạch 30 mg, sau đó tiêm dưới da 1 liều 1 mg/kg, sau đó duy trì bằng tiêm dưới da 1 mg/kg/12 giờ (tối đa 100 mg/liều, trong 2 liều tiêm dưới da đầu tiên), trong 8 ngày. Người lớn từ 75 tuổi trở lên: Tiêm dưới da 750 microgam/kg/12 giờ (tối đa 75 mg/liều, trong 2 liều đầu tiên).

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (có chỉ định can thiệp mạch vành qua da): Người lớn (18 - 74 tuổi): Khởi đầu bằng tiêm tĩnh mạch 30 mg, sau đó tiêm dưới da 1 liều 1 mg/kg, sau đó duy trì bằng tiêm dưới da 1 mg/kg/12 giờ (tối đa 100 mg/liều, trong 2 liều tiêm dưới da đầu tiên), trong vòng tối đa 8 ngày. Tiếp tục bằng 1 liều tiêm tĩnh mạch 300 microgam/kg vào lúc bắt đầu thủ thuật nếu liều tiêm dưới da cuối cùng cách thời điểm can thiệp trên 8 giờ. Người lớn từ 75 tuổi trở lên: Tiêm dưới da 750 microgam/kg/12 giờ (tối đa 75 mg/liều, trong 2 liều đầu tiên). Tiếp tục bằng 1 liều tiêm tĩnh mạch 300 microgam/kg vào lúc bắt đầu thủ thuật nếu liều tiêm dưới da cuối cùng cách thời điểm can thiệp trên 8 giờ.

Đau thắt ngực không ổn định; nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên: Liều tiêm dưới da cho người lớn: 1 mg/kg/12 giờ, thường dùng trong 2 - 8 ngày (ít nhất 2 ngày).

Phòng tạo cục máu đông ở tuần hoàn ngoài cơ thể: Để tránh thiết

bị (liều dùng theo tờ hướng dẫn sử dụng của sản phẩm).

Đông máu nội mạch rải rác: Khởi đầu 40 mg mỗi 12 giờ. Điều chỉnh liều theo kết quả xét nghiệm anti-Xa.

Trẻ em:

Điều trị huyết khối tắc mạch:

Dưới 2 tháng tuổi: 1,5 mg/kg (150 đơn vị/kg)/12 giờ.

Trên 2 tháng tuổi: 1 mg/kg (100 đơn vị/kg)/12 giờ.

Dự phòng huyết khối tắc mạch:

Dưới 2 tháng tuổi: 750 microgam/kg (75 đơn vị/kg)/12 giờ.

Trên 2 tháng tuổi: 500 microgam/kg (50 đơn vị/kg)/12 giờ.

Ở trẻ em, nên căn cứ vào xét nghiệm anti-Xa để điều chỉnh liều.

Liều dùng trong suy thận: Cần cẩn thận theo dõi khi dùng enoxaparin cho người bị suy thận nhẹ và vừa. Cần phải giảm liều ở người bị suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút).

Liều dùng cho người nhẹ cân (nữ < 45 kg, nam < 57 kg): Có thể phải giảm liều, phải giám sát chặt các biểu hiện và triệu chứng xuất huyết.

Liều dùng cho người béo phì: Hiệu quả và độ an toàn của enoxaparin trên người có BMI trên 30 kg/m² chưa được xác lập, chưa có sự thống nhất về điều chỉnh liều ở đối tượng này. Cần theo dõi chặt chẽ những biểu hiện và triệu chứng của huyết khối tắc mạch trong quá trình điều trị.

Đối với phụ nữ mang thai có van tim nhân tạo: Phải dùng nồng độ kháng yếu tố Xa để giám sát tác dụng chống đông máu của enoxaparin và phải điều chỉnh liều enoxaparin khi cần. Liều phải được điều chỉnh để duy trì nồng độ kháng yếu tố Xa 0,7 - 1,2 đơn vị/ml vào 4 giờ sau khi dùng enoxaparin.

Tương tác thuốc

Một số tương tác dược lực học có thể xảy ra làm tăng chảy máu khi dùng enoxaparin với các thuốc ức chế đông máu như: thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu, NSAID, dipyridamol, sulfapyrazon. Cần ngừng dùng các thuốc đó trước khi bắt đầu điều trị enoxaparin. Trong trường hợp cần thiết phải dùng phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ lâm sàng và cận lâm sàng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu do xuất huyết nặng.

Xử trí: Nếu xuất huyết nặng do tiêm dưới da quá liều, có thể chỉ định dùng protamin sulfat, nhưng cần chú ý những điểm sau:

Hiệu quả thấp hơn nhiều so với quá liều do heparin thông thường (không phân đoạn).

Do ADR (giảm huyết áp nặng và đặc biệt sốc phản vệ) của protamin sulfat, nên cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi dùng thuốc.

Để trung hòa phần lớn tác dụng của enoxaparin sau khi dùng quá liều, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền protamin sulfat (dung dịch 1%). Liều lượng phụ thuộc vào liều heparin trọng lượng phân tử thấp đã tiêm, thời gian kể từ khi tiêm thuốc và các xét nghiệm đông máu. Liều protamin sulfat để trung hòa phải bằng liều enoxaparin natri đã tiêm nếu đã dùng thuốc này trong 8 giờ trước đó (tức là phải cho 1 mg protamin sulfat để trung hòa 1 mg enoxaparin). Nếu đã dùng enoxaparin quá 8 giờ trước đó, có thể cho truyền 0,5 mg protamin sulfat đối với 1 mg enoxaparin natri đã dùng. Nếu thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin (aPTT) đo được sau lần truyền protamin sulfat đầu tiên 2 - 4 giờ vẫn kéo dài, thì có thể cho liều tiếp theo là 0,5 mg protamin sulfat cho 1 mg enoxaparin đã dùng. Nếu đã dùng enoxaparin quá 12 giờ có thể không cần sử dụng protamin sulfat. Tuy nhiên ngay cả sau những liều protamin sulfat cao hơn, thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin vẫn có thể kéo dài hơn trường hợp sau khi điều trị quá liều của heparin thông thường không phân đoạn, vì hoạt tính kháng yếu tố Xa

không bao giờ trung hòa được hoàn toàn. Dùng protamin sulfat để xử lý quá liều enoxaparin chi trung hòa tối đa được khoảng 60% hoạt tính kháng yếu tố Xa.

Có thể cần phải chia nhỏ tổng liều đã tính cho protamin thành 2 - 4 liều, chia đều trong 24 giờ.

Dùng protamin sulfat có thể gây hạ huyết áp nặng và phản ứng phản vệ. Vì các phản ứng gây tử vong, thường giống với phản vệ, đã thấy xảy ra với protamin sulfat cho nên chỉ được cho dùng khi kỹ thuật hồi sức và xử lý sốc phản vệ đã được chuẩn bị sẵn sàng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ENTECAVIR

Tên chung quốc tế: Entecavir.

Mã ATC: J05AF10.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus đường toàn thân, nhóm ức chế enzym sao mã ngược nucleosid/nucleotid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 0,5 mg và 1 mg.

Dung dịch uống (pha sẵn để dùng): 0,05 mg/ml.

Được lực học

Entecavir là một thuốc tổng hợp tương tự nucleosid purin dẫn xuất từ guanin có hoạt tính kháng virus viêm gan B ở người (HBV). Thuốc được các enzym trong tế bào phosphoryl hóa để tạo thành một chất chuyển hóa có hoạt tính là entecavir triphosphat. Bằng cách cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, entecavir triphosphat ức chế DNA polymerase của virus viêm gan B ở người, do đó đã ngăn chặn được mọi giai đoạn hoạt tính của enzym.

Phổ tác dụng: Entecavir có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống lại HBV, bao gồm cả một số chủng HBV kháng lamivudin, một số chủng HBV tái tổ hợp được mã hóa kháng adefovir. Thuốc cũng có tác dụng hạn chế *in vitro* chống một số virus ở người, bao gồm virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), virus *Varicella zoster* và cytomegalovirus nhưng thuốc không chứng minh được có hiệu quả trong lâm sàng. Entecavir có một vài tác dụng đối với HIV-1 (nồng độ entecavir cần thiết để ức chế virus sao chép khoảng 50% [EC₅₀] đối với HIV-1 dao động từ 0,026 tới lớn hơn 10 microM).

Kháng thuốc: Ở người bệnh chưa dùng thuốc nucleosid, sau khi dùng entecavir tới 96 tuần, virus trở lại gây bệnh nặng lên do kháng thuốc xảy ra dưới 1% người bệnh. Ở người bệnh kháng lamivudin, virus bùng phát trở lại do kháng entecavir xảy ra ở 1% người bệnh sau 1 năm đầu và ở khoảng 10% người bệnh trong năm thứ hai điều trị.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, các chủng kháng lamivudin giảm nhạy cảm với entecavir từ 8 - 30 lần. Mức độ giảm nhạy cảm với entecavir tăng lên (trên 70 lần) khi có sự thay thế amino acid M204V/I (có kèm theo hoặc không sự thay thế amino acid rtL180M) và thay thế ở rtT184, stS202, hoặc rtM250. Các phối hợp biến đổi này có thể đi kèm với thay thế amino acid rtI169 trong enzym phiên mã ngược của virus.

Kháng chéo giữa một số thuốc tương tự nucleosid có tác dụng chống HBV đã được ghi nhận. Đã có báo cáo về trường hợp HBV kháng lamivudin và kháng telbivudin giảm nhạy cảm với entecavir *in vitro*. Tuy vậy, HBV tái tổ hợp chứa gen kháng thuốc adefovir ở các vị trí thay thế rtA181V hoặc rtN236T vẫn còn nguyên nhạy cảm với entecavir *in vitro*. HBV phân lập từ người bệnh tái phát khi dùng lamivudin và thất bại điều trị với entecavir vẫn nhạy cảm với

adefovir và kháng lamivudin.

Được động học

Hấp thu: Entecavir hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 đến 90 phút sau khi uống một liều đơn và đạt được nồng độ ổn định sau 6 đến 10 ngày điều trị. Ở người khỏe mạnh, khi uống liều 0,5 mg, C_{max} đạt khoảng 4,2 nanogam/ml; khi uống liều 1 mg, C_{max} đạt khoảng 8,2 nanogam/ml. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu. Phải uống entecavir lúc đói (ít nhất 2 giờ sau hoặc 2 giờ trước bữa ăn). Sinh khả dụng của thuốc viên bằng sinh khả dụng của dung dịch uống nên hai dạng thuốc có thể thay thế nhau.

Phân bố: Dựa trên được động học của entecavir, thể tích phân bố biểu kiến ước tính lớn hơn toàn bộ lượng nước trong cơ thể. Điều này cho thấy entecavir phân bố rộng rãi trong các mô. Trên *in vitro*, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của entecavir khoảng 13%.

Chuyển hóa và thải trừ: Entecavir không là cơ chất, chất ức chế hay cảm ứng cytochrom P450. Nửa đời thải trừ cuối là 128 - 149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc khi dùng 1 lần/ngày là 2, cho thấy nửa đời tích lũy thuốc là 24 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận nhờ lọc cầu thận và bài tiết tích cực qua ống thận. Khi ở trạng thái cân bằng, 62 - 73% liều dùng của thuốc đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ các chất liên hợp glucuronid và sulfat được tạo thành. Thâm phân máu có thể loại bỏ được một phần entecavir.

Chỉ định

Điều trị nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên có chứng cứ về sự nhân lên của virus đang hoạt động và có tăng enzym gan (ALT) dai dẳng, hoặc có bằng chứng mô học về bệnh đang ở thể hoạt động.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với entecavir.

Thận trọng

Đợt bùng phát nghiêm trọng viêm gan B có thể xảy ra khi ngừng điều trị thuốc kháng viêm gan B, bao gồm cả entecavir. Cần giám sát chặt chẽ lâm sàng và cận lâm sàng người bệnh ngừng thuốc trong ít nhất 6 tháng. Nếu cần thiết, người bệnh có thể phải tiếp tục điều trị viêm gan B với phác đồ phù hợp.

Đợt cấp tự phát của viêm gan B mạn tính có thể xảy ra sau khi điều trị bằng entecavir khoảng 4 - 5 tuần, đặc trưng bằng tình trạng tăng ALT thoáng qua. Sau khi bắt đầu điều trị, nồng độ ALT có thể tăng trong khi tải lượng virus giảm. Trên người bệnh có chức năng gan còn bù, nồng độ trong huyết thanh của ALT tăng thường không kèm theo tăng bilirubin huyết tương hoặc không dẫn đến gan mất bù. Ở người bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, tình trạng gan mất bù có thể xảy ra, do đó cần theo dõi chặt chẽ khi điều trị.

Entecavir chưa được đánh giá trên người bệnh nhiễm đồng thời với HIV nhưng không đang điều trị HIV. Trên những người bệnh này, có dữ liệu dù hạn chế, cho thấy sự xuất hiện chủng HIV kháng thuốc ức chế enzym sao mã ngược nucleosid. Do vậy không nên dùng entecavir cho người bệnh đồng nhiễm HIV và HBV nếu người bệnh không được điều trị bằng liệu pháp kháng virus hoạt tính cao (HAART). Trước khi dùng entecavir, nên xét nghiệm HIV cho tất cả người bệnh.

Các thuốc tương tự nucleosid có thể gây ra nhiễm toan lactic, gan to nhiều kèm gan nhiễm mỡ thậm chí tử vong khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Đa số các trường hợp xảy ra ở phụ nữ; người béo phì và điều trị lâu dài bằng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược cũng có thể là yếu tố nguy cơ. Nhiễm toan lactic thường liên quan đến tình trạng mất bù của gan hoặc các bệnh lý trầm trọng khác. Cần dùng ngay