

không bao giờ trung hòa được hoàn toàn. Dùng protamin sulfat để xử lý quá liều enoxaparin chỉ 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.

Dược 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.

Dược 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 dược 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 dừng ngay

entecavir ở bất cứ người bệnh nào có dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm gợi ý nhiễm toan lactic hoặc nhiễm độc gan nặng bao gồm gan to và gan nhiễm mỡ ngay cả khi transaminase không tăng.

Trên người bệnh suy thận, liều cần được hiệu chỉnh theo khuyến cáo. Tuy nhiên các liều này được đưa ra dựa trên ngoại suy từ dữ liệu hạn chế và chưa được đánh giá lâm sàng. Do vậy cần theo dõi đáp ứng virus chặt chẽ.

Người bệnh nhiễm HBV kháng lamivudin sẽ tăng khả năng kháng entecavir. Cần giám sát tải lượng virus chặt chẽ trên những người bệnh đã kháng lamivudin và cần nhắc điều chỉnh phác đồ nếu không đạt được đáp ứng tối ưu về virus sau 24 tuần điều trị. Khi bắt đầu điều trị trên những người bệnh này bằng entecavir, cần nhắc phác đồ phối hợp với một thuốc kháng virus khác thay vì dùng đơn độc.

Thời kỳ mang thai

Không có đủ dữ liệu về việc dùng entecavir cho phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy liều cao của thuốc gây độc tính với hệ sinh sản. Không dùng thuốc cho phụ nữ mang thai trừ trường hợp thật sự cần thiết. Không có số liệu nào về tác dụng của entecavir đối với lây truyền bệnh HBV từ mẹ sang con; do đó cần có biện pháp phù hợp để dự phòng cho trẻ nguy cơ lây nhiễm từ mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết entecavir có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu trên động vật cho thấy entecavir bài tiết vào sữa. Cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ để quyết định ngừng thuốc trong giai đoạn cho con bú hoặc ngừng cho trẻ bú khi mẹ đang điều trị bằng entecavir.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong thử nghiệm lâm sàng, 3% hoặc hơn người bệnh được báo cáo có tác dụng không mong muốn như nhức đầu, mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn. Ỉa chảy, khó tiêu, nôn, buồn ngủ và mất ngủ cũng đã được báo cáo.

Thường gặp

Thận: đái ra máu, tăng creatinin, glucose niệu.

Tâm thần: mất ngủ, nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: nôn, ỉa chảy, buồn nôn, khó tiêu.

Gan mật: tăng transaminase, tăng lipase, tăng amylase, tăng bilirubin huyết.

Toàn thân: mệt mỏi.

Ít gặp

Da: phát ban, rụng tóc.

Hiếm gặp

Miễn dịch: phản ứng phản vệ.

Một số trường hợp nhiễm toan acid lactic được báo cáo thường kết hợp với tình trạng gan mất bù hoặc một bệnh nội khoa nặng khác hoặc đang dùng một số thuốc khác. Dùng entecavir liên tục trung bình 96 tuần chưa thấy xuất hiện tác dụng không mong muốn nào mới.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR nhẹ thường tự hết, không cần xử trí.

Đối với viêm gan cấp nghiêm trọng xuất hiện khi ngừng entecavir, có thể cần áp dụng các biện pháp điều trị viêm gan B.

Đợt viêm gan cấp (ALT tăng) khi đang điều trị có thể hết khi tiếp tục điều trị.

Ngừng dùng entecavir nếu có các dấu hiệu lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nhiễm toan lactic hoặc độc tính trên gan như gan to, gan nhiễm mỡ kể cả không có tăng enzym gan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Phải do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định và theo dõi.

Thuốc uống vào lúc đói, ít nhất 2 giờ sau khi ăn và ít nhất 2 giờ

trước bữa ăn kế tiếp. Dung dịch uống không được hòa với nước hoặc với bất cứ chất lỏng nào khác. Thia đong sau khi uống phải rửa sạch bằng nước.

Liều lượng

Điều trị nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên có bệnh gan còn bù, nếu chưa từng điều trị bằng các thuốc tương tự nucleosid, uống 0,5 mg một lần mỗi ngày. Nếu có tiền sử phát hiện HBV máu trong khi điều trị bằng lamivudin hoặc có HBV mang đột biến kháng lamivudin hoặc telbivudin, uống 1 mg một lần mỗi ngày.

Điều trị nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở người lớn có bệnh gan mất bù, uống 1 mg một lần mỗi ngày.

Trên trẻ em từ 2 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất 10 kg: Thuốc được uống 1 lần/ngày, dùng thuốc dạng dung dịch uống 0,05 mg/ml, với liều cho mỗi lần dùng được tính dựa vào cân nặng, theo bảng sau:

| Cân nặng | Liều dùng | Cân nặng | Liều dùng |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| Từ 10 kg - 11 kg | 3 ml | Trên 20 kg - 23 kg | 7 ml |
| Trên 11 kg - 14 kg | 4 ml | Trên 23 kg - 26 kg | 8 ml |
| Trên 14 kg - 17 kg | 5 ml | Trên 26 kg - 30 kg | 9 ml |
| Trên 17 kg - 20 kg | 6 ml | Trên 30 kg | 10 ml |

Trẻ em trên 30 kg có thể uống 10 ml dung dịch (0,5 mg) hoặc một viên 0,5 mg/lần/ngày. Trong trường hợp trẻ đã từng dùng lamivudin thì liều dùng được tăng lên gấp đôi, dùng 1 lần/ngày.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Tuy vậy, cần nhớ chức năng thận thường kém ở người cao tuổi.

Suy thận: Phải hiệu chỉnh liều dựa vào Cl_{cr} . Nên hiệu chỉnh liều theo chế độ uống thuốc 1 lần mỗi ngày. Người bệnh thăm phân máu phải uống liều entecavir sau buổi thăm phân.

| Cl_{cr} (ml/phút) | Liều dùng thông thường (0,5 mg) | Liều dùng khi có bệnh gan mất bù hoặc kháng lamivudin (1 mg) |
|---|--|--|
| ≥ 50 | 0,5 mg ngày 1 lần | 1 mg ngày 1 lần |
| 30 - < 50 | 0,25 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg mỗi 48 giờ | 0,5 mg ngày 1 lần hoặc 1 mg mỗi 48 giờ |
| 10 - < 30 | 0,15 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg mỗi 72 giờ | 0,3 mg ngày 1 lần* hoặc 1 mg mỗi 72 giờ |
| < 10 Chạy thận hoặc thăm phân phức tạp | 0,05 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg mỗi 7 ngày | 0,1 mg ngày 1 lần* hoặc 1 mg mỗi 7 ngày |

* Đối với liều < 0,5 mg nên dùng dung dịch uống

Không cần hiệu chỉnh liều trên người bệnh suy gan.

Khi đạt được các đáp ứng điều trị về lâm sàng và đáp ứng về virus, cần điều trị bằng thuốc lâu dài, có thể suốt đời. Độ dài điều trị tối ưu với entecavir chưa được xác định. Cần tham khảo các hướng dẫn cập nhật về điều trị viêm gan virus B mạn tính để quyết định dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Entecavir được đào thải chủ yếu qua thận, khi dùng cùng với các thuốc gây suy giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh với entecavir để bài tiết tích cực qua ống thận có thể làm tăng nồng độ của entecavir và các thuốc dùng cùng.

Dùng entecavir cùng lamivudin, adefovir dipivoxil hoặc tenofovir disoproxil fumarat không gây ra tương tác đáng kể.

Dùng entecavir cùng thuốc khác thải trừ qua thận hoặc ảnh hưởng

đến chức năng thận chưa được đánh giá. Do vậy cần giám sát người bệnh chặt chẽ để phát hiện ADR của các thuốc khi phải dùng phối hợp.

Tương kỵ

Dung dịch uống không được hòa vào nước, các dung môi khác hoặc với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Dữ liệu về quá liều hiện nay còn hạn chế. Có người đã uống 20 mg/ngày trong 14 ngày và có người uống 1 liều 40 mg nhưng không có biểu hiện nhiễm độc. Khi uống quá liều, cần theo dõi diễn biến để xử trí. Sau khi uống 1 liều đơn 1 mg, quá trình lọc máu 4 giờ có thể loại bỏ được khoảng 13% liều entecavir.

Cập nhật lần cuối: 2021.

EPERISON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Eperison hydrochloride.

Mã ATC: M03BX09.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Được lực học

Eperison hydroclorid làm giãn cơ vân và giãn mạch, do tác động của thuốc lên hệ thần kinh trung ương và trên cơ trơn mạch máu. Thuốc có hiệu quả điều trị ổn định trong việc cải thiện các triệu chứng có liên quan với chứng tăng trương lực cơ, do cắt đứt các vòng xoắn bệnh lý của sự co thắt cơ vân.

Eperison hydroclorid có tác động chủ yếu trên tủy sống làm giảm các phản xạ tủy và gây giãn cơ vân do làm giảm sự nhạy cảm của thoi cơ thông qua hệ thống ly tâm gamma. Thêm vào đó, tác dụng giãn mạch của thuốc làm tăng tuần hoàn. Do đó, eperison cắt đứt vòng xoắn bệnh lý bao gồm cơ cơ gây rối loạn tuần hoàn máu, sau đó gây đau và làm tăng thêm trương lực cơ.

Đã chứng minh eperison hydroclorid là một thuốc có hiệu quả lâm sàng trong việc cải thiện các triệu chứng của tăng trương lực cơ như co cứng của vai, đau đốt sống cổ, nhức đầu, hoa mắt, đau vùng thắt lưng và co cứng các đầu chi, có thể đi kèm với bệnh lý não tủy, hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và đau cột sống, thắt lưng.

Được động học

Eperison hydroclorid đã được sử dụng bằng đường uống ở những người lớn khỏe mạnh với liều 150 mg/ngày trong 14 ngày liên tục. Vào ngày thứ 1, 8 và 14, thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết tương tối đa trong khoảng từ 1,6 đến 1,9 giờ. Nồng độ tối đa trung bình là 7,5 đến 7,9 nanogam/ml; nửa đời thải trừ là 1,6 đến 1,8 giờ, AUC là 19,7 đến 21,1 nanogam.giờ/ml. Thông số về nồng độ trong huyết tương của eperison hydroclorid được đo vào ngày thứ 8 và 14 không có sự thay đổi đáng kể so với ngày đầu tiên.

Chỉ định

Cải thiện các triệu chứng tăng trương lực cơ liên quan đến những bệnh sau: hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và đau cột sống thắt lưng.

Liệt cứng liên quan đến những bệnh sau: bệnh mạch máu não, liệt cứng do tủy, thoái hóa đốt sống cổ, di chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả u não tủy), di chứng sau chấn thương (chấn thương tủy, tổn thương đầu), xơ cứng cột bên teo cơ, bại não, thoái hóa tủy, bệnh mạch máu tủy và các bệnh lý não tủy khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Yếu sức, chóng mặt hay buồn ngủ có thể xảy ra khi dùng thuốc. Ngừng dùng thuốc hay giảm liều khi có dấu hiệu đầu tiên của các triệu chứng đó. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan cần phải cẩn thận khi dùng thuốc.

Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc: Bệnh nhân dùng eperison hydroclorid không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Thời kỳ mang thai

Sự an toàn của eperison hydroclorid trong suốt thai kỳ chưa được biết rõ. Chỉ nên sử dụng thuốc này cho bệnh nhân mang thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai, nếu kết quả điều trị mong đợi có giá trị hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Tránh sử dụng eperison hydroclorid cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu cần thiết phải dùng thuốc, người mẹ phải ngưng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ nghiêm trọng

Sốc phản vệ, phản ứng phản vệ (đỏ, ngứa, phù mạch, khó thở), hoại tử bì nhiễm độc (TEN), hội chứng Stevens-Johnson.

Các tác dụng không mong muốn khác

Gan: rối loạn chức năng gan (tăng AST, ALT, ALP...).

Máu: thiếu máu.

Tâm thần kinh: buồn ngủ, mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, đầu óc quay cuồng, tê tay chân, co cứng hay tê cứng, run đầu chi.

Tiêu hóa: buồn nôn và nôn, chán ăn, khô miệng, táo bón, tiêu chảy, đau bụng, viêm miệng, đầy bụng, nấc cục.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn, khát.

Cơ, xương khớp: cứng khớp, giảm trương lực cơ.

Tiết niệu: protein niệu, bí tiểu, tiểu không tự chủ.

Da và mô dưới da: ban đỏ, phát ban, ngứa, hồng ban đa dạng.

Toàn thân: mệt mỏi, yếu, toát mồ hôi.

Ngoài ra thuốc có thể gây đỏ mồm, bốc hỏa, phù nề, đánh trống ngực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng eperison hydroclorid nên theo dõi các chức năng gan, thận và làm các xét nghiệm huyết học. Ngừng thuốc khi có dấu hiệu bất thường. Cần theo dõi các triệu chứng ngứa, mày đay, phù mắt hoặc khó thở. Ngưng thuốc hoặc điều trị phù hợp nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Thông thường đối với người lớn, uống mỗi ngày 3 viên 50 mg, chia làm 3 lần sau mỗi bữa ăn. Liều lượng được điều chỉnh theo tuổi của bệnh nhân và mức độ trầm trọng của triệu chứng.

Tương tác thuốc

Một báo cáo có đề cập đến tình trạng rối loạn điều tiết mắt xảy ra sau khi dùng thuốc đồng thời methocarbamol với tolperison hydroclorid (một hợp chất có cấu trúc tương tự eperison hydroclorid).

Cập nhật lần cuối: 2017.

EPHEDRIN

Tên chung quốc tế: Ephedrine.

Mã ATC: C01CA26, R01AA03, R01AB05, R03CA02, S01FB02.

Loại thuốc: Thuốc tác dụng trên hệ giao cảm.