

tính ở trẻ em, nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo hoặc dùng trong một thời gian dài hơn quy định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp và rất thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Ít gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm, co thắt mạch vành (đau thắt ngực), đánh trống ngực.

Tiêu hóa: đau bụng, ỉa chảy.

Toàn thân: nhức đầu, chóng mặt, ù tai.

Hiếm gặp và rất hiếm gặp

Toàn thân: phản ứng dị ứng, kể cả sốc.

Tim mạch: ngừng tim hoặc loạn nhịp thất (bao gồm rung thất, nhịp tim nhanh), tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, co thắt mạch ngoại vi phụ thuộc liều (ngứa da, đau tay, đau chân hoặc phần dưới lưng, nhợt nhạt hoặc lạnh tay, chân, yếu chân).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì nguy cơ tác dụng không mong muốn trầm trọng tăng lên khi dùng ergometrin đường tĩnh mạch, nên chỉ nên dùng cách này trong cấp cứu, thí dụ chảy máu tử cung quá nhiều.

Nếu dùng đường tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong ít nhất 1 phút.

Một số nhà lâm sàng khuyên nên pha loãng dung dịch tới thể tích 5 ml với dung dịch natri clorid 0,9% trước khi tiêm. Có thể uống thuốc chống nôn, thí dụ prochlorperazin trước khi dùng ergometrin. Ergometrin có thể uống, tiêm bắp hoặc khi cần thiết tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống, đặt dưới lưỡi, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Chỉ tiêm tĩnh mạch trường hợp cấp cứu, nặng. Phải tiêm tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 1 phút. Có thể pha loãng liều tiêm tĩnh mạch vào 5 ml dung dịch natri clorid 0,9% trước khi tiêm.

Liều lượng

Dự phòng và điều trị xuất huyết sau đẻ (khi vai trước thai nhi đã ra, hoặc ngay sau khi em bé đã ra): Tiêm bắp 0,2 mg (200 microgam). Liều này có thể lặp lại, nếu cần trong vòng 2 - 4 giờ. Sau khi tiêm bắp, để giảm thiểu xuất huyết muộn sau đẻ, có thể cho uống 0,2 - 0,4 mg cách 6 - 12 giờ cho tới khi đã qua giai đoạn mất trương lực (thường 48 giờ), có thể giảm liều để tử cung bớt co cứng.

Trường hợp cấp cứu: Xuất huyết tử cung ở ạt (khi vai trước thai nhi đã ra, hoặc ngay sau khi em bé đã ra), tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 1 phút 0,2 mg (200 microgam) hoặc 0,25 - 0,5 mg (250 - 500 microgam) để giảm nguy cơ tai biến phụ, đặc biệt tăng huyết áp. Sau khi tiêm, có thể cho uống 200 - 400 microgam mỗi ngày 2 - 4 lần cho tới khi qua khỏi nguy cơ tử cung không trương lực (thường là 48 giờ).

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp (chống chỉ định): efavirenz, posaconazol, thuốc ức chế protease, thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-HT_{1D}, sibutramin, voriconazol.

Tăng tác dụng/độc tính:

Ergotamin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-HT_{1D} (triptan), các thuốc điều hoà serotonin.

Nồng độ/tác dụng của ergometrin có thể tăng lên do: Almotriptan, amprenavir, atazanavir, azithromycin, bocaprevir, clarithromycin, clotrimazol, darunavir, delavirdir, dinoprost, dirithromycin, dopamin, efavirenz, eletriptan, erythromycin, fluconazol, fluoxetin, flevoxamin, fosamprenavir, frovatriptan, indinavir, itraconazol, josamycin, ketoconazol, lopinavir, mepartricin, metronidazol, miokamycin, naratriptan, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, rizatriptan, saquinavir, spiramycin, roxithromycin, rokitamycin, sumatriptan, telaprevir, tipranavir, troleandomycin,

voriconazol, zileuton, zolmitriptan.

Tương kỵ

Các ống tiêm ergometrin maleat tương kỵ với nhiều thuốc khác nhau, nhưng sự tương kỵ phụ thuộc vào nhiều yếu tố (thí dụ nồng độ, pH và nhiệt độ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp:

Đau thắt ngực, tim đập chậm, lú lẫn, buồn ngủ, mạch nhanh, yếu, co đồng tử, co mạch ngoại vi nặng (các chi lạnh, nhợt hoặc tê cứng; đau cơ, da lạnh) ức chế hô hấp; co giật; mất ý thức; khát bất thường, tử cung co cứng kiểu tetani.

Triệu chứng quá liều mạn:

Cảm giác như kiến bò dưới da; hoại tử khô, liệt nửa người, viêm tắc tĩnh mạch. Chú ý: Nếu dùng thuốc đúng thì không có quá liều mạn tính.

Xử trí:

Ngừng ngay ergometrin. Vì không có thuốc đối kháng đặc hiệu nên điều trị chủ yếu là triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:

Làm giảm hấp thu: gây nôn, hoặc rửa dạ dày (nếu do uống) than hoạt. Không rõ gây lợi niệu cưỡng bức, thẩm phân phúc mạc, thẩm phân máu hoặc lọc máu qua màng than có làm ergometrin đào thải nhanh không.

Điều trị triệu chứng:

Nếu thiếu máu cơ tim cục bộ: nitroglycerin.

Nếu co giật: diazepam hoặc phenytoin.

Nếu thiếu máu cục bộ ngoại vi: natri nitroprusiat, tolazolin hoặc phentolamin.

Nếu tăng huyết áp nặng: natri nitroprusiat, clorpromazin 15 mg hoặc hydralazin.

Hỗ trợ: duy trì hô hấp, cân bằng điện giải.

Theo dõi người bệnh liên tục.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ERGOTAMIN TARTRAT

Tên chung quốc tế: Ergotamine tartrate.

Mã ATC: N02CA02.

Loại thuốc: Thuốc chống đau nửa đầu (migrain).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngậm dưới lưỡi: 2 mg.

Viên nén 1 mg phối hợp với 100 mg cafein.

Viên đặt trực tràng 2 mg phối hợp với 100 mg cafein.

Dược lực học

Mặc dù nguyên nhân của cơn đau nửa đầu chưa được hiểu rõ hoàn toàn, người ta cho rằng giãn các tiểu động mạch và viêm dây thần kinh sinh ba do giải phóng các peptid hoạt mạch tại chỗ như serotonin (5-hydroxytryptamin) và protein liên quan đến gen calcitonin (CGRP- Calcitonin gene-related protein) đóng vai trò trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. CGRP là một peptid thần kinh được tìm thấy ở hệ thống TKTW và ngoại vi có chức năng giãn mạch và dẫn truyền cảm giác đau. Bệnh nhân đau nửa đầu có tăng CGRP trong tuần hoàn, các thuốc điều trị đau nửa đầu như ergotamin làm giảm CGRP. Ergotamin có cơ chế tác dụng phức tạp liên quan đến rất nhiều thụ thể bao gồm 5-HT-1B/1D, dopamin, alpha-adrenergic. Ergotamin hoạt hóa các thụ thể 5-HT-1B/1D trên các mạch máu trong sọ não gây co mạch và giảm đau nửa đầu. Ergotamin cũng ức chế tái thu hồi norepinephrin ở đầu dây thần kinh giao cảm do đó duy trì được nồng độ norepinephrin trong máu cao, kích thích alpha-adrenergic, dẫn đến kéo dài tác dụng co

mạch của ergotamin.

Tác dụng của ergotamin trên huyết áp là không dự tính được, nhưng tác dụng này yếu với liều dùng để điều trị đau nửa đầu. Thuốc thường gây chậm nhịp tim do tăng hoạt tính phó giao cảm và có thể do giảm trương lực giao cảm ở hệ TKTW và tác dụng ức chế cơ tim trực tiếp. Ergotamin kích thích các thụ thể hóa học ở vùng nhận cảm hóa học (CTZ), có thể gây ra buồn nôn và nôn. Thuốc được dùng để điều trị đau đầu nặng, cảm giác đau giật ở đầu như đau nửa đầu và đau đầu do vận mạch. Đau đầu do vận mạch là loại đau đầu chưa rõ bệnh căn, nhưng một phần do nguồn gốc vận mạch. Người bệnh bị một hoặc nhiều cơn đau nửa đầu thời gian ngắn nhưng mãnh liệt, thường vào cùng một thời điểm trong ngày và hay bị vào ban đêm. Thời kỳ đau đầu do vận mạch kéo dài trong nhiều tuần.

Dược động học

Hấp thu: Khi uống, ergotamin tartrat hấp thu không ổn định, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 3 giờ. Khi dùng đường uống, thuốc trải qua chuyển hóa bước một ở gan, do vậy có sinh khả dụng thấp. Thuốc được dùng qua đường trực tràng để tránh chuyển hóa bước một và dù đã có cải thiện phần nào nhưng sinh khả dụng cũng chỉ khoảng 5%. Hấp thu khi đặt dưới lưỡi rất thấp. Một nghiên cứu cho thấy tốc độ và mức độ hấp thu của ergotamin tartrat khi được uống cùng cafein lớn hơn khi dùng đơn độc, đặc biệt trong những giờ đầu tiên, do cafein làm tăng tốc độ hòa tan của ergotamin.

Phân bố: Ergotamin qua hàng rào máu - não và được phân bố vào sữa.

Chuyển hóa: Ergotamin chuyển hóa mạnh ở gan qua hệ cytochrom P450, chủ yếu qua phân nhóm 3A4.

Thải trừ: Phần lớn sản phẩm chuyển hóa (90%) được thải trừ qua mật. Dạng không chuyển hóa thải trừ không ổn định qua nước bọt và chỉ có vết trong nước tiểu và trong phân. Sau khi uống một liều đơn ergotamin trên các bệnh nhân có chức năng thận và gan bình thường, 4% liều ban đầu thải trừ vào nước tiểu trong vòng 96 giờ, phần còn lại thải trừ vào phân. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm dần theo 2 pha với nửa đời thải trừ trung bình 2,7 giờ ở pha khởi đầu và 21 giờ ở pha kết thúc. Ergotamin có thể loại trừ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Điều trị cơn đau đầu do vận mạch như đau nửa đầu, các biến thể của đau nửa đầu (migraine variants).

Dự phòng ngắn hạn các cơn đau đầu chuỗi (đau đầu chu kỳ).

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 bao gồm các chất ức chế protease (ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir), các thuốc kháng nấm nhóm azol (ketoconazol, itraconazol), một số kháng sinh nhóm macrolid (azithromycin, erythromycin, clarithromycin), nước ép bưởi chùm, heparin, tacrolimus, cyclosporin, ampicilin, thuốc chống trầm cảm.

Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, cường giáp, suy gan hoặc suy thận, suy dinh dưỡng, rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

Bệnh nhân có các bệnh lý về mạch như bệnh mạch vành, rối loạn mạch ngoại biên (viêm mạch máu thuyên tắc, viêm động mạch, xơ vữa động mạch nặng, viêm tĩnh mạch huyết khối, hội chứng Raynaud), đau thắt ngực, đi tập tễnh cách hồi, thiếu máu cục bộ ngoại vi và tăng huyết áp nặng.

Quá mẫn với ergotamin.

Bệnh nhân suy gan, suy thận.

Thận trọng

Bệnh nhân dùng ergotamin cần được hướng dẫn để báo cáo cho bác sĩ các triệu chứng như dị cảm, đau ngực, đau cơ, đau bụng. Không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo. Nếu các triệu chứng suy tuần hoàn xảy ra, cần ngừng ergotamin và giữ ấm đầu các chi bị ảnh hưởng. Ở các bệnh nhân bị co mạch ngoại biên nặng và đe dọa hoại tử mô, cần sử dụng natri nitroprusiat đường tĩnh mạch để điều trị co thắt mạch, tolazolin hydroclorid tiêm động mạch cũng được sử dụng.

Xơ hóa màng phổi và sau màng bụng đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng ergotamin. Dày xơ hóa động mạch chủ, van hai lá, van ba lá, và/hoặc van động mạch phổi cũng được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân dùng thuốc dài ngày. Do vậy, không nên dùng dài ngày ergotamin, đồng thời, cần kiểm tra thường xuyên bệnh lý van tim, hoặc các biến chứng trên mạch và các xét nghiệm phù hợp (ví dụ như siêu âm tim, xét nghiệm lâm sàng, chụp X-quang) cần được tiến hành nếu có dấu hiệu của các biến chứng trên mạch xảy ra.

Không nên sử dụng thuốc để dự phòng đau nửa đầu, không nên dùng thuốc thường xuyên do nguy cơ ngộ độc nấm cựa gà hoặc lệ thuộc ergotamin.

Nguy cơ ADR nặng khi phối hợp ergotamin với các thuốc ức chế CYP3A4 mức độ trung bình như nước ép bưởi, saquinavir, nefazodon, fluoxetin, fluvoxamin, metronidazol, fluconazol and clotrimazol chưa được ghi nhận, tuy nhiên do khả năng tăng nguy cơ độc tính nghiêm trọng bao gồm co mạch, cần thận trọng khi phối hợp ergotamin với các thuốc này.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân có viêm gan do tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ ngoại vi.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người cao tuổi do nhạy cảm với các ADR của ergotamin.

Dùng thận trọng ergotamin cho người bị bệnh thiếu máu vì có thể làm nặng thêm các triệu chứng tim mạch.

Thời kỳ mang thai

Không dùng ergotamin trong khi mang thai do thuốc làm tăng khả năng đẻ non hoặc có thể gây sảy thai.

Thời kỳ cho con bú

Ergotamin bài tiết vào sữa và có thể gây những ADR như buồn nôn, ỉa chảy, mạch yếu, huyết áp không ổn định hoặc cơn co giật và có thể ngăn cản bài tiết sữa do ức chế bài tiết prolactin ở tuyến yên người mẹ, vì thế không dùng ergotamin trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau khi dùng liều điều trị, nôn và buồn nôn thường xảy ra ở khoảng 10% số bệnh nhân, đó là do tác dụng trực tiếp lên trung tâm nôn của ergotamin. Yếu cơ và đau cơ ở các chi, tê và đau nhói dây thần kinh ngón tay và ngón chân có thể xảy ra.

Người dùng quá nhiều ergotamin hàng ngày trong thời gian dài có thể trở nên phụ thuộc thuốc và thường suy nhược thần kinh, mệt mỏi và tăng tần suất đau đầu. Khi ngừng thuốc, các bệnh nhân dùng dài ngày ergotamin có thể có hiện tượng đau đầu trở lại, với tính chất đau có phần khác với cơn đau nửa đầu hoặc cơn đau đầu vận mạch ban đầu.

Thường gặp

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn, đau bụng.

Thần kinh: chóng mặt.

Ít gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Cơ - xương: đau chi, yếu cơ.

Mạch máu ngoại vi: xanh tím, co thắt mạch.

Hiếm gặp

Tim mạch: tim đập nhanh hoặc chậm, loạn nhịp, thiếu máu cục bộ cơ

tim, nhồi máu cơ tim, xơ hóa van tim, hoại tử, các biểu hiện nhiễm độc ergotamin (mắt mạch và tê ở chi), thiếu máu cục bộ ở ruột.

Cơ - xương - khớp: đau cơ.

Tác dụng khác: khó thở, các phản ứng trên da.

Chưa xác định được tần suất

Lo âu, đau khớp, rối loạn huyết học, thiếu máu não, lú lẫn, táo bón, trầm cảm, buồn ngủ, khô miệng, triệu chứng ngoại tháp, ảo giác, co thắt động mạch thận, co giật, rối loạn giấc ngủ, huyết khối, run, bí tiểu, nhìn mờ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu các triệu chứng của quá liều xảy ra, phải ngừng dùng thuốc. Sau khi ngừng thuốc, đau đầu nặng bật ngược (nếu có) vẫn dai dẳng vài ngày nữa và sau đó giảm đi.

Các triệu chứng co mạch ngoại vi thường hồi phục khi ngừng thuốc. Nếu các triệu chứng này nặng, cần duy trì tuần hoàn tại các vùng bị ảnh hưởng để tránh bị hoại tử. Trong trường hợp co thắt động mạch nặng, cần truyền tĩnh mạch natri nitroprusiat; heparin và dextran 40 cũng có thể được sử dụng để hạn chế nguy cơ huyết khối. Các thuốc giảm đau cũng được sử dụng để điều trị đau do thiếu máu cục bộ nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Ergotamin tartrat được dùng theo đường đặt dưới lưỡi tới khi tan hết. Không được nhai hoặc nuốt viên thuốc, khi ngậm thuốc được hấp thu vào máu nhanh hơn qua mao mạch của miệng. Không ăn, uống hoặc hút thuốc trong khi thuốc đang còn dưới lưỡi.

Ergotamin cũng có thể dùng đường uống hoặc dùng theo đường trực tràng dưới dạng viên đặt trực tràng.

Để đạt hiệu quả tối đa, nên dùng thuốc càng sớm càng tốt ngay khi có triệu chứng đầu tiên của cơn đau đầu do vận mạch (ví dụ trong giai đoạn trước khi có triệu chứng, nếu có, hoặc ngay khi khởi phát cơn đau). Người ta cho rằng, dùng thuốc càng sớm, tốc độ và mức độ giảm đau càng cao. Ngay sau liều đầu tiên, người bệnh cần nằm nghỉ trong phòng tối, yên tĩnh.

Liều lượng

Người lớn:

Điều trị cơn đau đầu do vận mạch

Uống: Liều thường dùng khởi đầu 2 mg (2 viên) phối hợp với cafein, sau đó 1 mg mỗi 30 phút cho đến khi cơn đau giảm bớt hoặc cho đến khi đã sử dụng tổng liều 6 mg. Tổng liều dùng không vượt quá 6 mg/cơn đau đầu (hoặc 24 giờ) và 10 mg/tuần.

Đặt dưới lưỡi: Liều khởi đầu 2 mg (1 viên) đặt dưới lưỡi, nếu tác dụng giảm đau không đạt được, có thể đặt thêm 2 mg mỗi 30 phút cho đến khi cơn đau giảm bớt. Tổng liều dùng không vượt quá 6 mg/24 giờ và 10 mg/1 tuần.

Viên đặt trực tràng: Ergotamin dùng đường đặt trực tràng phối hợp với cafein, liều khởi đầu 2 mg ngay khi bắt đầu cơn đau. Nếu cần thiết, có thể dùng thêm liều thứ 2 sau đó 1 giờ. Liều dùng không vượt quá 4 mg/24 giờ và không quá 10 mg/1 tuần.

Để dự phòng ngăn hạn các cơn đau đầu chuỗi: Liều phụ thuộc vào số lần đau đầu thường có trong ngày. Thuốc được dùng trước cơn đau đầu dự kiến từ 30 - 60 phút ở bệnh nhân có các cơn đau theo chu kỳ.

Đường uống hoặc đặt dưới lưỡi: Liều 3 - 4 mg/ngày (chia làm nhiều lần), dùng trong vòng 3 tuần. Trong một số bệnh nhân có các đợt cấp về đêm, 1 - 2 mg dùng đường uống trước khi đi ngủ có thể giúp bệnh nhân ngủ ngon hơn. Bệnh nhân sử dụng ergotamin để dự phòng ngăn hạn cần được giám sát chặt chẽ để không vượt quá liều tối đa trong 1 tuần đã được khuyến cáo.

Đường đặt trực tràng: Đặt 1 - 2 mg/lần. Ở bệnh nhân đau về đêm,

1 - 2 mg đặt trực tràng lúc đi ngủ, dùng ngăn hạn.

Ghi chú: Để giảm nguy cơ lệ thuộc ergotamin, không dùng thuốc quá 2 lần/tuần, tốt nhất là cách nhau ít nhất 5 ngày.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em: Không khuyến cáo do hiệu quả và tính an toàn của ergotamin trên trẻ em chưa được nghiên cứu kỹ.

Bệnh nhân suy gan, suy thận: Chống chỉ định.

Người cao tuổi: Dùng thận trọng.

Tương tác thuốc

Methysergid: Khi dùng đồng thời ergotamin và methysergid, có nguy cơ co mạch quá mức. Ở bệnh nhân đang dùng methysergid để dự phòng, liều dùng của ergotamin cần giảm xuống (khoảng 50%) và số lần sử dụng tối thiểu.

Nicotin: Do nicotin gây co mạch ở một số bệnh nhân, làm tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ với các alcaloid nấm cựa gà, không nên dùng đồng thời ergotamin tartrat và nicotin.

Các thuốc chẹn beta giao cảm: Co thắt mạch ngoại biên đã được báo cáo ở một bệnh nhân đau nửa đầu sau khi dùng thêm propranolol vào liệu trình thông thường liều cao ergotamin đặt trực tràng. Mặc dù các trường hợp khác sử dụng cặp phối hợp này không gây ra biến chứng nào, nhưng co thắt động mạch cũng đã được báo cáo khi sử dụng phối hợp methysergid với propranolol và oxprenolol với ergotamin, do vậy cần thận trọng khi sử dụng ergotamin cùng với các thuốc chẹn beta.

Các chất chủ vận serotonin chọn lọc: Do các alcaloid nấm cựa gà có thể gây ra phản ứng co thắt mạch kéo dài và các dữ liệu ban đầu cho thấy tác dụng này có thể gia tăng khi sử dụng đồng thời với các chất chủ vận serotonin chọn lọc (ví dụ sumatriptan). Do vậy các alcaloid nấm cựa gà không nên sử dụng trong vòng 24 giờ với các thuốc chủ vận serotonin chọn lọc.

Các thuốc cường giao cảm: Cần tránh sử dụng đồng thời với các thuốc cường giao cảm (ví dụ các thuốc nâng huyết áp) do có thể làm tăng huyết áp quá mức.

Các thuốc ảnh hưởng trên hệ enzym ở microsom gan: Một số thuốc kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin, clarithromycin, troleandomycin), các chất ức chế protease trong điều trị HIV (như ritonavir, nelfinavir, indinavir) và các chất kháng nấm nhóm azol (như itraconazol, ketoconazol) có thể thay đổi chuyển hóa của ergotamin do ức chế enzym cytochrom P450 phân nhóm 3A4, làm tăng nồng độ của ergotamin và tăng nguy cơ co thắt mạch máu, có thể dẫn đến tử vong do thiếu máu cục bộ não và/hoặc thiếu máu cục bộ các chi. Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời ergotamin và các chất ức chế mạnh CYP 3A4.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp: Các triệu chứng của quá liều cấp tính bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, cảm giác khát nhiều, lạnh, ngứa ran trên da, mạch nhanh và yếu, tụt huyết áp, sốc, lú lẫn, co giật, bất tỉnh, khó đo huyết áp và có thể tử vong. Các triệu chứng co thắt mạch ngoại biên và rối loạn tim mạch tiếp theo cũng có thể xuất hiện, nhưng chậm hơn.

Điều trị quá liều cấp: Điều trị ngộ độc cấp ergotamin chủ yếu là điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Nếu bệnh nhân mới dùng thuốc và còn tỉnh có thể gây nôn. Nếu bệnh nhân hôn mê, có thể rửa dạ dày sau khi đặt nội khí quản. Có thể sử dụng than hoạt hoặc thuốc nhuận tràng như magnesi sulfat. Để điều trị quá liều sau khi đặt trực tràng, việc thực tháo cũng có thể giúp loại trừ thuốc. Cần giữ ấm chi bị co thắt để duy trì tuần hoàn. Nếu co thắt mạch vẫn còn hoặc tổn thương mô do thiếu máu cục bộ sắp xảy ra, cần điều trị bằng các thuốc giãn mạch như natri nitroprusid hay tolazolin. Điều trị co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam. Có thể làm giảm

nôn, buồn nôn bằng atropin hoặc một thuốc chống nôn (ví dụ như một thuốc nhóm phenothiazin). Giảm thiểu nguy cơ huyết khối bằng heparin và dextran 40. Ergotamin có thể bị loại bằng cách thẩm tách và lợi tiểu cưỡng bức.

Dấu hiệu quá liều mạn tính: Quá liều mạn tính các chế phẩm chứa ergotamin thường có biểu hiện thiếu máu cục bộ ngoại vi, có thể đe dọa đến sự sống còn các chi, đặc biệt là bàn chân và cẳng chân, trở nên tê, lạnh, cảm giác kiến bò, xanh xám hoặc xanh tím, đau cơ, có thể không có mạch ở chi. Thậm chí, có thể có hoại tử ở ngón chân hoặc đôi khi ở ngón tay. Đau thắt ngực, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm, tăng huyết áp hoặc tụt huyết áp cũng được ghi nhận. Nhồi máu cơ tim cũng có thể xảy ra nhưng hiếm gặp. Xơ hóa màng phổi và màng bụng cũng có thể xảy ra. Đau đầu mạn tính, khó chữa (đau đầu hồi ứng) có thể xảy ra và là biểu hiện chính của các triệu chứng cai thuốc trên các bệnh nhân lệ thuộc ergotamin. Các ADR khác bao gồm lú lẫn và co giật. Trên một số trường hợp hiếm gặp, có thể có các triệu chứng do co thắt các mạch máu trên não, mắt, ruột non và thận.

Điều trị quá liều mạn tính: Ngừng thuốc, truyền tĩnh mạch các thuốc giãn mạch như nitroprussid, nitroglycerin để thiết lập lại lưu lượng tuần hoàn. Captopril cũng có thể sử dụng để hồi phục lại những ảnh hưởng do quá liều mạn tính ergotamin.

Cập nhật lần cuối: 2020.

ERLOTINIB

Tên chung quốc tế: Erlotinib.

Mã ATC: L01XE03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kinase, chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 100 mg, 150 mg.

Dược lực học

Thụ thể loại 1 của yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR - hoặc còn được biết đến với tên HER1) là những thụ thể xuyên màng, có trên bề mặt của tế bào thượng và tế bào ung thư. Ở một vài loại tế bào ung thư, con đường dẫn truyền tín hiệu thông qua thụ thể này đóng vai trò quan trọng cho sự tồn tại và nhân lên của tế bào bất kể thụ thể này có đột biến hay không. Erlotinib là chất ức chế có đảo ngược hoạt động tyrosine kinase của phần nội bào của thụ thể này, do ngăn cản quá trình tự phosphoryl hóa của phần hoạt động tyrosin, do đó ngăn cản con đường truyền tín hiệu qua thụ thể này. Trên mô hình thực nghiệm, ức chế phosphotyrosine dẫn đến tế bào không thể nhân lên và chết. Nếu các thụ thể EGFR có đột biến, nó dẫn đến việc hoạt hóa một cách liên tục các quá trình ngăn cản tế bào chết theo chương trình và tăng sinh tế bào. Ở khối u có đột biến EGFR dương tính, bao gồm mất đoạn exon 19 và đột biến exon 21 (L585R), erlotinib có tác dụng liên kết mạnh hơn với thụ thể EGFR ở vị trí hoạt động của tyrosine kinase. Trên mô hình thực nghiệm trên chuột có đột biến EGFR, đã quan sát được các khối u bị đẩy lùi.

Dược động học

Hấp thu: Erlotinib được hấp thu theo đường tiêu hóa; sinh khả dụng vào khoảng 60% khi uống lúc đói và có thể tăng lên tới 100% nếu uống lúc no. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 4 giờ sau khi uống.

Phân bố: 93% thuốc gắn vào protein huyết tương (chủ yếu là albumin và α_1 -glycoprotein acid). Thể tích phân bố biểu kiến trung bình của thuốc là 232 lít.

Chuyển hóa: Erlotinib được chuyển hóa chủ yếu bởi coenzym

CYP3A4 của cytochrom P450, một phần nhỏ hơn bởi CYP1A2 ở gan. Thuốc cũng có khả năng chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi và 1B1 ở mô khối u.

Thời kỳ: Nửa đời thải trừ của thuốc vào khoảng 36 giờ. Độ thanh thải ở người hút thuốc lá cao hơn ở người không hút khoảng 24%. Hơn 80% liều được đào thải qua phân dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 8% được đào thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến EGFR hoạt hóa.

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã thất bại điều trị với ít nhất 1 phác đồ hóa trị trước đó và có đột biến EGFR hoạt hóa.

Điều trị duy trì ung thư phổi không tế bào nhỏ cho bệnh nhân tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến EGFR hoạt hóa, đang ở trạng thái ổn định sau khi điều trị hóa chất bước 1.

Phối hợp với gemcitabin trong điều trị bước 1 cho bệnh ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc đã có di căn.

Chống chỉ định

Đị ứng với erlotinib.

Thận trọng

Đã có những báo cáo về biến cố tim mạch nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim thậm chí tử vong liên quan đến thuốc, đặc biệt trên bệnh nhân ung thư tụy.

Phản ứng rộp da, tróc da bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson đã được báo cáo. Cần ngừng thuốc ngay khi gặp các phản ứng nghiêm trọng này.

Thủng đường tiêu hóa thậm chí tử vong có thể xảy ra. Nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân có mắc kèm các bệnh như loét dạ dày, bệnh về túi thừa và bệnh nhân dùng kèm các thuốc như chống tạo mạch, corticoid, NSAID, hóa trị liệu bằng phác đồ chứa taxan. Ngừng thuốc vĩnh viễn nếu có biến cố thủng đường tiêu hóa xảy ra.

Độc tính trên gan bao gồm suy gan, hội chứng gan thận thậm chí tử vong, đã được ghi nhận, ngay cả ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Nguy cơ gặp biến cố này tăng ở bệnh nhân đã bị suy gan khi bắt đầu dùng thuốc. Cần giám sát chức năng gan và dùng thuốc nếu cần.

Các ca bệnh phổi mô kẽ (ILD) nghiêm trọng bao gồm cả ca tử vong đã được ghi nhận. Khi xuất hiện các dấu hiệu cấp tính của các triệu chứng ở phổi mới hoặc tiến triển, chưa giải thích được (như ho, khó thở, sốt) cần tạm dừng erlotinib để chờ chẩn đoán. Ngừng thuốc nếu chẩn đoán xác định bệnh phổi mô kẽ.

Suy giảm chức năng thận, hội chứng gan thận và suy thận cấp thậm chí tử vong đã được báo cáo. Nguy cơ này tăng lên ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan và mất nước nghiêm trọng.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu trên động vật và cơ chế của thuốc cho thấy thuốc có khả năng gây ra các tác dụng bất lợi với thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Dùng cho người mang thai phải cân nhắc kỹ và cảnh báo về nguy cơ có thể bị hỏng thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải được hướng dẫn sử dụng các biện pháp tránh thai một cách đầy đủ trong suốt quá trình điều trị và cho đến khi kết thúc điều trị ít nhất 2 tuần.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết qua sữa không. Phụ nữ dùng erlotinib nên ngừng cho con bú cho tới khi kết thúc điều trị ít nhất 2 tuần.