

trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể thấy chảy máu khi ngừng thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2016.

ETAMSYLAT

Tên chung quốc tế: Etamsylate.

Mã ATC: B02BX01.

Loại thuốc: Thuốc cầm máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg, 500 mg.

Dung dịch tiêm: 250 mg/2 ml.

Dược lực học

Etamsylat là một thuốc cầm máu. Thuốc duy trì sự ổn định của thành mao mạch và hiệu chỉnh sự kết dính bất thường của tiểu cầu. Etamsylat được dùng để phòng và kiểm soát chảy máu ở các mạch máu nhỏ.

Dược động học

Hấp thu: Etamsylat được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 500 mg, C_{max} đạt 15 microgam/ml sau 4 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 500 mg, nồng độ trong huyết tương đạt được là 30 microgam/ml sau 1 giờ. Nửa đời trong huyết tương khi tiêm tĩnh mạch là 1,9 giờ và tiêm bắp là 2,1 giờ.

Phân bố: Thuốc liên kết với protein trong huyết tương vào khoảng 95%. Etamsylat phân bố được vào sữa mẹ.

Thải trừ: Etamsylat được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi qua nước tiểu (> 80%). Nửa đời thải trừ khoảng 8 giờ với đường uống.

Chỉ định

Giảm mất máu trong phẫu thuật (như trong tai mũi họng, nhãn khoa, phụ khoa), đặc biệt là mất máu dạng màng, đang dùng thuốc chống đông máu.

Chảy máu ở mạch máu nhỏ.

Điều trị mất máu trong thời gian ngắn trong chứng rong kinh (đa kinh) không do các nguyên nhân cơ năng. Etamsylat hiệu quả kém hơn các phương pháp điều trị khác trong việc kiểm soát chảy máu kinh nguyệt nhiều (acid tranexamic, acid mefenamic), vì vậy thuốc không được khuyến cáo.

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Mẫn cảm với etamsylat.

Thận trọng

Trước khi dùng thuốc, cần loại trừ nguyên nhân về cấu trúc, giải phẫu gây rong kinh hoặc u xơ tử cung.

Thận trọng khi dùng etamsylat cho người đang hoặc đã có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch (như đột quy, nghẽn động mạch phổi, nghẽn tĩnh mạch sâu) vì có liên quan với sự tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo.

Chú ý chế phẩm etamsylat có chứa sulfit có thể gây phản ứng dị ứng nghiêm trọng và gây co thắt phế quản.

Thận trọng với bệnh nhân hen, dị ứng hoặc có tiền sử phản ứng dị ứng với thuốc do các chế phẩm etamsylat có chứa natri sulfit có thể gây hoặc làm nặng thêm phản ứng kiểu phản vệ.

Một số trường hợp xuất hiện sốt khi dùng etamsylat và tái phát khi dùng nhắc lại. Trong trường hợp đó nên ngừng điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu dùng etamsylat ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Thực nghiệm trên động vật không thấy có bằng chứng về độc tính trên

sinh sản. Để thận trọng, nhà sản xuất khuyến cáo tốt nhất là nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú vì thuốc phân bố được qua sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Khác: sốt, đau đầu, ban da.

Ít gặp

Tim mạch: tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo, hạ huyết áp.

Chưa xác định được tần suất

Huyết học: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính.

Khác: mê đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu người bệnh đau đầu, ban da thì cần giảm liều. Nếu người bệnh xuất hiện phản ứng tăng nhạy cảm như mê đay, cần ngừng thuốc.

Uống etamsylat sau khi ăn giúp hạn chế rối loạn tiêu hóa.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ngắn hạn mất máu trong chứng rong kinh: Uống 500 mg/lần × 4 lần/ngày, trong thời gian kinh nguyệt.

Kiểm soát chảy máu sau khi phẫu thuật:

Người lớn:

Trước phẫu thuật: có thể uống 500 mg/lần × 3 lần/ngày, trong 3 ngày; hoặc trước khi phẫu thuật 1 giờ tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch liều 500 mg.

Trong phẫu thuật: Có thể dùng liều tiêm tĩnh mạch 500 mg nếu cần.

Sau phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp liều 250 mg/lần × 2 lần/ngày; hoặc uống 500 mg/lần × 3 lần/ngày.

Đối với cấp cứu: Tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 500 - 750 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ em: Dùng 1/2 liều người lớn.

Chú ý: Có thể hòa tan dung dịch tiêm trong 1/2 cốc nước để uống, cũng có thể dùng để băng bó cầm máu tại chỗ.

Tương tác thuốc

Hiện chưa có dữ liệu phát hiện những tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Tương kỵ

Hiện không có dữ liệu. Không trộn dung dịch tiêm etamsylat với thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Chưa ghi nhận trường hợp quá liều etamsylat. Điều trị triệu chứng nếu cần.

Cập nhật lần cuối: 2021.

ETANERCEPT

Tên chung quốc tế: Etanercept.

Mã ATC: L04AB01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị viêm khớp dạng thấp DMAR, chế phẩm sinh học.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bút tiêm: 25 mg, 50 mg.

Bột pha tiêm: 10 mg, 25 mg và 50 mg.

Dược lực học

Etanercept, một dạng tái tổ hợp của p75 TNFR gắn với đoạn

immunoglobulin G₁ người (IgG₁), là một chất đối kháng hoạt tính sinh học của TNF. TNF là một cytokin có hoạt tính sinh học rộng. TNF có liên quan đến đáp ứng miễn dịch và phản ứng viêm sinh lý cũng như độc tính toàn thân do nhiễm khuẩn, một số bệnh tự miễn và viêm (như viêm khớp dạng thấp). Hoạt tính sinh học của TNF được điều hòa bởi receptor TNF xuyên màng đặc hiệu (TNFR). Có hai loại TNFR đã được xác định: 75-kilodalton hoặc p75 receptor và 55-kilodalton hoặc p55 receptor (trước đây thường được coi là loại p80 và p60). Hai loại receptor này đều ở dạng hòa tan trên bề mặt của hầu hết các loại tế bào bao gồm: Bạch cầu trung tính, tế bào mạch nội mô, nguyên bào sợi, hoạt dịch và sụn khớp. Để có hoạt tính sinh học, TNF dạng hòa tan phải liên kết với 2 - 3 TNFR bề mặt tế bào để bắt đầu truyền tín hiệu nội bào. Etanercept có ái lực liên kết cao với TNF và lymphotoxin-alpha (TNF-beta); mỗi phân tử etanercept có thể liên kết với hai phân tử TNF. Kết quả nghiên cứu *in vitro* trên mô hình viêm ở động vật (như collagen murin gây viêm khớp) cho thấy etanercept ức chế hoạt tính của TNF. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn 5 mg/m² etanercept hoặc lớn hơn ở người trưởng thành khỏe mạnh, huyết thanh sau 1,5 giờ (tỉ lệ pha loãng 1 : 6) ức chế tác dụng độc tế bào của rTNF (1 nanogram/ml) là 90 - 95%.

Mặc dù, cơ chế tác dụng chính xác của etanercept trong viêm khớp dạng thấp vẫn còn cần xác định thêm, thuốc ức chế liên kết của TNF với các TNFR bề mặt tế bào, giữ TNF ở dạng không có hoạt tính sinh học. Etanercept làm mất tác dụng của TNF trong tuần hoàn, một cơ chế tác dụng khác với tác dụng đối kháng receptor. Vẫn chưa rõ etanercept có thể có tác dụng thông qua liên kết với các receptor Fc.

Dược động học

Hấp thu: Do bản chất là protein, etanercept bị phân hủy ở đường tiêu hóa và phải dùng ở dạng tiêm. Sinh khả dụng sau khi tiêm dưới da một liều đơn etanercept là xấp xỉ 60%. Sau khi tiêm dưới da một liều đơn 25 mg etanercept ở một số người trưởng thành khỏe mạnh hoặc người trưởng thành mắc viêm khớp dạng thấp, nồng độ đỉnh etanercept đạt được là 1,46 microgam/ml trong vòng 51 giờ hoặc 1,1 microgam/ml trong vòng 69 giờ. Sau khi điều trị dài ngày (như 6 tháng) liều 25 mg etanercept tiêm dưới da 2 lần/tuần ở người trưởng thành, nồng độ đỉnh đạt được là 2,4 microgam/ml. Ở hầu hết người trưởng thành mắc viêm khớp dạng thấp điều trị bằng 25 mg etanercept tiêm dưới da 2 lần/tuần, đạt được nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định sau 3 tuần điều trị.

Ở trẻ em 4 - 17 tuổi mắc viêm khớp dạng thấp thiếu niên được điều trị 0,4 mg/kg etanercept tiêm dưới da 2 lần/tuần (đến tối đa 50 mg/tuần), nồng độ thuốc sau các liều lặp lại trung bình là 2,1 microgam/ml (trong khoảng: 0,7 - 4,3 microgam/ml). Dữ liệu dược động học quần thể cho thấy sự khác nhau về dược động học ở trẻ em mắc viêm khớp dạng thấp thiếu niên giữa chế độ liều 0,4 mg/kg/2 lần/tuần và 0,8 mg/kg/1 lần/tuần giống sự khác nhau ở người lớn mắc viêm khớp dạng thấp giữa chế độ liều 2 lần/tuần và 1 lần/tuần.

Phân bố: Sự phân bố của etanercept vào các mô và dịch cơ thể bao gồm hoạt dịch chưa được mô tả đầy đủ. Hình ảnh phóng xạ của một bệnh nhân mắc bệnh Crohn đang hoạt động cho thấy etanercept phân bố vào xương, gan, phổi, lách và thận. Thể tích phân bố 12 lít (trong khoảng 5 - 25 lít) đã được báo cáo sau khi tiêm dưới da liều đơn 25 mg etanercept ở người trưởng thành khỏe mạnh.

Chưa rõ etanercept qua hàng rào nhau thai và sữa mẹ hay không.

Thải trừ: Do phân tử etanercept lớn, thuốc có thể được thải trừ qua hệ thống lưới nội mô. Sau khi tiêm dưới da một liều đơn 25 mg etanercept ở một số người trưởng thành khỏe mạnh, nửa đời thải trừ trung bình của thuốc là 68 giờ (trong khoảng 28 - 100 giờ)

hoặc 102 giờ ở người trưởng thành mắc bệnh viêm khớp dạng thấp. Độ thanh thải của thuốc là 132 ml/giờ ở người trưởng thành khỏe mạnh và 160 ml/giờ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Có sự khác nhau về độ thanh thải của thuốc giữa các cá thể khỏe mạnh. Các dữ liệu cho thấy độ thanh thải của etanercept bị giảm đến rất thấp ở trẻ em từ 4 - 8 tuổi so với người lớn.

Chỉ định

Viêm khớp dạng thấp nặng và trung bình (điều trị đơn độc hoặc phối hợp với methotrexat) khi không đáp ứng đủ với các thuốc DMAR khác. Viêm khớp dạng thấp tiến triển, đang hoạt động và nặng chưa điều trị với methotrexat, viêm khớp vảy nến tiến triển và đang hoạt động khi không đáp ứng đủ với các thuốc DMAR khác. Viêm cột sống dính khớp không đáp ứng đủ với các liệu pháp điều trị thông thường.

Bệnh vảy nến hoạt động và tiến triển và kháng với ít nhất 2 thuốc điều trị toàn thân và quang trị liệu hoặc không thể điều trị bằng các thuốc thông thường do không dung nạp hoặc chống chỉ định.

Chống chỉ định

Nhiễm khuẩn huyết hoặc có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm khuẩn huyết tiến triển bao gồm nhiễm trùng mạn hoặc nhiễm trùng tại chỗ.

Dạng tiêm dưới da: Chống chỉ định sử dụng thuốc có chứa còn benzyl cho trẻ ở sinh.

Thận trọng

Thuốc có nguy cơ gây ung thư. Thận trọng ở bệnh nhân đái tháo đường, suy tim (làm bệnh nặng hơn), viêm gan virus B (theo dõi tình trạng nhiễm khuẩn hoạt động), viêm gan virus C (theo dõi nếu tình trạng nhiễm khuẩn nặng hơn), bệnh nhân có tiền sử rối loạn máu, tiền sử u các tính, tiền sử tăng nguy cơ bệnh hủy myelin, bệnh nhân có các yếu tố gây nhiễm khuẩn (không dùng etanercept nếu có các yếu tố gây nhiễm khuẩn huyết), tiếp xúc đáng kể với nguồn lây nhiễm Herpes zoster virus (ngừng điều trị và cân nhắc sử dụng immunoglobulin với varicelle-zoster).

Bệnh nhân lao: Cần điều trị lao tiến triển theo các phác đồ chuẩn trước khi điều trị etanercept tối thiểu là 2 tháng. Bệnh nhân lao đã được điều trị đầy đủ, khi sử dụng etanercept cần theo dõi nguy cơ tái phát mỗi 3 tháng. Ở bệnh nhân lao không tiến triển nhưng chưa điều trị đầy đủ cần hoàn thành điều trị dự phòng trước khi điều trị etanercept. Ở bệnh nhân có nguy cơ nhiễm lao cao nhưng không thực hiện được xét nghiệm lao (mantoux) thì phải dùng đồng thời liệu pháp dự phòng với etanercept.

Cần kiểm tra bệnh lao trước khi điều trị với etanercept.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân viêm gan nặng và vừa do rượu.

Cần theo dõi ung thư da trước và trong điều trị, đặc biệt ở các bệnh nhân có nguy cơ (bệnh nhân vảy nến hoặc đã từng điều trị PUVA).

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng. Chưa có nhiều thông tin.

Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng. Thuốc qua sữa mẹ trong các nghiên cứu trên động vật.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp

Bệnh phổi kẽ, làm nặng thêm hoặc mắc bệnh vảy nến, ngứa, ung thư da, viêm màng mạch nhỏ.

Hiếm gặp

Rối loạn hủy myelin, u lympho, co giật, hội chứng Stevens-Johnson, viêm mạch, hoại tử biểu bì.

Chưa xác định được tần suất

Đau bụng, nôn, thiếu máu, viêm ruột thừa, viêm ruột, viêm thực quản, hình thành kháng thể, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu, giảm

bạch cầu, rối loạn máu, hội chứng hoạt hóa đại thực bào, loét da, trầm cảm, đái tháo đường, sốt, đau đầu, phản ứng mẫn cảm, phản ứng tại vị trí tiêm, hội chứng giống lupus ban đỏ, khối u ác tính, khối u rắn, làm nặng thêm bệnh suy tim.

Liên quan đến nhiễm khuẩn, đôi khi nặng, bao gồm lao, nhiễm khuẩn huyết và viêm gan B thể hoạt động.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có triệu chứng dị ứng với etanercept phải ngừng thuốc ngay. Điều trị các tác dụng phụ là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Tiêm dưới da.

Với dạng bột pha tiêm: Phải pha với 1 ml nước cất pha tiêm trước khi tiêm. Với dạng thuốc etanercept không chứa chất bảo quản cần phải sử dụng càng sớm càng tốt trong vòng 6 giờ sau khi pha thuốc.

Liều lượng

Viêm khớp dạng thấp nặng và trung bình (điều trị đơn độc hoặc phối hợp với methotrexat) khi không đáp ứng đủ với các thuốc DMAR khác. Viêm khớp dạng thấp tiến triển, đang hoạt động và nặng chưa điều trị với methotrexat, viêm khớp vảy nến tiến triển và đang hoạt động khi không đáp ứng đủ với các thuốc DMAR khác. Viêm cột sống dính khớp không đáp ứng đủ với các liệu pháp điều trị thông thường:

Người lớn: 25 mg × 2 lần/tuần hoặc 50 mg × 1 lần/tuần.

Bệnh vảy nến tiến triển đang hoạt động và kháng với ít nhất 2 thuốc điều trị toàn thân thông thường và quang trị liệu hoặc không thể điều trị bằng các thuốc thông thường do không dung nạp hoặc chống chỉ định:

Người lớn: 25 mg × 2 lần/tuần hoặc 50 mg × 1 lần/tuần đến tối đa 24 tuần, ngừng thuốc nếu sau 12 tuần không có đáp ứng.

Viêm thiếu niên tự phát thể đa khớp không đáp ứng đầy đủ hoặc không dung nạp với methotrexat: Viêm khớp tiến triển ở trẻ em không đáp ứng đầy đủ hoặc không dung nạp với methotrexat:

Trẻ 2 - 17 tuổi: 400 microgam/kg/2 lần/tuần (tối đa 25 mg cho 1 liều), khoảng cách đưa liều là 3 - 4 ngày. Hoặc 800 microgam/kg/lần/tuần (tối đa 50 mg mỗi liều), cân nhắc ngừng thuốc nếu không có đáp ứng sau 4 tháng điều trị.

Viêm khớp vảy nến ở thiếu niên không đáp ứng đủ hoặc không dung nạp với methotrexat. Viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm cột sống dính khớp không đáp ứng đủ hoặc không dung nạp với các thuốc điều trị thông thường:

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 400 microgam/kg/2 lần/tuần (tối đa 25 mg cho 1 liều), khoảng cách đưa liều là 3 - 4 ngày. Hoặc 800 microgam/kg/lần/tuần (tối đa 50 mg mỗi liều), cân nhắc ngừng thuốc nếu không có đáp ứng sau 4 tháng điều trị.

Vảy nến thể mảng mạn tính và nặng ở trẻ em không đáp ứng đủ hoặc không dung nạp với các phương pháp điều trị toàn thân khác hoặc quang trị liệu:

Trẻ em 6 - 17 tuổi: 800 microgam/kg/lần/tuần (tối đa 50 mg 1 liều) cho đến 24 tuần, ngừng thuốc nếu không có đáp ứng sau 12 tuần điều trị.

Tương tác thuốc

Các thuốc sinh học điều trị viêm khớp dạng thấp:

Abatacept: Tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn nặng, tránh dùng đồng thời với etanercept.

Anakinra: Tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn nặng, giảm bạch cầu, tránh dùng đồng thời với etanercept.

Rituximab: Tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn, tránh dùng đồng thời với etanercept.

Tocilizumab: Phối hợp etanercept và tocilizumab chưa được

nghiên cứu tuy nhiên nên tránh phối hợp do tăng nguy cơ ức chế miễn dịch và nhiễm khuẩn.

Cyclophosphamid: Làm tăng nguy cơ mắc khối u ác tính đặc, tránh dùng đồng thời với etanercept.

Sulfasalazin: Làm giảm bạch cầu trung tính.

Vắc xin: Làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn khi dùng etanercept cùng vắc xin sống, tránh dùng cùng.

Tương kỵ

Không pha trộn dung dịch etanercept với bất kỳ dung dịch thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Chưa xác định được liều gây độc trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Liều cao nhất được đánh giá độc tính và truyền liều nạp 32 mg/m², sau đó tiêm dưới da 16 mg/m²/2 lần/tuần. Không có thuốc đặc hiệu giải độc etanercept.

Cập nhật lần cuối: 2017.

ETHAMBUTOL

Tên chung quốc tế: Ethambutol.

Mã ATC: J04AK02.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 400 mg.

Viên nén hỗn hợp ethambutol hydroclorid 400 mg phối hợp với rifampicin, isoniazid; hoặc phối hợp ethambutol, rifampicin, isoniazid, pyrazinamid.

Dược lực học

Ethambutol là một thuốc chống lao tổng hợp thuộc nhóm thuốc hàng một, có tác dụng kim khuẩn. Ethambutol có tính đặc hiệu cao và chỉ có tác dụng đối với các chủng thuộc họ *Mycobacteria*. Gần như tất cả các chủng *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii* và một số chủng *M. avium* đều nhạy cảm với ethambutol. Thuốc cũng ức chế sự phát triển của hầu hết các chủng vi khuẩn lao kháng isoniazid và streptomycin. Nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* đối với các *Mycobacteria* nhạy cảm từ 0,5 - 8 microgam/ml, tùy theo môi trường nuôi cấy.

Ethambutol có tác dụng *in vitro* với *M. gordonae*, *M. malmoense* và *M. smegmatis*; có tác dụng hạn chế với *M. genavense*; *M. heamophyllum* và một số chủng *M. xenopi* kháng với ethambutol. Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải với ethambutol được ghi nhận *in vitro* và *in vivo* đối với *M. tuberculosis*. Chưa có báo cáo về kháng chéo giữa ethambutol với các thuốc điều trị lao khác. Vi khuẩn lao kháng thuốc phát triển rất nhanh nếu dùng ethambutol đơn độc. Vì vậy, không bao giờ được dùng ethambutol đơn độc để điều trị bệnh lao mà phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác theo hướng dẫn điều trị của Tổ chức Y tế thế giới.

Cơ chế tác dụng của ethambutol chưa được biết thật đầy đủ, nhưng cơ chế được biết là ức chế tổng hợp một vài chất chuyển hóa của vi khuẩn lao gây rối loạn chuyển hóa tế bào (đặc biệt ức chế tổng hợp arabinogalactan là chất cơ bản tạo ra thành tế bào vi khuẩn lao), làm cản trở sự nhân lên và làm chết vi khuẩn lao. Ethambutol chỉ có tác dụng ở thời điểm tế bào của vi khuẩn lao đang phân chia.

Dược động học

Hấp thu: Ethambutol được hấp thu nhanh (75 - 80%) qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu ethambutol không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sau khi uống liều đơn 25 mg/kg được 2 - 4 giờ, nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 2 - 5 microgam/ml và sau 24 giờ không còn phát