

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng ethinylestradiol khi có bất cứ dấu hiệu nào của huyết khối nghẽn mạch, tăng huyết áp nặng, trầm cảm nặng, các test chức năng gan bất thường hoặc các vấn đề về thị lực (mất thị lực, mắt lồi, song thị...).

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng phản ứng này có thể hết cùng với thời gian, và có thể giảm thiểu bằng uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ. Vú căng và ấn đau và phù có thể xảy ra, nhưng đôi khi có thể bớt khi giảm liều.

Vì có nguy cơ ung thư niêm mạc tử cung do dùng estrogen đơn độc, phải dùng một progestogen chu kỳ ít nhất 12 ngày/tháng, thường dùng đường uống, cho tất cả các người bệnh nữ còn tử cung nguyên vẹn. Tuy vậy, cần thiết phải theo dõi sát tình trạng sức khỏe của tất cả các phụ nữ dùng estrogen.

Liều lượng và cách dùng

Ethinylestradiol được dùng uống. Liều lượng ethinylestradiol được xác định cho từng người tùy theo bệnh trạng, dung nạp và đáp ứng của người bệnh. Để giảm thiểu nguy cơ về tác dụng phụ, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Cải thiện chất nhầy cổ tử cung và chuẩn bị niêm mạc tử cung như một phần của điều trị hiếm muộn: 0,05 - 0,1 mg mỗi ngày trong khoảng thời gian từ ngày thứ 10 đến ngày thứ 13 của chu kỳ. Nên điều chỉnh việc điều trị theo chu kỳ của bệnh nhân.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc tránh thai phối hợp: Thuốc cảm ứng enzym: Thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin, primidon, carbamazepin), rifabutin, rifampicin, griseofulvin. Làm giảm hiệu quả của estrogen.
Tương tác thận trọng khi phối hợp: Ciclosporin: Có thể tăng nồng độ ciclosporin, creatinin huyết thanh và transaminase trong tuần hoàn do giảm thải trừ ciclosporin qua gan.

Quá liều và xử trí

Quá liều estrogen cấp tính có thể gây buồn nôn và khi ngừng dùng thuốc có thể gây chảy máu ở phụ nữ.
Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2021.

ETHIONAMID

Tên chung quốc tế: Ethionamide.

Mã ATC: J04AD03.

Loại thuốc: Thuốc chống lao, thuốc điều trị *Mycobacteria*.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg.

Dược lực học

Ethionamid là thuốc chống lao thuộc nhóm carbothionamid, là một dẫn xuất của acid isonicotinic. Ethionamid có tác dụng kim khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy thuộc vào nồng độ của thuốc đạt được tại vị trí nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của sinh vật lây nhiễm. Cơ chế tác dụng chính xác của ethionamid vẫn chưa được rõ ràng đầy đủ, nhưng thuốc ức chế tổng hợp peptid trong sinh vật nhạy cảm.

Trong điều trị, ethionamid được xếp vào nhóm các thuốc chống lao hàng hai dạng uống, bao giờ cũng phải dùng đồng thời với các thuốc trị lao khác. Chỉ dùng ethionamid khi các thuốc trị lao thiết yếu bị kháng hoặc bị chống chỉ định.

Phổ tác dụng

Ethionamid là một chất đặc hiệu cao và chỉ hoạt động chống lại Mycobacterium

Ethionamid có tác dụng đặc hiệu với các chủng *M. tuberculosis*,

M. bovis, *M. kansasii* và một số chủng *M. Avium complex (MAC)*, *M. intracellular*; ngoài ra thuốc còn có tác dụng với trực khuẩn phong (*M. leprae*).

In vitro, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của ethionamid đối với *Mycobacterium* nhạy cảm là 0,6 - 10 microgam/ml.

Kháng thuốc:

Kháng ethionamid tự nhiên và mắc phải đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* với các chủng *M. tuberculosis*. Các chủng *M. tuberculosis* nhạy cảm đầu tiên đề kháng nhanh hơn nếu dùng ethionamid đơn trị liệu, kháng thuốc có thể bị chậm hoặc mất đi khi dùng ethionamid kết hợp với các thuốc chống lao khác.

Mặc dù hầu hết các *M. tuberculosis* kháng với ethionamid hoặc isoniazid thường nhạy cảm với thuốc khác, nhưng có trường hợp *M. tuberculosis* đa kháng (MDMT) có thể kháng đồng thời isoniazid và ethionamid. Cho đến nay chưa có bằng chứng về sự đề kháng chéo giữa ethionamid và cycloserin, acid aminosalicylic, hoặc streptomycin.

Ethionamid và protionamid thuộc nhóm carbothionamid, có cấu trúc hóa học giống như thiacetazon nên có kháng thuốc chéo một phần giữa ethionamid và thiacetazon; kháng chéo hoàn toàn giữa ethionamid với protionamid.

Một số ít chủng *M. leprae* kháng ethionamid.

Dược động học

Hấp thu: Ethionamid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Dạng viên bao phim hấp thu nhanh hơn và có nồng độ đỉnh huyết tương cao hơn so với viên bao đường. Uống liều đơn 250 mg ethionamid dạng viên nén bao phim có nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2,16 microgam/ml sau 1 giờ; nhưng nếu uống cùng liều đơn 250 mg ethionamid dạng viên nén bao đường, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 1,48 microgam/ml sau 1,5 giờ. AUC của 2 dạng chế phẩm trên tương đương nhau.

Nồng độ ethionamid trong dịch não tủy bằng nồng độ thuốc cùng thời điểm trong huyết tương ở người có màng não bình thường hoặc bị viêm. Sau khi uống liều 15 - 20 mg/kg ethionamid ở trẻ em bị lao màng não, nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được trong vòng 1,5 - 2,5 giờ nhưng có sự khác biệt nhiều giữa các cá thể; nhưng ở liều 20 mg/kg thường đạt nồng độ trong dịch não tủy > 2,5 microgam/ml, là nồng độ cần thiết để có kết quả điều trị.

Phân bố: Thể tích phân bố 93,5 lít. Ethionamid được phân bố nhanh và rộng trong mô và dịch cơ thể; nồng độ trong huyết tương và các cơ quan gần bằng nhau; 30% của thuốc gắn với protein huyết tương. Ethionamid qua nhau thai dễ dàng, nhưng cho đến nay chưa có thông tin ethionamid có qua sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa: Ethionamid được chuyển hóa tại gan phần lớn thành chất chuyển hóa có và không có hoạt tính. Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu là sulfoxyd có tác dụng đối với vi khuẩn lao.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ (dạng bao phim 250 mg là 1,92 giờ). Trong vòng 24 giờ, dưới 1% của liều uống được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng thuốc và chất chuyển hóa có hoạt tính, phần còn lại được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Chỉ định

Điều trị bệnh lao: Ethionamid là thuốc chống lao hàng hai, sử dụng trong điều trị bệnh lao kháng thuốc, phối hợp với 2 - 4 thuốc điều trị lao khác bao gồm cả các thuốc hàng đầu (streptomycin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol) và hàng hai (PAS, fluoroquinolon, cycloserin, capreomycin, amikacin hoặc kanamycin). Ethionamid được chỉ định trường hợp lao kháng thuốc khi có kết quả kháng sinh đồ hoặc dự đoán có nhạy cảm với thuốc, hoặc bệnh nhân lao không dung nạp với thuốc chống lao hàng đầu.

Điều trị nhiễm trùng do phức hợp *M. avium*: Ethionamid được sử dụng phối hợp với các thuốc chống lao hoặc các kháng sinh trong điều trị các bệnh do nhiễm trùng phức hợp *M. avium* nhưng thuốc gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, cần phải được hướng dẫn của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm.

Điều trị bệnh phong: Trước đây ethionamid được dùng làm thuốc thay thế clofazimin, kết hợp với những thuốc điều trị phong khác. Hiện nay WHO không khuyến cáo sử dụng ethionamid trong điều trị phong do độc tính trầm trọng của thuốc đối với gan. Mặt khác, những thể phong nhiều vi khuẩn hoặc kháng rifampicin đã có những thuốc khác ít độc hơn để điều trị.

Chống chỉ định

Suy gan nặng; quá mẫn với ethionamid.

Thận trọng

Vì có khả năng gây độc gan, cần xác định nồng độ AST và ALT trong huyết thanh trước và định kỳ 2 - 4 tuần một lần trong khi điều trị với ethionamid. Nếu thấy transaminase huyết thanh tăng trong khi điều trị, phải ngừng tạm thời ethionamid và các thuốc chống lao phối hợp cho tới khi xét nghiệm trở lại bình thường, sau đó có thể cho lại thuốc theo trình tự để tìm thuốc nào gây độc cho gan. Người bệnh đái tháo đường nếu dùng ethionamid cần được theo dõi cẩn thận vì việc điều trị đái tháo đường có thể khó khăn hơn, định lượng đường huyết phải được tiến hành trước và trong quá trình điều trị, chú ý có thể có cơn hạ đường huyết. Cần thận trọng khi điều trị bằng ethionamid cho người bị trầm cảm hoặc các rối loạn tâm thần khác.

Cần khám mắt trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị bằng ethionamid. Dận dò bệnh nhân nếu trong quá trình điều trị thấy mắt nhìn mờ hoặc giảm thị lực phải báo cho bác sĩ điều trị.

Xét nghiệm chức năng tủy xương trước điều trị và định kỳ do nguy cơ suy giáp (có hoặc không kèm bướu giáp) khi điều trị bằng ethionamid. Ethionamid không an toàn đối với bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, bằng chứng trên động vật thực nghiệm cho thấy ethionamid gây ra porphyrin niệu.

Bệnh nhân lao phối hợp với nhiễm HIV có thể có tình trạng giảm hấp thu thuốc nếu bệnh nhân tuân thủ điều trị đầy đủ nhưng đáp ứng điều trị kém. Trong trường hợp này cần áp dụng giám sát nồng độ điều trị để hiệu chỉnh liều.

Thời kỳ mang thai

Ethionamid qua nhau thai. Do nguy cơ tác dụng sinh quái thai, không dùng ethionamid trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Do không biết ethionamid có phân bố trong sữa hay không, cho nên chỉ điều trị bằng ethionamid cho mẹ đang cho con bú khi đã cân nhắc lợi ích điều trị cao hơn so với nguy cơ đối với trẻ. Trong khi người mẹ điều trị với ethionamid thì không nên cho con bú sữa mẹ, hoặc nếu cho trẻ bú thì phải theo dõi tác dụng không mong muốn ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rối loạn tiêu hóa là ADR thường gặp nhất của ethionamid và có liên quan với liều dùng. Những ADR thường gặp khác là về thần kinh và gan.

Thường gặp hoặc rất thường gặp

Tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt, cảm thấy vị kim loại, ỉa chảy. Nôn và buồn nôn có thể trầm trọng đến mức buộc phải ngừng thuốc.

Tim mạch: hạ huyết áp tư thế.

TKTW: rối loạn tâm thần, trầm cảm, ngủ lơ mơ, bồn chồn.

Gan: viêm gan, vàng da, tăng ALT, AST và bilirubin huyết thanh.

Thần kinh cơ và xương: yếu cơ.

Ít gặp

TKTW: chóng mặt, nhức đầu.

Da: rụng tóc.

Nội tiết và chuyển hóa: giảm glucose huyết, to vú đàn ông.

Tiêu hóa: đau bụng.

Mắt: viêm dây thần kinh thị giác, nhìn mờ.

Mũi: rối loạn khứu giác.

Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

TKTW: viêm dây thần kinh ngoại biên, dị cảm, động kinh, run.

Da: ban, nhạy cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: giảm năng tuyến giáp hoặc bướu giáp.

Tiêu hóa: viêm miệng.

Huyết học: giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các rối loạn về tiêu hóa thường liên quan đến liều dùng. Có thể làm giảm ADR về tiêu hóa bằng cách giảm liều hoặc thay đổi thời gian dùng thuốc hoặc uống thuốc cùng với bữa ăn. Điều trị buồn nôn và nôn bằng thuốc chống nôn. Khi có ADR nặng về tiêu hóa, cần phải ngừng ethionamid.

Có thể dự phòng hoặc làm giảm ADR về thần kinh và viêm dây thần kinh ngoại biên bằng cách dùng đồng thời pyridoxin hydroclorid. Tác dụng độc hại gan thường phục hồi khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: Liều trung bình 15 - 20 mg/kg/ngày, thông thường từ 500 mg - 750 mg/ngày, (tối đa 1g/ngày), có tới 50% người bệnh không thể dung nạp liều 1 g/ngày. Người bệnh có thể uống 1 liều/ngày nếu dung nạp. Nếu có những rối loạn tiêu hóa, có thể chia thành nhiều lần, uống sau khi ăn: Uống 250 mg/lần, cứ 8 - 12 giờ một lần. Liều đầu tiên thường là 250 mg/ngày, sau đó tăng dần đến liều phù hợp trên cơ sở dung nạp của bệnh nhân.

Trẻ em: Trẻ em dung nạp ethionamid tốt hơn người lớn, với liều thường dùng cho trẻ em là 10 - 20 mg/kg/ngày, trung bình 15 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Liều tối đa là 1 g/ngày.

Người suy thận: Có thể không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, tuy nhiên nếu bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân lọc máu ngoài thận phải giảm liều xuống 250 - 500 mg/ngày.

Ethionamid không dùng đơn độc mà dùng phối hợp với 3 - 4 thuốc chống lao khác trong điều trị bệnh nhân lao kháng thuốc. Thời gian điều trị ethionamid trong các phác đồ điều trị hiện nay ít nhất 6 tháng.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Chưa có khuyến cáo tránh phối hợp.

Tăng tác dụng/độc tính:

Dùng đồng thời cycloserin hoặc isoniazid với ethionamid có thể làm tăng tỷ lệ ADR về hệ thần kinh trung ương, do đó phải dùng ethionamid thận trọng ở người đang dùng cycloserin hoặc isoniazid.

Nồng độ isoniazid huyết tương có thể tăng hơn trong quá trình điều trị cùng với isoniazid.

Tăng nguy cơ độc tính với gan khi điều trị phối hợp với PAS, do đó phải chú ý theo dõi AST, ALT khi điều trị phối hợp.

Bệnh nhân điều trị bằng ethionamid nếu uống nhiều rượu sẽ làm tăng rối loạn tâm thần.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều gồm bệnh viêm dây thần kinh ngoại biên, chán ăn và đau khớp. Sau khi loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa (gây nôn, rửa dạ dày), tiến hành điều trị hỗ trợ. Có thể dùng pyridoxin để dự phòng viêm dây thần kinh ngoại biên. Chỉ có một lượng thấp ethionamid được loại bỏ bằng lọc máu ngoài thận.

Cập nhật lần cuối: 2018.