

ETHOSUXIMID

Tên chung quốc tế: Ethosuximide.

Mã ATC: N03AD01.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh nhóm succinimid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 250 mg.

Sirô: Lọ 10 g/200 ml (250 mg/5 ml).

Dung dịch uống: 50 mg/ml.

Dược lực học

Ethosuximid là một succinimid có tác dụng chống động kinh đặc hiệu đối với động kinh cơn vắng ý thức. Cơ chế tác dụng là do ức chế kênh calci trong các tế bào thần kinh vùng đồi thị, vì vậy cản trở chức năng tế bào thần kinh tại một trong các đường vòng thần kinh liên quan đến cơn động kinh vắng ý thức.

Tác dụng làm giảm tần số cơn động kinh của thuốc là do ức chế vùng vỏ não vận động và nâng ngưỡng của hệ TKTW với các kích thích gây co giật. So sánh với các succinimid chống co giật khác, ethosuximid có tác dụng đặc hiệu hơn đối với các cơn vắng ý thức đơn thuần. Do khả năng gây độc thấp trong trường hợp dùng kéo dài và vì hiệu lực của thuốc, nên thuốc được chọn dùng đối với cơn động kinh vắng ý thức.

Ethosuximid không hiệu quả với một số dạng động kinh khác như động kinh cục bộ hoặc co cứng co giật (động kinh cơn lớn). Ethosuximid có thể dùng cùng các thuốc chống co giật khác (như acid valproic) trong điều trị các loại co giật đồng thời khác (như co cứng co giật toàn thân).

Trường hợp đồng thời có cả động kinh cơn vắng ý thức và cơn toàn thể thì có thể dùng ethosuximid phối hợp với phenobarbital và phenytoin.

Dược động học

Ethosuximid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 4 - 7 giờ ở trẻ em và người lớn. Thuốc phân bố khắp cơ thể, khoảng 0,69 lít/kg, nhưng liên kết với protein huyết tương không đáng kể (dưới 10%). Ethosuximid chuyển hóa trong gan thành 3 chất chuyển hóa không có tác dụng. Thuốc bài tiết chậm qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa ở dạng tự do và liên hợp với glucuronid (50%), có khoảng 20% dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ thuốc được thải trừ qua phân và mật. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 60 giờ ở người lớn và 30 giờ ở trẻ em. Thuốc qua hàng rào nhau thai và được bài tiết qua sữa.

Thuốc có tác dụng khi nồng độ trong huyết tương đạt khoảng 280 - 700 micromol/lít. Nồng độ thuốc trong huyết tương thường ổn định sau 7 - 10 ngày điều trị và có liên quan đến liều dùng, nhưng khác nhau rất nhiều giữa các cá thể. Nói chung, khi tăng liều thì nồng độ thuốc trong huyết tương ở trẻ nhỏ tăng ít hơn ở trẻ lớn và người lớn. Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ giúp cho việc xác định khoảng liều lượng điều trị, nhưng cần kết hợp xem xét toàn bộ tình trạng lâm sàng để làm sao kiểm soát được bệnh và hạn chế ADR ở mức thấp nhất.

Chỉ định

Điều trị động kinh cơn vắng ý thức và cơn vắng kèm giật cơ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ethosuximid, dẫn xuất succinimid.

Rối loạn chuyển hóa porpyrin (với dạng sirô).

Thận trọng

Có thể xuất hiện lupus ban đỏ hệ thống.

Đã có báo cáo về ý tưởng và hành vi tự sát ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết rõ và dữ liệu có sẵn không loại

trừ khả năng tăng nguy cơ đối với ethosuximid. Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý tưởng và hành vi tự tử và nên được xem xét biện pháp điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được tư vấn để đi khám khi xuất hiện dấu hiệu hoặc hành vi tự tử.

Sử dụng thận trọng trong suy gan hoặc thận. Theo dõi định kỳ chức năng gan/thận và nồng độ ethosuximid.

Nếu ethosuximid được sử dụng để thay thế cho một loại thuốc chống động kinh đang dùng khác thì không được ngừng thuốc đang dùng đột ngột mà việc thay thế phải được thực hiện dần dần với sự phối hợp đồng thời 2 thuốc, nếu không, có thể xuất hiện các cơn động kinh nhỏ.

Khi muốn ngừng ethosuximid, phải giảm liều dần dần.

Rối loạn tạo máu đã được báo cáo và có trường hợp tử vong liên quan đến sử dụng ethosuximid, do đó cần theo dõi định kỳ công thức máu. Cần làm công thức máu ở các thời điểm có triệu chứng hoặc dấu hiệu của nhiễm trùng (như đau họng, sốt).

Thời kỳ mang thai

Có một số bằng chứng về nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng lên sau khi dùng các thuốc chống động kinh cho phụ nữ mang thai, đặc biệt ở 3 tháng đầu của thai kỳ. Phối hợp các thuốc chống động kinh càng tăng nguy cơ này.

Nhưng nếu các cơn động kinh không được kiểm soát tốt, cũng có thể gây tăng nguy cơ khuyết tật, thậm chí gây chết bào thai. Chính nguy cơ này còn cao hơn cả nguy cơ do thuốc.

Thuốc chống động kinh thường vẫn được chỉ định trong thời kỳ mang thai, nhưng cần phải hết sức thận trọng để tránh và hạn chế các nguy cơ. Nên cho người bệnh dùng bổ sung acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Ethosuximid được bài tiết qua sữa và nồng độ ethosuximid trong huyết tương của trẻ bú có thể đạt đến gần khoảng liều điều trị, một số trẻ nhỏ có thể biểu hiện dấu hiệu ngủ gà hoặc hốt hoảng. Người mẹ dùng ethosuximid nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp trong khi điều trị với ethosuximid là giảm tập trung và ngủ gà, ADR thường gặp phụ thuộc vào liều dùng.

Thường gặp

Toàn thân: chán ăn, buồn ngủ.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Ít gặp

Toàn thân: đau đầu, chóng mặt.

TKTW: mất điều hòa, trầm cảm, sáng khoái, nấc.

Hiếm gặp

Máu: Mất bạch cầu hạt, suy tủy, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu đơn nhân.

TKTW: rối loạn tâm thần, thường gặp ở người bệnh có tiền sử về tâm thần.

Da: ngoại ban, lupus ban đỏ rải rác.

Chú ý: Hiện tượng buồn nôn xảy ra ở tuần điều trị đầu tiên, thường chỉ thoáng qua.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi chức năng gan, thận, công thức máu khi dùng ethosuximid.

Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân cần được hướng dẫn cách nhận biết những dấu hiệu độc tính trên huyết học và cần báo cho thầy thuốc ngay khi có những dấu hiệu như sốt, viêm họng, loét miệng, bầm tím hoặc tăng xuất huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Liều lượng phải cho theo từng người bệnh vì có nhiều thay đổi lớn

về được động học giữa các người bệnh.

Thuốc được nuốt nguyên cả viên nang và dùng cùng thức ăn hoặc sữa để giảm kích ứng dạ dày.

Khi muốn ngừng điều trị, phải giảm liều dần.

Điều trị cần dựa theo kết quả phân tích nồng độ thuốc trong máu định kỳ (7 - 12 ngày) để giúp đánh giá hiệu quả điều trị hoặc khả năng gây ADR. Nồng độ trong huyết thanh có tác dụng điều trị: 280 - 700 micromol/lít.

Cần định kỳ xét nghiệm công thức máu, nước tiểu và chức năng gan trong suốt quá trình điều trị.

Liều lượng

Người lớn và trẻ > 6 tuổi: Ban đầu dùng 500 mg/ngày; sau đó nếu cần cứ 5 - 7 ngày lại tăng 250 mg, liều thường dùng là 1 - 1,5 g/ngày, có thể tăng tới liều 2 g/ngày.

Trẻ 0 - 6 tuổi: Khởi đầu 250 mg, tăng liều từ từ với liều nhỏ mỗi vài ngày đến khi kiểm soát được cơn giật. Liều tối ưu ở hầu hết trẻ em là 20 mg/kg/ngày; liều tối đa 1 g/ngày.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính

Nồng độ và tác dụng/độc tính của ethosuximid có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid valproic, isoniazid và ritonavir.

Ethosuximid có thể làm tăng độc tính của fosphenytoin.

Giảm tác dụng

Nồng độ huyết tương của ethosuximid có thể giảm đi khi dùng đồng thời với nevirapin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, ginkgo biloba, evening primrose.

Không dùng đồng thời ethosuximid với rượu hoặc các thuốc gây co giật.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngộ độc cấp có thể gây buồn nôn, nôn, ức chế TKTW bao gồm hôn mê kèm theo suy hô hấp. Mối liên quan giữa độc tính của ethosuximid và nồng độ của thuốc trong huyết tương chưa được xác định.

Xử trí: Khi uống quá 2 g, phải rửa dạ dày hoặc cho dùng than hoạt nếu thời gian uống chưa quá 4 giờ.

Duy trì hô hấp và điều trị triệu chứng. Có thể cho thẩm tách máu, nhưng truyền thay máu và bài niệu cưỡng bức thì không có hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2020.

ETIDRONAT DINATRI

Tên chung quốc tế: Etidronate disodium.

Mã ATC: M05BA01 (acid etidronic).

Loại thuốc: Chất ức chế tiêu hủy xương; thuốc chống tăng calci huyết. Dẫn chất của bisphosphonat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 200 mg, 400 mg.

Được lực học

Etidronat dinatri là một diphosphonat (bisphosphonat) tổng hợp, tương tự như pyrophosphat nội sinh, là chất ức chế chuyển hóa xương có trong tự nhiên. Khác với pyrophosphat, etidronat dinatri không bị enzym trong cơ thể thủy phân.

Tác dụng trên xương: Xương là vị trí tác động chính của etidronat dinatri. Tác dụng dược lý chủ yếu của etidronat dinatri là làm giảm tiêu xương bình thường và bất thường. Quá trình tạo xương thường đi đôi với tiêu xương, nên tạo xương giảm thường làm cho chu chuyển xương cũng giảm.

Chưa biết rõ cơ chế tác dụng của etidronat dinatri trong điều trị

bệnh xương Paget và trong dự phòng cốt hóa lạc chỗ. Các nghiên cứu hóa học và *in vitro* cho thấy etidronat dinatri hấp phụ vào các tinh thể hydroxyapatit và do đó ức chế những tinh thể này phát triển và hòa tan. Về lý thuyết, chính tác dụng này làm chậm tái tạo quá mức xương trong bệnh xương Paget và ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tạo xương lạc chỗ trong suốt giai đoạn hoạt động. Ngoài ra, etidronat dinatri còn làm giảm rõ rệt số lượng hủy cốt bào và có tác dụng trực tiếp trên tế bào xương. Cơ chế tác dụng chống tiêu xương của etidronat dinatri bao gồm cả hai tác dụng trực tiếp trên các tinh thể hydroxyapatit và tế bào tiêu xương. Ở người bệnh xương Paget, etidronat dinatri làm giảm tốc độ chu chuyển xương. Tốc độ tiêu xương giảm được biểu hiện bằng giảm lượng hydroxyprolin bài tiết nhiều trong nước tiểu và giảm tạo xương mới có đặc điểm là giảm nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh. Giảm quay vòng xương cũng làm giảm hấp thu thuốc chụp hình phóng xạ ở vị trí tổn thương xương. Etidronat dinatri làm giảm hệ mạch máu ở xương tổn thương, làm giảm nhiệt độ da ở vùng tổn thương và làm giảm hiệu suất tim tăng trong bệnh Paget.

Etidronat dinatri tác dụng làm khoáng hóa (calci hóa) giảm chủ yếu ở bệnh xương Paget, giảm ít hơn ở xương bình thường và khoáng hóa trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc.

Cơ chế tác dụng chính của etidronat dinatri trong điều trị chứng tăng calci huyết gặp trong ung thư là làm giảm sự tiêu xương bất thường. Etidronat dinatri không thể hiện tác dụng trực tiếp chống ung thư.

Các tác dụng khác:

Etidronat dinatri có thể làm tăng nồng độ phosphat huyết thanh, do tăng tái hấp thu phosphat ở ống thận. Thuốc không tác động đến vai trò của hormon cận giáp ở ống thận. Tăng phosphat huyết ít xảy ra hơn sau khi tiêm tĩnh mạch etidronat dinatri để điều trị tăng calci huyết do ung thư so với uống để điều trị các bệnh khác.

Etidronat dinatri không tác động rõ rệt đến nồng độ calci huyết thanh hoặc nồng độ hormon cận giáp khi uống để điều trị bệnh xương Paget hoặc để dự phòng và điều trị bệnh cốt hóa lạc chỗ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, etidronat dinatri không ảnh hưởng đến tái hấp thu calci ở ống thận và không ảnh hưởng đến tăng calci huyết ở người bệnh bị cường cận giáp, mà ở người bệnh này tăng tái hấp thu ở ống thận có thể là một yếu tố làm tăng calci huyết.

Sau khi tiêm tĩnh mạch etidronat dinatri cho người bệnh tăng calci huyết do ung thư, đáp ứng của cận giáp rất thay đổi, nhưng nồng độ hormon trong huyết thanh bị mất thường trở lại mức bình thường trong khi nồng độ calci huyết thanh giảm.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy etidronat dinatri không có hoạt tính miễn dịch.

Etidronat dinatri được dùng để điều trị triệu chứng bệnh xương Paget từ vừa đến nặng: đau nhiều, có chèn ép thần kinh hoặc suy tim do tăng lưu lượng tim... Etidronat dinatri không có tác dụng dự phòng ở người chưa có biểu hiện triệu chứng trừ khi xương sọ to ra, cột sống bị tổn thương do có khả năng gây chèn ép thần kinh. Hiệu quả điều trị của etidronat dinatri chủ yếu được chứng minh ở người bị bệnh xương Paget có nhiều tổn thương xương, có nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh tăng cao và có hydroxyprolin nước tiểu tăng cao. Nồng độ hydroxyprolin nước tiểu giảm là dấu hiệu đầu tiên của đáp ứng điều trị sau 1 - 3 tháng điều trị. Mức giảm phosphatase kiềm huyết thanh và hydroxyprolin nước tiểu đạt tối đa và giữ ở mức này trong khoảng 6 tháng và kể cả nếu tiếp tục điều trị kéo dài. Sau khi ngừng điều trị, phosphatase kiềm huyết thanh và hydroxyprolin nước tiểu tăng dần, ở một số người, bệnh ngừng diễn biến ít nhất trong khoảng 1 năm. Nếu bệnh tái phát, thường trong vòng 3 - 24 tháng, thời gian xuất hiện có thể phụ thuộc vào mức độ nặng của bất thường hóa sinh trước khi điều trị.