

Giảm tác dụng

Với barbiturat, phenytoin, rifampicin: Làm giảm hiệu lực của corticoid do tăng chuyển hóa ở gan. Hậu quả nghiêm trọng ở người bị bệnh Addison và ghép thận, cần tăng liều corticoid.

Các vắc xin: Gây nguy cơ bệnh lan rộng, nguy cơ tăng cao ở người đã bị suy giảm miễn dịch do một bệnh tiềm ẩn. Corticosteroid làm mất khả năng tạo kháng thể. Không được dùng vắc xin sống.

Với các thuốc chống đái tháo đường (insulin, sulfamid hạ glucose huyết...) làm tăng glucose huyết, đôi khi gây nhiễm ceton huyết (dùng corticoid làm giảm dung nạp glucid). Cần theo dõi lượng đường - ceton huyết và nước tiểu, điều chỉnh liều thuốc đái tháo đường.

Với các salicylat: Corticosteroid làm giảm nồng độ salicylat trong máu do tăng đào thải. Khi giảm liều corticosteroid ở người bệnh đang dùng aspirin, có thể làm tăng nồng độ salicylat huyết thanh gây khả năng nhiễm độc salicylat. Cả corticoid và aspirin đều có thể gây loét dạ dày. Kết hợp hai thuốc làm tăng nguy cơ này.

Quá liều và xử trí

Quá liều rất hay xảy ra trong các trường hợp sử dụng fludrocortison ngoài các trường hợp điều trị thay thế.

Triệu chứng: tăng huyết áp, phù, giảm kali huyết, tăng cân quá mức, tim to.

Xử trí: Nên ngừng thuốc, các triệu chứng thường hết sau một vài ngày, sau đó dùng liều thấp. Nếu có biểu hiện nhão cơ do mất nhiều kali, nên cung cấp kali. Kiểm tra thường xuyên huyết áp, điện giải, có thể ngăn chặn sự quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2018.

FLUMAZENIL

Tên chung quốc tế: Flumazenil.

Mã ATC: V03AB25.

Loại thuốc: Chất đối kháng benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 0,1 mg/ml (5 ml, 10 ml).

Dược lực học

Flumazenil là một imidazobenzodiazepin. Đây là chất đối kháng benzodiazepin tác dụng cạnh tranh trên hệ TKTW tại thụ thể benzodiazepin. Flumazenil chẹn tác dụng của các chất chủ vận trên thụ thể benzodiazepin như cyclopyrrolon và triazolopiridazin.

Tuy nhiên, flumazenil không có tác dụng với những chất không có ái lực với thụ thể benzodiazepin và vì thế flumazenil không tác động đến các barbiturat, ethanol, meprobamat, các chất tương tự GABA hoặc các chủ vận trên thụ thể adenosin.

Sau khi tiêm truyền flumazenil trong vòng 30 - 60 giây, tác dụng giảm đau và gây ngủ của benzodiazepin bị mất đi nhanh chóng.

Tác dụng đối kháng benzodiazepin mất đi trong vòng 1 - 3 giờ, tùy thuộc vào liều và nửa đời thải trừ của benzodiazepin đã được dùng.

Dược động học

Phân bố: Flumazenil là một bazơ yếu thân mỡ, liên kết khoảng 50% với protein huyết tương (2/3 liên kết với albumin). Flumazenil được phân bố rộng rãi qua hệ mạch máu. Nửa đời thải trừ từ 4 - 15 phút. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (Vss) là 0,9 - 1,1 lít/kg. **Chuyển hóa:** Flumazenil được chuyển hóa tại gan, chủ yếu thành dạng acid carboxylic không có hoạt tính, nó có trong huyết tương (ở dạng tự do) và trong nước tiểu (ở dạng tự do và liên hợp).

Thải trừ: Thuốc được thải trừ ở dạng chất chuyển hóa, chủ yếu qua nước tiểu. Hầu như flumazenil dạng không đổi không được bài tiết qua nước tiểu. Điều này cho thấy sự thoái giáng chuyển hóa hoàn

toàn của hoạt chất trong cơ thể. Thuốc được đánh dấu phóng xạ thải trừ hoàn toàn trong vòng 72 giờ, với 90 - 95% phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu và 5 - 10% trong phân. Quá trình thải trừ diễn ra nhanh chóng, thể hiện qua nửa đời thải trừ ngắn, từ 40 - 80 phút. Tổng độ thanh thải trong huyết tương của flumazenil là 0,8 - 1,0 lít/giờ/kg. Dược động học của flumazenil tỷ lệ với liều lượng trong phạm vi liều điều trị và lên đến 100 mg. Ăn uống trong quá trình truyền flumazenil tĩnh mạch dẫn đến tăng 50% độ thanh thải có thể do tăng tưới máu gan sau ăn.

Chỉ định

Flumazenil được chỉ định để đảo ngược hoàn toàn hoặc một phần tác dụng an thần trung ương của các benzodiazepin. Do đó, flumazenil được sử dụng trong gây mê và hồi sức tích cực như sau:

Trong gây mê:

Làm hết tác dụng gây mê trong gây mê toàn thân và/hoặc duy trì bằng benzodiazepin ở bệnh nhân nhập viện.

Đảo ngược tác dụng an thần của benzodiazepin trong các thủ thuật chẩn đoán và điều trị ngắn hạn ở bệnh nhân cấp cứu và bệnh nhân nhập viện.

Đảo ngược tình trạng an thần còn ý thức gây ra bằng benzodiazepin ở trẻ em > 1 tuổi.

Trong hồi sức tích cực

Đảo ngược đặc hiệu các tác dụng tại trung ương của các benzodiazepin để phục hồi hô hấp tự nhiên.

Chẩn đoán và điều trị ngộ độc hoặc quá liều chỉ với hoặc chủ yếu là benzodiazepin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với flumazenil hoặc benzodiazepin.

Người bệnh đã dùng benzodiazepin để kiểm soát các tình trạng đe dọa tính mạng (ví dụ: kiểm soát tăng áp lực nội sọ và trạng thái động kinh).

Người bệnh có dấu hiệu quá liều nghiêm trọng của thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Thận trọng**Nguy cơ co giật**

Đảo ngược tác dụng của benzodiazepin có thể liên quan đến việc khởi phát các cơn co giật ở một số quần thể có nguy cơ cao. Các yếu tố nguy cơ có thể xảy ra co giật bao gồm: ngừng đồng thời thuốc an thần, điều trị gôn dầy với benzodiazepin đường tiêm liều lặp lại, múa giật mạnh hoặc co giật trước khi dùng flumazenil trong các trường hợp quá liều hoặc ngộ độc đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Flumazenil không được khuyến cáo trong các trường hợp ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng nghiêm trọng, biểu hiện bằng các bất thường về vận động (co giật, cứng đờ, co giật khu trú), rối loạn nhịp tim (QRS rộng, rối loạn nhịp thất, block tim), các dấu hiệu kháng cholinergic (giãn đồng tử, khô niêm mạc, giảm nhu động) và trụ tim mạch. Trong những trường hợp như vậy, nên ngừng dùng flumazenil và cho bệnh nhân tiếp tục an thần (hỗ trợ tuần hoàn và thông khí khi cần thiết) cho đến khi các dấu hiệu ngộ độc thuốc chống trầm cảm giảm bớt. Điều trị bằng flumazenil không có lợi ích nào cho bệnh nhân nặng quá liều nhiều loại thuốc ngoài việc đảo ngược tác dụng an thần và không nên dùng trong trường hợp có khả năng co giật (do bất kỳ nguyên nhân nào).

Liều flumazenil phải được cá thể hóa và phải chuẩn bị sẵn sàng để xử trí co giật. Hầu hết các trường hợp co giật liên quan đến dùng flumazenil đều cần điều trị và đã được điều trị thành công bằng benzodiazepin, phenytoin hoặc barbiturat. Vì có mặt của flumazenil nên có thể cần liều benzodiazepin cao hơn bình thường.

Giảm thông khí (ức chế hô hấp)

Những bệnh nhân đã dùng flumazenil để đảo ngược tác dụng của benzodiazepin (sau khi gây mê còn ý thức hoặc gây mê toàn thân) nên được theo dõi để hồi phục sự ức chế hô hấp hoặc các tác dụng còn lại của benzodiazepin trong một khoảng thời gian thích hợp (lên đến 120 phút các dấu hiệu về điện tâm đồ, mạch, oxy, sự tỉnh táo của bệnh nhân và các dấu hiệu quan trọng khác như nhịp tim, tần số thở và huyết áp) dựa trên liều lượng và thời gian tác dụng của benzodiazepin được sử dụng.

Trong gây mê ở giai đoạn cuối của phẫu thuật, không nên dùng flumazenil cho đến khi tác dụng của thuốc giãn cơ ngoại vi đã được đảo ngược hoàn toàn.

Các trường hợp quá liều phải luôn theo dõi bệnh nhân có thể bị tác dụng an thần lại cho đến khi bệnh nhân ổn định và không còn khả năng bị tác dụng an thần lại.

Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, nên cân nhắc giữa lợi ích an thần do benzodiazepin gây ra với nguy cơ bị tỉnh nhanh. Ở những bệnh nhân (như mắc bệnh tim mạch) duy trì một mức độ an thần nhất định có thể thích hợp hơn là hoàn toàn tỉnh táo.

Nên tránh tiêm nhanh flumazenil. Ở những bệnh nhân dùng liều cao và/hoặc dài ngày với benzodiazepin mà ngừng vào bất kỳ thời điểm nào trong những tuần trước khi dùng flumazenil, tiêm nhanh các liều $\geq 1\ 000$ microgam dẫn đến các triệu chứng cai thuốc. Nên cân nhắc giữa lợi ích của việc sử dụng flumazenil với nguy cơ xuất hiện các triệu chứng cai thuốc. Nếu xảy ra các triệu chứng cai thuốc mặc dù đã chỉnh liều theo từng cá thể, nên tiêm tĩnh mạch chậm liều thấp benzodiazepin (diazepam hoặc midazolam).

Ở những bệnh nhân lo lắng trước khi phẫu thuật hoặc có tiền sử lo lắng mãn tính hoặc từng đợt, cần điều chỉnh liều flumazenil cẩn thận. Do khả năng gây an thần lại và ức chế hô hấp, trẻ em đã được an thần trước đó bằng midazolam nên được theo dõi ít nhất 2 giờ sau khi dùng flumazenil. Trong trường hợp dùng các thuốc an thần benzodiazepin khác, thời gian theo dõi phải được điều chỉnh theo thời gian tác dụng dự kiến của thuốc.

Ở những bệnh nhân bị chấn thương não nặng (và/hoặc áp lực nội sọ không ổn định) dùng flumazenil - để đảo ngược tác dụng của benzodiazepin - có thể gây xuất hiện tăng áp lực nội sọ.

Flumazenil không được khuyến cáo để điều trị các bệnh phụ thuộc benzodiazepin hoặc để điều trị các hội chứng cai benzodiazepin kéo dài.

Các cơn hoảng sợ đã được báo cáo sau khi sử dụng flumazenil ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn hoảng sợ.

Do tần suất dung nạp và lệ thuộc benzodiazepin tăng lên ở bệnh nhân nghiện rượu và phụ thuộc vào thuốc khác, nên thận trọng khi sử dụng flumazenil cho những bệnh nhân này.

Tác dụng đối kháng của flumazenil đặc hiệu với các benzodiazepin, do đó sẽ không có tác dụng với các chất khác.

Thời kỳ mang thai

Không chống chỉ định sử dụng flumazenil khẩn cấp trong thời kỳ mang thai.

Chỉ nên dùng flumazenil trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích cho người mẹ hơn hẳn những nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không chống chỉ định sử dụng flumazenil khẩn cấp trong thời kỳ cho con bú.

Không rõ liệu flumazenil có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó, nên ngừng cho con bú trong 24 giờ khi sử dụng flumazenil.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Buồn nôn (trong khi gây mê).

Thường gặp

Phản ứng dị ứng, lo lắng khi tiêm nhanh, cảm xúc không ổn định, mất ngủ, buồn ngủ. Chóng mặt, nhức đầu, kích động khi tiêm nhanh, run, khô miệng, giảm thông khí, rối loạn ngôn ngữ, loạn cảm. Song thị, lác, chảy nước mắt. Đánh trống ngực khi truyền thuốc nhanh. Đo bồng, hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, tăng huyết áp thoáng qua (khi thức giấc). Nôn (trong khi gây mê), nấc cụt, ra mồ hôi, đau vị trí tiêm.

Ít gặp

Hoảng sợ, kích động, co giật (ở bệnh nhân bị động kinh hoặc suy gan nặng, chủ yếu sau khi điều trị dài ngày bằng benzodiazepin hoặc lạm dụng nhiều thuốc. Bất thường về nghe. Nhịp tim nhanh hoặc chậm, ngoại tâm thu. Run cơ.

Hiếm gặp

Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm cả phản vệ).

Chưa xác định được tần suất

Các triệu chứng ngừng thuốc (kích động, lo lắng, cảm xúc không ổn định, lú lẫn, loạn cảm, nhịp tim nhanh, chóng mặt, đổ mồ hôi), sau khi tiêm nhanh liều 1 mg trở lên ở những bệnh nhân dùng liều cao và/hoặc dài ngày với các thuốc benzodiazepin ngừng vào bất kỳ thời điểm nào trong những tuần trước khi dùng flumazenil; cơn hoảng sợ (ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng hoảng sợ); khóc bất thường, kích động, hung hăng (dữ liệu về ADR ở trẻ em nói chung tương tự như ở người lớn).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Flumazenil được tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Thuốc chỉ được sử dụng dưới sự theo dõi trực tiếp của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng thuốc.

Người lớn

Gây mê: Liều khởi đầu là 200 microgam, tiêm tĩnh mạch trong 15 giây. Sau đó cứ 60 giây lại tiêm 100 microgam nếu cần thiết. Liều thông thường 300 - 600 microgam, điều chỉnh liều tùy thuộc vào đặc điểm của bệnh nhân và loại thuốc benzodiazepin được sử dụng. Liều tối đa là 1 000 microgam.

Hồi sức tích cực

Liều khởi đầu là 300 microgam, tiêm tĩnh mạch trong 15 giây. Sau đó cứ 60 giây lại tiêm 100 microgam nếu cần thiết, đến tổng liều 2 000 microgam hoặc cho đến khi bệnh nhân tỉnh. Nếu buồn ngủ tái phát, có thể tiêm bolus tiếp flumazenil liều thứ hai. Truyền tĩnh mạch 100 - 400 microgam/giờ có thể hữu ích. Liều lượng và tốc độ truyền phải được điều chỉnh theo từng cá thể để đạt được mức độ tỉnh táo mong muốn.

Nếu không đạt được sự cải thiện đáng kể về ý thức hoặc chức năng hô hấp sau khi dùng lặp lại nhiều liều flumazenil thì phải xác định nguyên nhân không phải do benzodiazepin. Nên ngừng truyền thuốc sau mỗi 6 giờ để xác minh xem có xảy ra tình trạng an thần trở lại hay không. Để tránh các triệu chứng cai thuốc ở những bệnh nhân được điều trị trong thời gian dài với liều cao benzodiazepin trong hồi sức tích cực, phải chỉnh liều flumazenil theo từng cá thể và phải tiêm chậm.

Trẻ em

Trẻ em > 1 tuổi: Để làm mất tác dụng an thần của benzodiazepin dùng trong giảm ý thức hay gây mê, liều khởi đầu là 0,01 mg/kg (tối đa 0,2 mg), tiêm tĩnh mạch trong 15 giây. Nếu ý thức chưa trở lại như mong muốn, sau 45 giây có thể tiêm thêm 0,01 mg/kg và nếu cần cách 60 giây lại tiêm (tối đa 4 lần tiêm thêm) cho đến tổng liều tối đa là 0,05 mg/kg hoặc 1 000 microgam, tùy theo mức liều nào thấp hơn. Phải cá thể hóa liều theo đáp ứng của trẻ. Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của việc dùng lặp lại flumazenil cho trẻ em trong trường hợp bị an thần lại.

Trẻ em ≤ 1 tuổi: Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng flumazenil. Vì vậy, chỉ nên dùng flumazenil cho trẻ em ≤ 1 tuổi nếu lợi ích có thể có cho bệnh nhân lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra.

Người suy thận hoặc suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận. Tuy nhiên, thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, nên cần thận hiệu chỉnh liều ở người có tổn thương gan.

Người cao tuổi: Chưa xác định được liều ở người cao tuổi, nhưng cần chú ý là người cao tuổi đặc biệt nhạy cảm với thuốc này.

Tương tác thuốc

Flumazenil ức chế tác dụng trên hệ TKTW của benzodiazepin bằng tương tác cạnh tranh ở thụ thể. Tác dụng của các chất không thuộc nhóm benzodiazepin, nhưng tác động qua thụ thể benzodiazepin như zopiclon triazolopyridazin và các thuốc khác cũng vẫn bị flumazenil ức chế. Tuy nhiên, flumazenil không có hiệu lực khi mất ý thức do các loại thuốc không tác dụng qua con đường này. Chưa thấy có những tương tác với các thuốc ức chế hệ TKTW khác. Tuy nhiên, vẫn cần rất thận trọng khi dùng flumazenil trong trường hợp quá liều do vô ý vì tác dụng độc của thuốc hướng thần khác (đặc biệt loại thuốc chống trầm cảm ba vòng) dùng đồng thời có thể tăng lên khi tác dụng của benzodiazepin giảm xuống.

Quá liều và xử trí

Ngay cả khi tiêm tĩnh mạch flumazenil với liều 100 mg, không thấy có triệu chứng quá liều nào.

Triệu chứng: Trong trường hợp quá liều hỗn hợp nhiều loại thuốc, đặc biệt là với thuốc chống trầm cảm ba vòng, các tác dụng không mong muốn (như co giật, rối loạn nhịp tim) có thể xuất hiện cùng với sự đảo ngược tác dụng của benzodiazepin bằng flumazenil.

Xử trí: Có rất ít kinh nghiệm về quá liều cấp flumazenil. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2021.

FLUNARIZIN

Tên chung quốc tế: Flunarizine.

Mã ATC: N07CA03.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa flunarizin dạng hydroclorid: 5 mg flunarizin tương đương với 5,9 mg flunarizin hydroclorid.

Dược lực học

Flunarizin là thuốc có hoạt tính chẹn kênh calci, kháng histamin và an thần. Thuốc ngăn chặn sự quá tải calci ở tế bào, bằng cách làm giảm calci tràn vào quá mức qua màng tế bào. Flunarizin không tác động trên sự co bóp cơ tim, không ức chế nút xoang nhĩ hoặc nhĩ thất, không làm tăng tần số tim, không có tác dụng chống tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Flunarizin được hấp thu qua đường tiêu hóa < 80%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 - 4 giờ sau khi uống và đạt trạng thái ổn định ở tuần thứ 5 - 6. Trong điều kiện độ acid dịch vị dạ dày giảm, sinh khả dụng của flunarizin có thể thấp hơn.

Phân bố: Flunarizin gắn với protein huyết tương > 99%. Thể tích phân bố lớn, khoảng 78 lít/kg ở những người khỏe mạnh và khoảng 207 lít/kg ở những bệnh nhân động kinh, có mức độ phân bố cao ngoài mạch. Thuốc nhanh chóng qua hàng rào máu - não, nồng độ thuốc ở não gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương. **Chuyển hóa:** Flunarizin được chuyển hóa qua gan thành ít nhất 15 chất chuyển hóa. Đường chuyển hóa chính là qua CYP 2D6.

Thải trừ: Flunarizin được thải trừ chủ yếu qua phân theo đường mật dưới dạng thuốc gốc và các chất chuyển hóa. Sau khi uống mật dưới dạng thuốc gốc và các chất chuyển hóa, < 1% được bài tiết qua đường tiểu. Nửa đời thải trừ chủ yếu từ 5 - 15 giờ ở hầu hết các bệnh nhân sau khi dùng liều đơn. Ở một số người, nồng độ trong huyết tương của flunarizin có thể đo được (> 0,5 nanogram/ml) trong thời gian kéo dài (cho đến 30 ngày), điều này có thể do sự phóng thích thuốc từ các mô khác.

Dùng liều nhắc lại: Nồng độ trong huyết tương của flunarizin đạt được trạng thái ổn định sau khoảng 8 tuần dùng liều nhắc lại, một lần mỗi ngày và cao hơn khoảng 3 lần so với liều đơn.

Chỉ định

Dự phòng chứng đau nửa đầu.

Điều trị triệu chứng chóng mặt tiền đình do rối loạn chức năng hệ thống tiền đình.

Chống chỉ định

Không dùng flunarizin ở bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc triệu chứng Parkinson hoặc các rối loạn ngoại tháp khác.

Thận trọng

Điều trị với flunarizin có thể làm tăng triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp và làm bộc phát hội chứng Parkinson, đặc biệt ở những bệnh nhân dễ có nguy cơ như người cao tuổi. Do vậy, nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Trong một số trường hợp hiếm, sự mệt mỏi có thể tăng lên trong khi điều trị với flunarizin. Trong trường hợp này, nên ngừng điều trị. Không được vượt quá liều quy định. Bệnh nhân phải được khám đều đặn theo định kỳ, đặc biệt trong giai đoạn điều trị duy trì, để có thể phát hiện sớm triệu chứng ngoại tháp hay trầm cảm và ngừng điều trị. Nếu trong điều trị duy trì không đạt hiệu quả thì ngừng điều trị.

Vi buồn ngủ có thể xảy ra, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị nên phải thận trọng trong các hoạt động như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu xác nhận sự an toàn của flunarizin khi dùng trên phụ nữ mang thai. Do đó không sử dụng thuốc này trên phụ nữ mang thai, trừ khi lợi ích vượt trội so với khả năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết flunarizin có phân bố vào sữa người hay không. Nên cân nhắc hoặc tránh sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú hoặc dùng thuốc và ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp hoặc rất thường gặp

TKTW: buồn ngủ, mệt mỏi.

Tiêu hóa: tăng ngon miệng, tăng cân.

Ít gặp

TKTW: triệu chứng ngoại tháp (vận động chậm, cứng đơ, ngồi nằm không yên, loạn vận động, run), trầm cảm.

Tiêu hóa: khô miệng.

Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, đau dạ dày.

Khác: tăng tiết sữa.

Chưa xác định được tần suất

TKTW: lo lắng.

Da: phát ban.

Cơ xương: đau cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra ADR, ngừng dùng flunarizin, các triệu chứng sẽ khỏi hoàn toàn hoặc giảm bớt một phần. Hãy tiến hành việc điều trị triệu