

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, ức chế tủy xương (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt).

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Người bệnh có biểu hiện quá liều fluorouracil nên được kiểm tra công thức máu ít nhất trong 4 tuần. Nếu có xuất hiện bất thường, cần điều trị phù hợp.

**Cập nhật lần cuối:** 2018.

**FLUOXETIN**

**Tên chung quốc tế:** Fluoxetine.

**Mã ATC:** N06AB03.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, thuốc chống trầm cảm.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thường dùng dưới dạng fluoxetin hydroclorid.

Viên nén: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 60 mg.

Viên phân tán: 20 mg.

Nang: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg.

Nang giải phóng kéo dài: 90 mg.

Dung dịch uống: 20 mg/5 ml.

**Dược lực học**

Fluoxetin là thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm ức chế chọn lọc thu hồi serotonin (SSRI). Cơ chế tác dụng của fluoxetin là ức chế chọn lọc sự thu hồi serotonin ở màng trước synap, làm tăng nồng độ serotonin tại synap, từ đó làm thay đổi nhiều chức năng ở hệ TKTW liên quan đến dẫn truyền serotonin và có tác dụng chống trầm cảm. Fluoxetin hầu như không có tác dụng lên sự thu hồi noradrenalin hay dopamin; không kháng cholinergic, không kháng histaminergic và không ức chế  $\alpha_1$ -adrenergic ở liều điều trị.

**Dược động học**

Fluoxetin được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa sau khi uống, sinh khả dụng đường uống tối thiểu là 60 - 80%, sinh khả dụng không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống 6 - 8 giờ. Fluoxetin liên kết mạnh với protein huyết tương (xấp xỉ 95%) và phân bố rộng khắp cơ thể, vào được sữa mẹ. Thể tích phân bố khoảng 20 - 40 lít/kg. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định thường đạt được sau vài tuần. Thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym CYP2D6 thành norfluoxetin (desmethylfluoxetin), là chất có hoạt tính ức chế chọn lọc sự thu hồi serotonin tương tự như chất mẹ. Cả fluoxetin và norfluoxetin đều thải trừ rất chậm, chủ yếu qua thận (60%). Nửa đời thải trừ của fluoxetin sau khi dùng liều duy nhất khoảng 2 - 3 ngày và của norfluoxetin là 7 - 9 ngày. Nửa đời thải trừ của fluoxetin sau khi dùng liều nhắc lại tăng lên khoảng 4 - 6 ngày và của norfluoxetin là 4 - 16 ngày.

Ở người cao tuổi khỏe mạnh, các thông số dược động học không thay đổi so với người trẻ. Ở trẻ em, nồng độ fluoxetin và norfluoxetin ở trạng thái ổn định lần lượt cao gấp 2 lần và 1,5 lần so với thanh thiếu niên. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định phụ thuộc vào cân nặng, nồng độ này cao hơn ở trẻ nhẹ cân. Ở người xơ gan do rượu, nửa đời thải trừ của fluoxetin và norfluoxetin tăng lên 7 - 12 ngày. Ở người suy thận, dược động học của thuốc không thay đổi so với người tình nguyện khỏe mạnh khi dùng liều duy nhất nhưng nồng độ thuốc trong máu ở trạng thái ổn định tăng lên khi dùng liều lặp lại.

**Chỉ định**

**Người lớn:**

Rối loạn trầm cảm chủ yếu.

Ăn vô độ tâm thần: Fluoxetin điều trị hỗ trợ về tâm lý để làm giảm ăn vô độ và tẩy sạch ruột.

Rối loạn ám ảnh nghi thức.

Rối loạn hoảng sợ.

Kết hợp với olanzapin trong điều trị giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực I.

Kết hợp với olanzapin trong điều trị trầm cảm kháng thuốc.

Rối loạn tâm thần tiền kinh nguyệt.

**Trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 tuổi trở lên:** Trầm cảm vừa đến nặng nếu bệnh không đáp ứng với liệu pháp tâm lý sau 4 - 6 lần thăm khám.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Động kinh khó kiểm soát, người đang trong giai đoạn hưng cảm.

Sử dụng đồng thời với các IMAO, gồm cả linezolid và xanh methylen (14 ngày sau khi ngừng IMAO mới được dùng fluoxetin; hoặc sau khi ngừng fluoxetin ít nhất 5 tuần mới được dùng các IMAO).

Sử dụng đồng thời với pimozid hoặc thioridazin, do làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Sử dụng đồng thời với metoprolol trong điều trị suy tim.

**Thận trọng**

**Sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi:** Chỉ nên dùng fluoxetin ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 - 18 tuổi để điều trị trầm cảm vừa và nặng, không nên sử dụng cho các chỉ định khác. Nếu cần sử dụng thuốc, nên theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu tự sát trên bệnh nhân. Bằng chứng về độ an toàn khi dùng kéo dài trên trẻ em và thanh thiếu niên vẫn rất ít.

Trong và sau giai đoạn điều trị fluoxetin, nên theo dõi sự tăng trưởng và phát triển ở giai đoạn dậy thì (chiều cao, cân nặng và chỉ số TANNER-staging).

Khi sử dụng fluoxetin, cần theo dõi thường xuyên các triệu chứng hưng cảm và hưng cảm nhẹ. Nên ngừng sử dụng fluoxetin khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hưng cảm.

**Tự sát/ý nghĩ tự sát hoặc diễn biến xấu trên lâm sàng:** Người bệnh trầm cảm hoặc có các rối loạn tâm thần có nguy cơ tự sát hoặc có ý định tự sát, nguy cơ này cao hơn ở những người có tiền sử thực hiện hành vi tự sát, người thể hiện rõ rệt ý định tự sát. Do đó khi sử dụng fluoxetin cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, nhất là giai đoạn đầu điều trị và sau khi chỉnh liều.

**Kéo dài khoảng QT:** Fluoxetin gây kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất gồm cả xoắn đỉnh. Do đó, thận trọng khi sử dụng fluoxetin ở những bệnh nhân có khoảng QT kéo dài bẩm sinh, tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài, các tình trạng lâm sàng dẫn đến loạn nhịp (hạ kali huyết, hạ magesi huyết, nhịp tim chậm, nhồi máu cơ tim cấp hoặc suy tim trái mất bù), các tình trạng làm tăng nồng độ fluoxetin (suy gan). Thận trọng khi sử dụng đồng thời fluoxetin với các thuốc đã biết gây ra kéo dài khoảng QT và/hoặc xoắn đỉnh. Nếu bệnh nhân có bệnh tim mạch đang được điều trị ổn định, nên kiểm tra lại điện tâm đồ (ECG) trước khi điều trị. Nên dừng điều trị fluoxetin và kiểm tra ECG nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu loạn nhịp tim.

**Hội chứng serotonin:** Khi sử dụng đồng thời fluoxetin với các thuốc cường serotonergic (các triptan, chống trầm cảm ba vòng, fentanyl, lithi, tramadol, buspiron, amphetamin, tryptophan, có St. John hoặc các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa serotonin (các IMAO, linezolid, xanh methylen) có thể làm xuất hiện hội chứng serotonin.

**Xuất huyết:** Các SSRI có thể gây xuất huyết bất thường trên da như ban xuất huyết, các vết bầm máu. Do đó, cần thận trọng khi

sử dụng đồng thời với các thuốc chống đông đường uống, các thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu (các thuốc chống loạn thần không điển hình, các phenothiazin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, aspirin và các NSAID, ticlopidin, dipyridamol) và khi sử dụng trên những bệnh nhân có tiền sử rối loạn đông máu.

**Liệu pháp sốc điện (ECT):** Thận trọng khi dùng đồng thời SSRI và ECT.

**Chứng ngội không yên/kích động tâm thần vận động:** Fluoxetine gây xuất hiện chứng ngội không yên (bồn chồn, lo lắng, bứt rứt khó chịu, không thể ngồi hoặc đứng yên một chỗ) xảy ra chủ yếu trong vài tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu này, tăng liều thuốc có thể gây bất lợi.

**Đái tháo đường:** SSRI có thể thay đổi khả năng kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường. Hạ đường huyết đã xảy ra trong quá trình điều trị fluoxetine và tăng đường huyết xuất hiện sau khi dừng điều trị. Do đó cần chỉnh liều insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống.

**Co giật:** Các thuốc chống trầm cảm có nguy cơ tiềm ẩn gây co giật. Do đó cần thận trọng khi dùng fluoxetine ở những bệnh nhân có tiền sử co giật. Nên dùng thuốc khi bệnh nhân xuất hiện co giật hoặc tăng tần suất co giật. Tránh dùng fluoxetine ở bệnh nhân động kinh không ổn định và theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân động kinh có kiểm soát.

**Hung cảm:** Thận trọng khi sử dụng trên bệnh nhân có tiền sử hưng cảm/hung cảm nhẹ.

**Giãn đồng tử:** Fluoxetine có thể gây giãn đồng tử. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng fluoxetine ở những bệnh nhân tăng áp lực nội nhãn hoặc tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính.

**Suy gan/thận:** Fluoxetine chuyển hóa mạnh qua gan và bài tiết qua thận. Ở bệnh nhân suy gan nên dùng liều thấp hơn. Ở bệnh nhân suy thận nặng cần lọc máu (GRF < 10 ml/phút), sử dụng fluoxetine 20 mg/ngày, trong 2 tháng không thấy có sự khác biệt về nồng độ fluoxetine và norfluoxetine so với người có chức năng thận bình thường.

**Hội chứng cai thuốc:** Fluoxetine thường gây hội chứng cai khi ngừng điều trị, đặc biệt khi ngừng đột ngột. Nguy cơ của hội chứng cai thuốc phụ thuộc thời gian, liều điều trị và tốc độ giảm liều. Các triệu chứng phổ biến nhất gồm: Chóng mặt, rối loạn cảm giác, rối loạn giấc ngủ, suy nhược, kích động hoặc lo lắng, nôn, buồn nôn, run và đau đầu. Các triệu chứng này thường từ nhẹ đến vừa, xuất hiện trong vài ngày đầu ngừng điều trị và mất đi trong vòng 2 tuần. Do đó, nên giảm dần liều fluoxetine trong vòng ít nhất 1 - 2 tuần khi ngừng thuốc, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

#### Thời kỳ mang thai

Một số nghiên cứu dịch tễ cho thấy sử dụng fluoxetine trong 3 tháng đầu thai kỳ có thể tăng nguy cơ khuyết tật tim mạch, sử dụng trong thai kỳ nhất là giai đoạn muộn có thể làm tăng nguy cơ tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh.

Không nên dùng fluoxetine trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết. Nếu bắt buộc phải dùng fluoxetine trong thai kỳ, cần sử dụng thận trọng, đặc biệt ở giai đoạn cuối hoặc ngay trước khi trở dạ do một số ADR có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh như kích thích, run, hạ huyết áp, khó bú hoặc khó ngủ, quấy khóc. Không dùng thuốc đột ngột trong thời kỳ mang thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng fluoxetine cho bà mẹ đang cho con bú do fluoxetine và norfluoxetine phân bố vào sữa mẹ. Nếu cần thiết phải dùng fluoxetine, nên ngừng cho con bú, nếu tiếp tục cho bú thì nên dùng fluoxetine ở liều thấp nhất có hiệu quả.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhất ở bệnh nhân sử dụng fluoxetine là đau đầu, buồn nôn, mất ngủ, mệt mỏi và tiêu chảy. Các ADR này sẽ giảm khi bệnh nhân tiếp tục dùng thuốc và thường không phải ngừng thuốc.

##### Thường gặp

Toàn thân: mệt mỏi, dễ bị kích thích, rét run, phản xạ ngáp.

Chuyển hóa: giảm thèm ăn.

Sinh sản: chảy máu phần phụ, rối loạn cương dương, rối loạn xuất tinh.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy khó tiêu, khô miệng.

Da: phát ban da, ngứa, mề đay, tăng tiết mồ hôi.

TKTW: run, đau đầu, rối loạn chú ý, chóng mặt, rối loạn thị giác, lơ mơ, ngủ gà, tình trạng bồn chồn, mất ngủ, lo sợ, giảm ham muốn tình dục, rối loạn giấc ngủ, ác mộng.

Mắt: nhìn mờ.

Tuần hoàn: kéo dài khoảng QT, đánh trống ngực, đỏ bừng.

Cơ - xương - khớp: đau khớp.

Tiết niệu: thường xuyên đi tiểu.

##### Ít gặp

Toàn thân: khó chịu, cảm giác nóng lạnh thất thường, dị cảm.

Tiêu hóa: khó nuốt, xuất huyết tiêu hóa.

Da: rụng lông tóc, dễ bị bầm tím da, bệnh toát mồ hôi.

Hô hấp: khó thở, chảy máu cam.

Tiết niệu: đi tiểu đau buốt.

TKTW: tăng phản ứng trên tâm thần vận động, rối loạn vận động, mất điều hòa, rối loạn thăng bằng, trí nhớ, rung giật cơ, mất nhân cách, ý nghĩ bất thường, cực khoái bất thường, nghiện răng, có ý nghĩ hoặc hành vi tự sát.

Mất, tai: giãn đồng tử, ù tai.

Tuần hoàn: hạ huyết áp.

Cơ - xương - khớp: giật cơ.

Sinh sản: rối loạn chức năng tình dục.

##### Hiếm gặp

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Miễn dịch: phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh.

Tâm thần: hưng cảm nhẹ, hưng cảm, ảo giác, kích động, cơn hoảng sợ, nhảm lẫn, khó nói, có hành vi gây hấn.

Tiêu hóa: đau thực quản.

Cơ - xương - khớp: đau cơ.

Tiết niệu: bí tiểu tiện, rối loạn tiểu tiện.

Toàn thân: chảy máu niêm mạc.

Tuần hoàn: viêm mạch, loạn nhịp thất gồm cả xoắn đỉnh, giãn mạch.

TKTW: phản ứng ngoại tháp, hội chứng serotonin, co giật.

Nội tiết: hội chứng tăng tiết hormon ADH không thích hợp.

Sinh sản: tăng prolactin huyết, cương đau dương vật kéo dài, chứng tiết nhiều sữa.

Da: phù mạch, vết bầm tím, nhạy cảm với ánh sáng, ban xuất huyết, hồng ban đa dạng, hội chứng Steven-Johnson, hội chứng Lyell (hoại tử thượng bì nhiễm độc).

Gan: viêm gan đặc ứng.

Hô hấp: viêm họng, các vấn đề về phổi (viêm và/hoặc xơ hóa).

Chuyển hóa: giảm natri huyết.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc khi gặp các ADR nghiêm trọng như dị ứng, nổi ban toàn thân, xuất huyết tiêu hóa.

**Phát ban và phản ứng dị ứng:** Phát ban, phản ứng giả phản vệ và các bệnh hệ thống, đôi khi nghiêm trọng (liên quan đến da, thận, gan hoặc phổi) đã được báo cáo. Khi xuất hiện phát ban hoặc các hiện tượng dị ứng mà không xác định được nguyên nhân nào khác, nên dừng sử dụng fluoxetine, khám chuyên khoa Dị ứng hoặc

chuyên khoa Da liễu.

**Hung cảm, co giật:** Nên dùng SSRI khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hưng cảm, bệnh nhân xuất hiện co giật lần đầu tiên, hoặc tăng tần suất co giật (ở bệnh nhân đã có chẩn đoán động kinh trước đó).

**Hội chứng serotonin hoặc các biểu hiện giống hội chứng an thần kinh ác tính:** Khi sử dụng đồng thời fluoxetin với các thuốc cường serotonergic và/hoặc các thuốc an thần kinh, có thể làm xuất hiện hội chứng serotonin hoặc các biểu hiện giống hội chứng an thần kinh ác tính: tăng thân nhiệt, cứng đờ, giật rung cơ, rối loạn hệ tự động, các chức năng sinh tồn, các rối loạn tâm thần bao gồm nhầm lẫn, kích thích, kích động mạnh dẫn đến mê sảng và hôn mê. Hội chứng này có thể đe dọa tính mạng, do đó khi xuất hiện các dấu hiệu này cần dùng fluoxetin và điều trị triệu chứng.

**Hội chứng cai thuốc khi ngừng điều trị:** Khi ngừng điều trị fluoxetin nên giảm liều từ từ trong ít nhất 1 - 2 tuần, tránh ngừng thuốc đột ngột để giảm nguy cơ hội chứng cai thuốc. Nếu xảy ra hội chứng cai thuốc nặng sau khi giảm liều hoặc khi ngừng thuốc, nên cân nhắc quay lại liều đã kê trước. Sau đó, bác sĩ có thể giảm liều nhưng với tốc độ chậm hơn.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Fluoxetin thường dùng đường uống, đơn liều hoặc chia thành nhiều liều, dùng trong hoặc giữa các bữa ăn.

#### Liều dùng

**Trầm cảm:** Liều khuyến cáo ở người lớn và người cao tuổi là 20 mg/ngày. Nên xem xét lại liều và điều chỉnh sau 3 - 4 tuần điều trị nếu cần, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng. Có thể tăng dần đến tối đa 60 mg ở một số bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liều 20 mg. Nên duy trì liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị kéo dài ít nhất 6 tháng.

**Ấn vô độ tâm thần:** Liều khuyến cáo ở người lớn và người cao tuổi là 60 mg/ngày. Chưa chứng minh được hiệu quả khi điều trị kéo dài (trên 3 tháng).

**Rối loạn ám ảnh nghi thức:** Liều khuyến cáo ở người lớn và người cao tuổi là 20 mg/ngày. Có thể tăng lên tối đa 60 mg ở bệnh nhân không đáp ứng với liều 20 mg sau 2 tuần. Nếu sau 10 tuần không cải thiện, nên xem xét lại việc điều trị fluoxetin. Nếu đáp ứng điều trị tốt nên tiếp tục và hiệu chỉnh liều theo từng cá thể để duy trì liều thấp nhất có tác dụng. Chưa chứng minh được hiệu quả khi điều trị kéo dài (trên 24 tuần).

**Trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 tuổi trở lên (trầm cảm vừa đến nặng):**

Liều khởi đầu 10 mg/ngày, điều chỉnh liều theo từng cá thể để duy trì liều thấp nhất có hiệu quả. Sau 1 - 2 tuần, có thể tăng liều lên 20 mg/ngày. Có rất ít bằng chứng liên quan đến liều dùng trên 20 mg/ngày và thời gian điều trị trên 9 tuần.

**Trẻ nhẹ cân:** Liều thấp vẫn có thể đạt được tác dụng điều trị do nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn ở trẻ nhẹ cân.

Với bệnh nhi đáp ứng với điều trị, cần cân nhắc việc tiếp tục dùng thuốc sau 6 tháng điều trị. Nếu không có lợi ích lâm sàng trong 9 tuần, nên xem xét lại việc điều trị.

**Người cao tuổi:** Thận trọng khi tăng liều. Liều dùng hàng ngày không nên tăng quá 40 mg. Liều khuyến cáo tối đa là 60 mg/ngày.

**Người suy gan:** Cân nhắc dùng liều thấp hơn hoặc giảm tần suất dùng thuốc (ví dụ: 20 mg/ngày, 2 ngày dùng 1 lần).

### Tương tác thuốc

#### Chống chỉ định phối hợp

Các thuốc IMAO: Không phối hợp fluoxetin với các IMAO do nguy cơ gây hội chứng serotonin (tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, tăng

thân nhiệt, giật rung cơ, các rối loạn tâm thần). Fluoxetin chỉ nên bắt đầu điều trị sau khi ngừng IMAO ít nhất 2 tuần. Hoặc điều trị bằng IMAO chỉ nên bắt đầu sau khi ngừng fluoxetin ít nhất 5 tuần.

Không phối hợp fluoxetin với linezolid, nialamid, toloxaton, clorgylin, xanh methylen do có thể gây hội chứng serotonin.

Không phối hợp fluoxetin với metoprolol trong suy tim do có nguy cơ gặp các tác dụng bất lợi của metoprolol như nhịp tim chậm quá mức. Các tác dụng này có thể tăng lên do fluoxetin ức chế chuyển hóa metoprolol.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Pimozid, mesoridazin, terfenadin, levomethadyl dùng đồng thời với fluoxetin làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, tăng nguy cơ độc tính trên tim.

#### Không nên phối hợp

Tamoxifen: Nên tránh dùng đồng thời tamoxifen với fluoxetin do fluoxetin ức chế CYP2D6 làm giảm nồng độ endoxifen - chất chuyển hóa có hoạt tính của tamoxifen.

Rượu: Không nên kết hợp fluoxetin với rượu.

Mequitazin: Nguy cơ các tác dụng bất lợi của mequitazin (như kéo dài khoảng QT) có thể tăng lên do fluoxetin ức chế chuyển hóa của thuốc.

#### Thận trọng khi phối hợp:

Các thuốc chuyển hóa qua CYP2D6: Fluoxetin ức chế mạnh CYP2D6. Do đó khi dùng các thuốc chuyển hóa qua CYP2D6 (flecainid, propafenon, nebivolol, atomoxetin, carbamazepin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và risperidon) cùng với fluoxetin hoặc fluoxetin đã được dùng trong vòng 5 tuần trước đó thì cần giảm liều của các thuốc này.

Các thuốc cường serotonergic (lithi, tramadol, tryptophan, cỏ St. John (*Hypericum perforatum*): Sử dụng cùng với fluoxetin có thể gây ra hội chứng cường serotonin nhẹ. Do đó thận trọng và theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng nếu dùng phối hợp.

Các thuốc gây kéo dài khoảng QT: Thận trọng khi dùng đồng thời fluoxetin với các thuốc kéo dài khoảng QT như nhóm thuốc chống loạn nhịp tim IA và III, các thuốc chống loạn thần (dẫn xuất phenothiazin, haloperidol), các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, một số kháng sinh (sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin đường tĩnh mạch, pentamidin), thuốc chống sốt rét đặc biệt halofantrin, một số kháng histamin (astemizol, mizolastin).

Các thuốc tác động lên quá trình đông máu (các thuốc chống đông đường uống, các thuốc chống kết tập tiểu cầu gồm aspirin và các NSAID): Tăng nguy cơ chảy máu. Theo dõi trên lâm sàng và theo dõi INR thường xuyên hơn với các thuốc chống đông đường uống.

Cyproheptadin: Đã có báo cáo một số trường hợp giảm tác dụng chống trầm cảm của fluoxetin khi dùng đồng thời với cyproheptadin.

Các thuốc gây hạ natri huyết: Fluoxetin gây hạ natri huyết. Sử dụng đồng thời fluoxetin với các thuốc gây hạ natri huyết (lợi tiểu, desmopressin, carbamazepin và oxcarbamazepin) có thể dẫn đến tăng nguy cơ này.

Các thuốc làm giảm ngưỡng động kinh: Sử dụng đồng thời fluoxetin với các thuốc làm giảm ngưỡng động kinh, co giật (các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng hoặc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin khác, các phenothiazin, butyrophenon, mefloquin, cloroquin, bupropion, tramadol) có thể làm tăng nguy cơ gây co giật.

Phenytoin: Nồng độ phenytoin có thể bị tăng lên khi dùng đồng thời với fluoxetin, dẫn đến ngộ độc. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ phenytoin trong huyết tương.

### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Fluoxetin có phạm vi an toàn tương đối rộng. Khi uống quá liều: Buồn nôn, nôn, co giật, rối loạn tim mạch từ loạn nhịp không triệu chứng hoặc thay đổi ECG (kéo dài khoảng QT) đến ngừng tim (rất hiếm khi xoắn đỉnh), rối loạn chức năng phổi,

thay đổi trạng thái TKTW (từ kích thích đến hôn mê). Từ vong rất hiếm gặp.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, khuyến cáo theo dõi tim và các dấu hiệu sinh tồn. Có thể dùng than hoạt và sorbitol, thuốc chống co giật như diazepam. Duy trì hô hấp, hoạt động tim và thân nhiệt. Các biện pháp thăm tách máu, lợi niệu bắt buộc hoặc thay máu có thể không có hiệu quả.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## FLUPHENAZIN

**Tên chung quốc tế:** Fluphenazine.

**Mã ATC:** N05AB02.

**Loại thuốc:** Thuốc chống loạn thần, thuốc an thần kinh nhóm phenothiazin.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (fluphenazin hydroclorid): 1 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Sirô (fluphenazin hydroclorid): 0,5 mg/ml.

Ống tiêm (fluphenazin hydroclorid trong nước pha tiêm): 2,5 mg/ml; 10 mg/ml.

Ống tiêm (fluphenazin decanoat trong dầu vừng): 50 mg/0,5 ml; 25 mg/ml; 100 mg/ml.

### Được lực học

Fluphenazin là thuốc chống loạn thần thuộc nhóm phenothiazin, có khả năng chẹn các thụ thể dopaminergic D<sub>1</sub> và D<sub>2</sub> ở sau synap vùng limbic, vỏ não, dưới đồi, tuyến yên dẫn đến làm giảm giải phóng các hormon từ vùng dưới đồi và tuyến yên, giảm chuyển hóa cơ bản trong cơ thể như thân nhiệt, tinh táo, nôn. Liều thấp fluphenazin có tác dụng an thần, giải lo âu, chống nôn. Liều cao fluphenazin được dùng điều trị triệu chứng loạn thần, kích động, lú lẫn.

Tác dụng chống loạn thần liên quan tới ức chế thụ thể dopamin sau synap ở hệ TKTW.

Do đó thuốc làm tăng tiết prolactin ở tuyến yên, dẫn đến nguy cơ tăng tiết sữa ở phụ nữ và vú to ở đàn ông.

### Được động học

**Hấp thu:** Fluphenazin hydroclorid được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa và vị trí tiêm. Sau khi uống hoặc tiêm bắp fluphenazin hydroclorid, tác dụng đạt được trong vòng 1 giờ và kéo dài 6 - 8 giờ. Khi dùng fluphenazin decanoat pha trong dầu vừng, tốc độ giải phóng càng chậm hơn. Sau khi tiêm bắp fluphenazin decanoat trong dầu vừng, tác dụng đạt được sau 24 - 72 giờ và kéo dài 1 - 6 tuần, trung bình là 2 tuần.

**Phân bố:** Tỷ lệ thuốc liên kết với protein rất cao. Quá trình phân bố của thuốc chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên, đã có báo cáo thuốc có thể qua được hàng rào máu - não.

**Chuyển hóa:** Thuốc chuyển hóa ở gan bởi enzym CYP2D6.

**Thải trừ:** Thuốc thải trừ chủ yếu ở thận và mật. Nửa đời thải trừ của fluphenazin hydroclorid là 14,7 giờ. Thời gian thải trừ của fluphenazin decanoat là 6 - 9 ngày.

### Chỉ định

Rối loạn tâm thần cấp.

Tâm thần phân liệt.

Điều trị các triệu chứng loạn thần của rối loạn tâm thần khác như rối loạn loạn thần thực tồn, cơn hưng cảm.

### Chống chỉ định

Tình trạng hôn mê; xơ vữa động mạch não rõ rệt; u tế bào ưa crom; suy gan, suy thận, suy tim nặng; trầm cảm nặng; rối loạn tạo máu.

Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Không dùng cho trẻ em.

### Thận trọng

Tránh dùng các chế phẩm có rượu hoặc các thuốc ức chế TKTW khác trong khi điều trị.

Thận trọng khi người bệnh cần phẫu thuật, làm các thủ thuật nha khoa hoặc cấp cứu; nên báo cho bác sĩ phẫu thuật hoặc nha sĩ biết bệnh nhân đang dùng fluphenazin để tránh tương tác thuốc có thể xảy ra, có thể phải giảm liều các thuốc gây mê hoặc thuốc ức chế TKTW.

Thuốc có thể gây ngủ gà hoặc nhìn mờ. Cần thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc làm các công việc cần phải tinh táo hoặc nhìn chính xác.

Có thể bị chóng mặt hoặc hơi choáng váng; không nên đứng lên đột ngột khi đang nằm hoặc ngồi.

Đã có báo cáo trường hợp huyết khối tĩnh mạch khi sử dụng các thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn thần, trong đó có fluphenazin, thường có thêm yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch trước và trong khi điều trị với fluphenazin cũng như thực hiện biện pháp dự phòng phù hợp.

Bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc gia đình có người mắc bệnh tim mạch nên được kiểm tra điện tâm đồ và điện giải trước khi bắt đầu điều trị bằng fluphenazin.

### Thời kỳ mang thai

Các báo cáo đã ghi nhận phụ nữ mang thai có sử dụng các thuốc nhóm phenothiazin gây ra tình trạng vàng da sơ sinh hay tăng/giảm phản xạ ở trẻ mới sinh. Sử dụng các thuốc an thần kinh trong 3 tháng cuối thai kỳ sẽ có nguy cơ gây dấu hiệu bất thường về cơ (triệu chứng ngoại tháp). Vì vậy, cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai.

### Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể bài tiết qua sữa mẹ. Do vậy, không nên dùng cho bà mẹ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi đang dùng thuốc này.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của fluphenazin decanoat được hạn chế khi dùng liều không quá 25 mg và liều nhắc lại theo đáp ứng điều trị.

#### Thường gặp

Toàn thân: ngủ gà, mệt mỏi.

Nội tiết: rối loạn kinh nguyệt, tiết nhiều sữa.

Tiêu hóa: khô miệng.

TKTW: phản ứng phụ ngoại tháp, hội chứng Parkinson do thuốc, bồn chồn, bất an, tăng trương lực cơ, run, mất vận động, giảm chức năng vận động và loạn động muộn sau điều trị kéo dài.

#### Ít gặp

Toàn thân: tăng hoặc giảm thể trọng.

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: hạ huyết áp thể đứng.

Tiêu hóa: táo bón dai dẳng.

Gan: vàng da.

TKTW: co giật, loạn trương lực cơ cấp, rối loạn ngôn ngữ, giảm trí nhớ.

Tiết niệu: rối loạn tiểu tiện.

Mắt: khó điều tiết.

#### Hiếm gặp

Toàn thân: nhức đầu.

Máu: mất bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: nhịp nhanh.

Tiêu hóa: buồn nôn.