

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.

### Dược 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.

### Dược 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, mắt 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: mắt bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: nhịp nhanh.

Tiêu hóa: buồn nôn.

TKTW: hội chứng an thần kinh ác tính.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

**Hội chứng an thần kinh ác tính:** các triệu chứng như tăng trương lực cơ, sốt, thờ nhanh hoặc khó, cơn động kinh, tim đập nhanh, vã nhiều mồ hôi, mất điều khiển bàng quang, da xanh tái bất thường, mệt mỏi ốm yếu. Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ như:

Ngừng thuốc ngay. Nếu sốt cao dùng thuốc hạ sốt (aspirin, paracetamol). Nếu mất nước: bù nước và các chất điện giải. Nếu có rối loạn tuần hoàn thì theo dõi huyết áp và nhịp tim. Dùng natri nitroprusiat có thể làm giãn mạch, gây thoát nhiệt qua da ở những người bị tăng trương lực cơ nhẹ. Thiếu oxygen: thở oxygen, cần thiết có thể đặt nội khí quản và hỗ trợ hô hấp. Tăng trương lực cơ: Dùng dantrolen natri (100 - 300 mg/ngày, chia làm nhiều liều, hoặc tiêm tĩnh mạch 1,25 - 1,5 mg/kg thể trọng) để giãn cơ hoặc dùng amantadin (100 mg, 2 lần/ngày), hoặc bromocriptin (5 mg, 3 lần/ngày) để lập lại cân bằng dopamin và acetylcholin ở thụ thể.

Nếu phải dùng tiếp các thuốc an thần kinh vì loạn thần nặng, phải để ít nhất 5 ngày không dùng thuốc an thần kinh trước khi dùng lại, sau đó dùng thuốc an thần kinh hoạt lực thấp, hoặc thuốc an thần kinh nhóm khác không gây hội chứng an thần kinh ác tính.

**Hội chứng Parkinson do thuốc:** giảm liều fluphenazin nếu triệu chứng mức độ nhẹ. Trong trường hợp triệu chứng Parkinson nặng, có thể dùng thuốc điều trị Parkinson hoặc benztropin; tuy nhiên chỉ nên dùng khi xuất hiện triệu chứng và không dùng quá 3 tháng. Theo dõi cẩn thận để tránh sốt cao khi dùng đồng thời fluphenazin và các thuốc điều trị Parkinson có tác dụng kháng cholin. Ở người cao tuổi, có thể dùng amantadin để hạn chế tác dụng kháng cholin. Levodopa không hiệu quả để điều trị hội chứng Parkinson do fluphenazin vì các thụ thể dopamin bị fluphenazin phong bế.

**Bồn chồn, bất an:** Có thể dùng các thuốc điều trị Parkinson, propranolol, nadolol hay diazepam.

**Trường hợp loạn trương lực cơ cấp:** Có thể giảm loạn trương lực tư thế, cấp tính hoặc cơn vận nhãn bằng benztropin 2 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch; diphenhydramin 50 mg tiêm bắp; hoặc diazepam 5 - 7,5 mg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, sau đó cho uống các thuốc chống rối loạn vận động trong 1 - 2 ngày để tránh loạn trương lực tái phát.

**Người bệnh bị loạn động muôn:** Cần phát hiện các triệu chứng như co vận lưỡi hoặc động tác khác không kiểm soát được của miệng, lưỡi, hàm, tay hoặc chân. Chưa có điều trị đặc hiệu; giảm liều hoặc ngừng thuốc khi phát hiện thấy dấu hiệu sớm nhất hoặc chuyển sang các thuốc an thần kinh thế hệ mới, liều thấp để tránh những ảnh hưởng không thể hồi phục.

### Liều lượng và cách dùng

Điều trị ban đầu với liều chia nhỏ đến khi xác định được liều điều trị. Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm bắp sâu. Thuốc tiêm fluphenazin hydroclorid có thể được dùng để xử trí cấp khi người bệnh kích động mạnh. Dạng decanoat được dùng trong điều trị duy trì cho người bệnh mạn tính, hoặc những người không thể dùng dạng uống hoặc không dung nạp được dạng thuốc uống.

#### Fluphenazin hydroclorid

Liều uống ban đầu: 2,5 - 10 mg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần; sau đó liều tăng dần tùy theo đáp ứng cho tới liều tối đa 20 mg/ngày. Một số trường hợp có thể cần dùng liều 40 mg. Sau đó liều được giảm dần tới liều duy trì thông thường 1 - 5 mg/ngày.

Liều tiêm bắp: khởi đầu 1,25 mg fluphenazin hydroclorid, liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Tổng liều thông thường trong ngày từ 2,5 - 10 mg chia ra làm nhiều lần để tiêm, cách nhau 6 - 8 giờ. Thông thường liều tiêm cần thiết bằng 1/3 - 1/2 liều uống. Liều tiêm vượt quá 10 mg/ngày phải được dùng thận trọng. Sau khi

đã kiểm soát được các triệu chứng ở người bệnh, nên thay liệu pháp tiêm bằng đường uống.

Người cao tuổi: Liều uống ban đầu: 1 - 2,5 mg/ngày.

Fluphenazin decanoat: tiêm bắp sâu.

Liều ban đầu 12,5 mg (6,25 mg ở bệnh nhân trên 60 tuổi).

Điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân. Liều cần thiết có thể dao động 12,5 - 100 mg và khoảng cách giữa 2 lần dùng từ 2 - 6 tuần. Nếu dùng liều duy trì trên 50 mg, nên tăng liều thận trọng mỗi 12,5 mg.

Công thức chính xác để chuyển đổi liều fluphenazin hydroclorid sang fluphenazin decanoat chưa được xác định. Tuy vậy, dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng bằng fluphenazin hydroclorid uống với liều 5 - 60 mg/ngày của nhiều trung tâm đã cho thấy 12,5 mg fluphenazin decanoat, 3 tuần/1 lần tương đương với 10 mg fluphenazin hydroclorid/ngày.

Lưu ý: Khi tiêm fluphenazin decanoat, cần dùng bơm và kim tiêm khô (kim tiêm tối thiểu cỡ số 21) do nước gây vẩn thuốc.

### Tương tác thuốc

Fluphenazin có thể làm tăng hấp thu corticoid, digoxin và các thuốc ức chế thần kinh - cơ.

Fluphenazin bị chuyển hóa ở gan bởi enzym CYP2D6 và cũng ức chế enzym này. Vì vậy, sử dụng fluphenazin với các thuốc khác là cơ chất của CYP2D6 hoặc chất ức chế enzym CYP2D6 (ví dụ: thuốc chống loạn nhịp, chống trầm cảm, chống loạn thần, chẹn beta giao cảm, ức chế protease, opioat) có thể làm tăng nồng độ trong máu hoặc kéo dài tác dụng của fluphenazin.

Phối hợp fluphenazin với các thuốc kéo dài khoảng QT (ví dụ: thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, III, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, terfenadin, lithi, quinin, pentamidin và sparfloxacin...) hoặc các thuốc gây mất cân bằng điện giải (hạ kali huyết) làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Dùng fluphenazin cùng các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng cường tác dụng kháng cholinergic.

Fluphenazin làm tăng ức chế hệ TKTW khi dùng đồng thời với rượu, thuốc gây mê, gây ngủ, an thần hoặc thuốc giảm đau mạnh.

Fluphenazin đối kháng tác dụng của adrenalin, các thuốc giống giao cảm khác và đảo ngược tác dụng hạ huyết áp của các chất chẹn giao cảm như guanethidin và clonidin.

Thuốc làm giảm tác dụng chống Parkinson của L-dopa, tác dụng của thuốc chống co giật, thuốc điều trị đái tháo đường và chuyển hóa của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Fluphenazin tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu và các thuốc chống trầm cảm.

### Tương kỵ

Không nên trộn siro fluphenazin hydroclorid với những đồ uống có cafein, acid tanic hoặc nước táo do có thể có tương kỵ vật lý.

### Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều fluphenazin chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Hội chứng ngoại tháp có thể đáp ứng với thuốc điều trị Parkinson như procyclindin hay benztropin. Trong trường hợp hạ huyết áp nghiêm trọng, cần điều trị sốc tuần hoàn như sử dụng các thuốc co mạch, truyền dịch. Chỉ nên sử dụng metaraminol hoặc noradrenalin do adrenalin tương tác với fluphenazin làm hạ huyết áp.

Cập nhật lần cuối: 2020.

## FLURAZEPAM

**Tên chung quốc tế:** Flurazepam.

**Mã ATC:** N05CD01.

**Loại thuốc:** Thuốc ngủ nhóm benzodiazepin.