

gan xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị.

Trong 4 tháng đầu điều trị flutamid, mỗi tháng phải xét nghiệm chức năng gan một lần; sau đó, định kỳ khoảng 3 tháng. Chức năng gan cũng phải xác định ngay, khi thấy có những biểu hiện độc gan đầu tiên, như ngứa, nước tiểu xẫm màu, vàng da, nhạy cảm đau hạ sườn phải, buồn nôn, nôn, đau bụng, chán ăn kéo dài hoặc triệu chứng cúm không có nguyên nhân. Nếu aminotransferase (transaminase) tăng gấp 2 - 3 lần giới hạn trên bình thường hoặc vàng da nặng, phải ngừng flutamid và theo dõi cho đến khi phục hồi. Flutamid được chuyển hóa một phần thành 4-nitro-3-fluoromethyl-anilin, gây ra độc tính kiểu anilin như methemoglobin huyết, thiếu máu tiêu huyết, vàng da ứ mật. Vì vậy, cần theo dõi định kỳ methemoglobin, đặc biệt là ở người bệnh có khiếm khuyết G6PD, bệnh hemoglobin M, người nghiện thuốc lá.

Nếu thấy vú to, phù mắt, tăng huyết áp, viêm phổi, nên ngừng thuốc. Nhiều khi giảm liều, bệnh cũng phục hồi được.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt, thường phối hợp với một chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) như goserelin, leuprolid. Thức ăn không ảnh hưởng đến tác dụng của flutamid. Do đó, không bắt buộc phải uống vào trước, trong hoặc sau bữa ăn. *Ung thư tuyến tiền liệt khu trú hoặc đã lan ra tới tử tinh (giai đoạn B2 và C):*

Flutamid liều 250 mg, ngày 3 lần và chất tương tự GnRH, nên bắt đầu dùng cùng một ngày, và điều trị 8 tuần trước khi chiếu tia xạ và tiếp tục trong khi chiếu tia xạ.

Ung thư tuyến tiền liệt đã di căn (giai đoạn D2):

Flutamid liều 250 mg, ngày 3 lần và chất tương tự GnRH, bắt đầu vào cùng một ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng.

Theo dõi định kỳ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh để đánh giá đáp ứng của việc điều trị. Nếu bệnh có dấu hiệu nặng lên và PSA tăng, thì nên ngừng tạm thời flutamid, nhưng vẫn điều trị bằng leuprorelin.

Sau khi cắt bỏ tuyến sinh dục (bằng điều trị thuốc tương tự GnRH hoặc cắt bỏ tinh hoàn) và dùng liệu pháp kháng androgen, mà bệnh vẫn tiến triển nặng lên, chứng tỏ khối u không phụ thuộc androgen. Trong trường hợp này có thể chuyển sang điều trị bằng hóa chất.

Tương tác thuốc

Flutamid làm tăng tác dụng (tăng thời gian prothrombin) của warfarin.

Rượu làm tăng tai biến đỏ bừng, nóng mặt khi điều trị với flutamid. Các thuốc có thể làm tăng tác dụng của flutamid: Các chất ức chế CYP1A2, CYP3A4, dasatinib.

Các thuốc có thể làm giảm tác dụng của flutamid: Các chất gây tăng enzym cảm ứng CYP1A2, CYP3A4, deferasirox.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chưa thấy triệu chứng quá liều hoặc đe dọa tính mạng khi dùng một liều duy nhất flutamid. Thử lâm sàng với liều 1 500 mg/ngày, liền trong 36 tuần, vẫn không thấy có tai biến nặng. Chỉ thấy vú to (ở đàn ông), thờ yếu và tăng AST.

Xử trí: Thuốc liên kết mạnh với protein và phân bố khá tốt vào các mô nên không thẩm tách máu được. Khi thấy ngộ độc, cần chú ý là thường dùng nhiều thuốc, nên phải phân tích xem ngộ độc do thuốc nào. Biện pháp xử trí chung là gây nôn, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

FLUTICASON PROPIONAT

Tên chung quốc tế: Fluticasone propionate.

Mã ATC: D07AC17, 01AD08, 03BA05 dạng đơn độc)
R01AD58, R03AK11, R03AK06 (dạng phối hợp).

Loại thuốc: Corticosteroid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc xịt mũi: 27,5 microgam hoặc 50 microgam fluticason propionat/lần xịt; dạng phối hợp: fluticason propionat 50 microgam và azelastin 137 microgam/lần xịt.

Thuốc dạng hít định liều: Dạng phun sương mỗi liều: 44 microgam, 110 microgam và 220 microgam fluticason propionat; thuốc bột: 50 microgam/liều, 100 microgam/liều, 250 microgam/liều; thuốc bột phối hợp fluticason - salmeterol xinafoat mỗi liều: 100 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 250 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 500 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat mỗi lần hít, 100 microgam fluticason furoat và 50 microgam vilanterol; 50 microgam fluticason propionat và 5 microgam formoterol fumarat, 125 microgam fluticason propionat và 5 microgam formoterol fumarat, 250 microgam fluticason propionat và 10 microgam formoterol fumarat.

Thuốc dùng ngoài: kem 0,05%; thuốc mỡ 0,005%.

Dược lực học

Fluticason propionat là một corticosteroid tổng hợp có nguyên tử fluor gắn vào khung steroid. Fluticason propionat có tính kích thích chọn lọc cao với receptor glucocorticoid nên chủ yếu có tác dụng của glucocorticoid, tác dụng không đáng kể đối với receptor của androgen, estrogen hoặc mineralocorticoid. Tác dụng điều trị của fluticason propionat chủ yếu là tác dụng tại chỗ, ít có tác dụng toàn thân mặc dù khi sử dụng đường hít thì tỷ lệ thuốc nuốt vào theo đường tiêu hóa cao hơn so với tỷ lệ thuốc đến được niêm mạc mũi hoặc niêm mạc phế quản.

Tác dụng của các corticosteroid dùng tại chỗ là sự phối hợp 3 tính chất quan trọng: Chống viêm, chống ngứa và tác dụng co mạch. Từ nghiên cứu *in vitro* cho thấy fluticason propionat có khả năng gắn với receptor glucocorticoid và khởi đầu biểu hiện gen cao gấp 3 - 14 lần so với dexamethason. Nửa đời sinh học của phức hợp fluticason propionat - receptor glucocorticoid là khoảng 10 giờ. Khả năng chống viêm của fluticason propionat khi sử dụng tại chỗ được xác định bằng thử nghiệm co mạch cao hơn 13 lần so với triamcinolon acetonid, 9 lần so với fluocinolon acetonid, 3 lần so với betamethason valerat, 2 lần so với betamethason dipropionat.

Cơ chế chống viêm của fluticason propionat chưa được biết đầy đủ, cơ chế chính cho thấy giảm số lượng một số tế bào đóng vai trò quan trọng trong quá trình viêm ở niêm mạc như bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa acid, TCD4, tế bào mast và bạch cầu ưa base; giảm giải phóng các hoạt chất trung gian và các enzym proteolytic gây viêm; giảm phản ứng với các dị nguyên.

Ngoài ra, fluticason propionat có tác dụng giống các corticosteroid giảm viêm bằng cách làm ổn định màng lysosom của bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào trong các vùng bị viêm, giảm sự bám dính của bạch cầu với nội mô mao mạch, giảm tính thấm thành mao mạch, giảm các thành phần bổ thể, đối kháng tác dụng của histamin và sự giải phóng kinin từ các cơ chất, giảm tăng sinh các nguyên bào sợi, giảm lắng đọng collagen và sau đó giảm tạo thành sẹo ở mô.

Các corticosteroid, đặc biệt là các corticosteroid có fluor có tác dụng chống phân bào ở nguyên bào sợi da và biểu bì.

Với các tác dụng giảm viêm mạnh khi dùng tại chỗ và ít tác dụng không mong muốn toàn thân nêu trên, fluticason propionat được sử

dạng dạng hít trong điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi quanh năm, viêm mũi không dị ứng, dự phòng cơn hen và kiểm soát bệnh hen phế quản, điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và dạng kem bôi da trong một số bệnh viêm da mạn tính.

Dược động học

Cho đến nay, rất ít dữ liệu về dược động học của fluticason propionat khi sử dụng đường hít.

Fluticason propionat khi dùng đường hít hấp thu kém qua đường hô hấp và đường tiêu hóa, thuốc nhanh chóng được chuyển hóa qua gan, dẫn đến sinh khả dụng toàn thân rất thấp, do đó làm giảm nguy cơ tác dụng phụ toàn thân.

Khi dùng fluticason propionat bôi trên da bình thường còn nguyên vẹn, chỉ một lượng nhỏ thuốc tới được chân bì và sau đó vào hệ tuần hoàn chung. Tuy nhiên, sự hấp thu tăng lên đáng kể khi da bị mất lớp keratin, bị viêm hoặc/và bị các bệnh khác ở biểu bì (như vẩy nến, eczema).

Tùy theo mức độ thâm, lượng thuốc bôi và tình trạng da ở chỗ bôi thuốc, thuốc được hấp thu nhiều hơn ở bìu, hõ nách, mi mắt, mặt và da đầu và được hấp thu ít hơn ở cẳng tay, đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay và gan bàn chân. Thậm chí sau khi rửa chỗ bôi thuốc, corticosteroid vẫn được hấp thu trong thời gian dài, có thể do thuốc được giữ lại ở lớp sừng.

Sinh khả dụng tương đối của thuốc sau khi phun mũi trung bình là dưới 2%. Nếu được hít theo đường miệng thì thuốc vào máu qua phổi và sinh khả dụng của thuốc là 18%.

Qua da, niêm mạc mũi và phổi, lượng thuốc được hấp thu sẽ phân bố vào cơ, gan, da, ruột và thận. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu vào hệ tuần hoàn sẽ được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất không hoạt tính. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không thay đổi và dưới dạng chất chuyển hóa qua thận, một lượng nhỏ chất chuyển hóa (dưới 5%) được đào thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Dự phòng và kiểm soát bệnh hen phế quản.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) (kết hợp với thuốc chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài).

Viêm mũi dị ứng quanh năm và viêm mũi dị ứng theo mùa. Viêm mũi không dị ứng. Polyp mũi.

Các bệnh về da, bao gồm:

Eczema: Eczema atopi (dị ứng di truyền), eczema tiết bã, eczema hình đĩa.

Viêm da, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh.

Vẩy nến (ngoại trừ dạng vẩy nến mảng lan rộng). Liken phẳng, lupus ban đỏ hình đĩa.

Bệnh khác: Fluticason propionat còn được dùng theo đường uống để điều trị viêm đại tràng loét, bệnh Crohn (tuy nhiên, cho đến nay chưa thấy dạng bào chế viên uống trên thị trường Việt Nam).

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với fluticason propionat.

Nhiễm nấm ở vùng bôi thuốc. Loét ở vùng bôi thuốc. Herpes, thủy đậu.

Không sử dụng thuốc bôi da cho trứng cá đỏ.

Không sử dụng thuốc với mục đích làm giãn phế quản trong cơn hen cấp cho người bệnh hen phế quản.

Thận trọng

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm cơn hen xuất hiện trở lại.

Mặc dù sử dụng fluticason propionat ít có nguy cơ tác dụng không mong muốn toàn thân, nhưng nguy cơ ức chế trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận có thể xảy ra khi sử dụng liều cao, kéo dài, do đó cần tránh sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo.

Sử dụng đồng thời dạng thuốc xịt mũi fluticason propionat với những corticosteroid dùng theo đường hít và/hoặc theo đường toàn

thân có thể làm tăng nguy cơ cường vỏ tuyến thượng thận và/hoặc ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Có thể gây suy tuyến thượng thận khi dùng lượng lớn thuốc và bôi da trên diện rộng, dài ngày hoặc băng kín.

Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng tế bào T hoặc những người bệnh đang điều trị bằng thuốc suy giảm miễn dịch khác.

Không dùng tra mắt vì có nguy cơ bị glôcôm gây ra bởi corticosteroid.

Nguy cơ trên mũi họng hoặc đường hô hấp: Những người sử dụng fluticason propionat vài tháng hoặc lâu hơn có thể bị nhiễm nấm *Candida* hoặc những tác dụng phụ của thuốc lên niêm mạc mũi (khi dùng thuốc phun mũi) hoặc nhiễm nấm *Candida* ở họng (khi dùng theo đường hít để điều trị hen). Khi nhiễm nấm phát triển, cần điều trị tại chỗ hoặc toàn thân cho người bệnh.

Có nguy cơ bị viêm mũi teo trong điều trị viêm mũi bằng fluticason propionat trong thời gian dài, vì vậy phải khám định kỳ mũi 6 - 12 tháng/lần với những bệnh nhân điều trị kéo dài.

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid theo đường hô hấp cho người nhiễm lao thể ẩn hoặc lao hoạt động ở đường hô hấp.

Vì glucocorticoid ức chế quá trình lành vết thương, những người vừa mới bị loét vách mũi, phẫu thuật mũi hoặc chấn thương mũi không nên sử dụng fluticason propionat cho đến khi lành vết thương.

Nguy cơ khi sử dụng thuốc trên da:

Khi dùng fluticason propionat trên mảng da rộng không nên băng kín vì tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân.

Những người bệnh bị vẩy nến cần được theo dõi cẩn thận vì bệnh có thể nặng lên hoặc tạo vẩy nến có mũ.

Dùng fluticason propionat trên các vết thương nhiễm khuẩn mà không cho thêm kháng sinh thích hợp có thể làm cho nhiễm khuẩn lan rộng.

Nguy cơ viêm teo da ở những bệnh nhân sử dụng fluticason propionat kéo dài.

Đối với trẻ em:

Trẻ em dễ bị suy giảm trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận và mắc hội chứng dạng Cushing hơn người lớn vì tỷ lệ diện tích da/cân nặng lớn hơn. Biểu hiện của suy tuyến vỏ thượng thận bao gồm chậm lớn, không tăng cân. Do vậy, khi dùng cho trẻ em phải hạn chế ở liều tối thiểu cần thiết đủ đạt hiệu quả điều trị.

Thời kỳ mang thai

Khi cần thiết dùng cho người mang thai có bệnh về da, nên dùng hạn chế với liều thấp nhất. Fluticason propionat còn được sử dụng cho người mang thai bị bệnh hen vì hen gây thiếu oxy dẫn đến nguy hiểm cho bào thai. Glucocorticoid với liều điều trị bình thường có nguy cơ thấp gây quái thai ở người. Liều cao corticosteroid dùng toàn thân có thể có nguy cơ thấp gây giảm sản thượng thận ở trẻ sơ sinh, nhưng có lẽ không có nguy cơ này khi dùng bất kỳ một dạng nào theo đường hít, đặc biệt khi dùng fluticason propionat.

Thời kỳ cho con bú

Không nên bôi thuốc lên vú mẹ trước khi cho trẻ bú.

Khi điều trị thuốc tại chỗ cho người mẹ cho con bú, thuốc không gây tác hại cho trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Fluticason propionat ít gây tác dụng phụ, nhưng như tất cả các corticosteroid dùng tại chỗ, thuốc có thể gây quá mẫn hoặc kích thích tại chỗ.

Thường gặp

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: chảy máu cam, nóng rát mũi, nước mũi có máu, viêm họng, kích thích mũi và ngứa mũi.

Khác: đau đầu.

Khi sử dụng thuốc theo đường hít để điều trị hen:

Đường hô hấp: nhiễm nấm *Candida* họng miệng, kích thích họng, viêm họng, giọng khàn, ngạt mũi, viêm xoang, chảy nước mũi, đau xoang mũi, tổn thương ở miệng giống nhiễm *Candida*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Khác: đau đầu.

Ít gặp

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: hắt hơi, chảy mũi, khô mũi, viêm xoang, viêm phế quản, loét mũi, tổn thương vách mũi.

Khác: chóng mặt, bệnh về mắt, vị khó chịu, buồn nôn, nôn, nổi mày đay.

Khi sử dụng thuốc trên da:

Da: teo da, vằn da, nhiễm khuẩn thứ phát, nốt sần, viêm da ở mắt, da nhạy cảm, ngứa, khô da, bong, kích ứng, viêm nang, mụn trứng cá, trứng cá đỏ, giảm sắc tố da.

Hiếm gặp

Khi phun thuốc mũi, hoặc hít thuốc:

Đường hô hấp: nhiễm nấm *Candida* ở mũi và/học họng, co thắt phế quản.

Khác: đục thủy tinh thể, glôcôm.

Khi bôi thuốc trên da:

Nội tiết: suy vỏ thượng thận.

Da: nổi ban, rậm lông, nhạy cảm.

Nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân và các phản ứng phụ tại chỗ nếu dùng thuốc thường xuyên, bôi trên diện rộng, hoặc dùng trong thời gian dài cũng như khi điều trị các vùng dễ bị hăm hoặc băng kín chỗ bôi thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hít thuốc, khi đường hô hấp tăng phản ứng, có thể gây kích ứng không đặc hiệu, vì vậy cần phải hít salbutamol hoặc terbutalin để thông thoáng đường thở trước khi hít glucocorticoid.

Khản tiếng do nhiễm nấm *Candida* ở họng miệng là tác dụng phụ thường gặp. Có thể giảm nguy cơ nhiễm nấm *Candida* bằng cách súc miệng và họng với nước sau mỗi lần hít thuốc và bằng cách dùng bông hít để giảm đọng thuốc ở khoang miệng. Cần quan tâm đặc biệt đối với những người bệnh chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng fluticason propionat đường hô hấp và cần theo dõi cẩn thận khả năng suy tuyến thượng thận cấp vì đã xảy ra từ vong do suy thượng thận ở người bị hen khi chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng corticosteroid theo đường hít ít có tác dụng toàn thân hơn.

Giống như với các thuốc khác điều trị hen dùng theo đường hít, có thể xảy ra co thắt phế quản có thờ khò khè tăng lên ngay lập tức sau khi dùng fluticason propionat. Nếu xảy ra co thắt phế quản sau khi dùng thuốc, phải điều trị ngay bằng thuốc giãn phế quản có tác dụng nhanh theo đường hít, ngừng fluticason propionat và thiết lập điều trị thay thế. Nếu có dấu hiệu suy trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc yếu mệt, nên ngừng thuốc hoặc giảm số lần dùng.

Ngừng thuốc nếu thấy có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc trong lúc điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Trước khi sử dụng thuốc: Đọc kỹ và làm theo đúng những hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm với mỗi sản phẩm thuốc.

Điều trị kiểm soát bệnh hen:

Thường dùng dạng bột hít hoặc dạng phun sương hít định liều để kiểm soát bệnh hen. Liều ban đầu tùy vào tình trạng bệnh hen nhẹ hay nặng, thường từ 100 microgam đến tối đa 500 microgam/lần,

2 lần/ngày, thay đổi liều tùy theo mức độ đáp ứng. Thuốc có thể dùng dưới dạng phun khí dung qua máy khí dung (cho những bệnh nhân hen nặng mạn tính).

Trẻ 4 - 16 tuổi: liều ban đầu 50 - 100 microgam, 2 lần hàng ngày, khi cần có thể điều chỉnh liều dùng của thuốc tăng đến 200 microgam/lần, 2 lần mỗi ngày. Có thể sử dụng dạng khí dung qua máy khí dung trong điều trị đợt hen cấp với liều 1 mg 2 lần mỗi ngày.

Trẻ em dưới 4 tuổi: Không nên sử dụng.

Điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:

Thường dùng dạng phối hợp fluticason propionat phối hợp với thuốc chủ vận beta 2 tác dụng kéo dài, liều thường dùng fluticason propionat dạng phun sương hít định liều 500 microgam mỗi lần, 2 lần mỗi ngày.

Điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm:

Người lớn: Liều ban đầu khuyến cáo là 200 microgam/ngày (100 microgam cho mỗi bên mũi) dùng một lần hàng ngày hoặc có thể tăng liều (liều mỗi lần như trên) dùng 2 lần mỗi ngày (dùng lúc 8 giờ sáng và 8 giờ tối), sau một số ít ngày đầu dùng thuốc có thể giảm liều và duy trì ở liều 50 microgam mỗi bên mũi, dùng một lần/ngày.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 200 microgam.

Trẻ em 4 - 12 tuổi: Liều ban đầu là 50 microgam/mỗi bên mũi/ngày (100 microgam/ngày), nếu đáp ứng không đủ hoặc bệnh nặng có thể dùng liều 200 microgam/ngày chia làm 2 lần, sau đó giảm xuống 100 microgam/ngày.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 200 microgam.

Điều trị các bệnh về da bằng các thuốc bôi da:

Eczema: Bôi lên vùng da bị bệnh một lớp mỏng kem 0,05% hoặc thuốc mỡ 0,005%, 1 - 2 lần mỗi ngày, tùy theo tình trạng nặng hay nhẹ, trong 4 tuần. Nếu tình trạng bệnh ổn định, bôi tuần 2 lần trong 16 tuần.

Các bệnh viêm da mạn tính khác cũng có thể dùng dạng thuốc bôi da. Cần tuân thủ đúng nguyên tắc sử dụng corticosteroid trên da.

Khi cần băng kín, phải rửa sạch vùng da cần bôi thuốc, bôi thuốc rồi băng bằng loại băng thích hợp, có thể dùng miếng gạc nóng, ẩm. Không nên băng khi bôi thuốc cho trẻ em hoặc bôi trên mặt.

Thuốc dạng kem đặc biệt thích hợp với bề mặt ẩm hoặc ri nước và các nếp gấp của cơ thể. Thuốc mỡ thích hợp cho loại da khô, vết thương có vảy.

Điều trị polyp mũi: Nhỏ 200 microgam vào mỗi lỗ mũi, ngày 1 - 2 lần trong ít nhất 4 - 6 tuần.

Điều trị viêm đại tràng loét, bệnh Crohn: Uống 5 mg/lần, 4 lần mỗi ngày, một số trường hợp có thể dùng liều cao hơn (nếu có dạng viên uống).

Tương tác thuốc

Fluticason propionat được chuyển hóa ở gan bởi CYP3A4, khi sử dụng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng tới các enzym cytochrom P450 ở gan sẽ làm rối loạn chuyển hóa fluticason. Do đó cần lưu ý khi sử dụng fluticason propionat đồng thời với các thuốc có khả năng ức chế CYP3A4.

Ritonavir: Sẽ làm tăng nồng độ (C_{max} và AUC) của fluticason propionat trong huyết tương. Hội chứng Cushing và suy tuyến thượng thận có thể xảy ra, do đó cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này.

Ketoconazol: Có thể ức chế chuyển hóa fluticason propionat do ức chế hệ enzym CYP3A4, do đó làm tăng nồng độ fluticason trong huyết tương dẫn tới ức chế trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận. Khi sử dụng đồng thời nhiều dạng fluticason (ví dụ dạng xịt mũi phối hợp với dạng hít định liều hoặc corticosteroid đường toàn thân) có thể dẫn tới cường cortison và/hoặc ức chế trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều mạn tính của thuốc có thể dẫn đến những biểu hiện của cường vô tuyến thượng thận, ức chế chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như mệt mỏi, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ và khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn và nôn, sốt, tăng glucose huyết, tăng huyết áp và mất nước.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, ngừng dùng fluticason propionat. Có thể cần phải giảm dần liều điều trị trước khi ngừng hẳn.

Cập nhật lần cuối: 2016.

FLUVASTATIN

Tên chung quốc tế: Fluvastatin.

Mã ATC: C10AA04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc điều chỉnh rối loạn lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 20 mg, 40 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 80 mg.

Dược lực học

Fluvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase tại gan, là enzym xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Sự ức chế sinh tổng hợp cholesterol làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào gan nên kích thích tổng hợp các thụ thể LDL và do đó tăng thu nhận các phần tử LDL. Kết quả cuối cùng của cơ chế này là sự giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương.

Fluvastatin làm giảm cholesterol toàn phần (total-C), LDL-C, apo-B và triglycerid (TG), làm tăng HDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết và rối loạn lipid huyết hỗn hợp. Đáp ứng điều trị được xác lập trong vòng 2 tuần, đáp ứng tối đa đạt được trong vòng 4 tuần từ lúc bắt đầu điều trị và duy trì trong suốt thời gian điều trị kéo dài.

Dược động học

Hấp thu: Fluvastatin được hấp thu nhanh và hoàn toàn (98%). Đối với dạng giải phóng kéo dài, tốc độ hấp thu fluvastatin chậm hơn gần 60% trong khi thời gian tồn lưu trung bình của fluvastatin tăng lên khoảng 4 giờ khi so sánh với dạng giải phóng nhanh. Thuốc hấp thu chậm hơn khi uống sau khi ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố biểu kiến (V_z/f) là 330 lít. Trên 98% lượng thuốc lưu thông gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Fluvastatin được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thành phần chính lưu thông trong máu là fluvastatin và chất chuyển hóa acid N-desisopropyl-propionic không có hoạt tính dược lý.

Fluvastatin chuyển hóa qua nhiều con đường khác ngoài con đường qua cytochrom P450 (CYP450) và do đó tương đối không nhạy cảm với sự ức chế CYP450.

Có nhiều đường chuyển hóa khác qua CYP450 đối với sự biến đổi sinh học fluvastatin và do đó sự chuyển hóa fluvastatin tương đối không nhạy cảm đối với sự ức chế CYP450.

Thải trừ: Khoảng 6% thuốc được bài tiết qua nước tiểu và 93% qua phân. Độ thanh thải trong huyết tương của fluvastatin là $1,8 \pm 0,8$ lít/phút, nửa đời thải trừ là $2,3 \pm 0,9$ giờ.

Tuổi và giới tính: Nồng độ fluvastatin không thay đổi do tuổi hoặc giới tính.

Suy gan: Thuốc có khả năng tích lũy ở bệnh nhân suy gan.

Chỉ định

Rối loạn lipid huyết: Điều trị tăng cholesterol huyết tiên phát hoặc rối loạn lipid huyết hỗn hợp ở người lớn, được xem là liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn, khi chế độ ăn và điều trị không dùng thuốc đáp ứng không đầy đủ.

Dự phòng tim mạch: Điều trị dự phòng thứ phát các biến cố nặng ở tim trên người lớn có bệnh mạch vành sau khi can thiệp mạch vành qua da.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với fluvastatin.

Bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc transaminase trong huyết thanh tăng cao liên tục không giải thích được.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Thận trọng

Chức năng gan: Các trường hợp suy gan gây tử vong và không gây tử vong đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường với một số thuốc statin bao gồm cả fluvastatin. Cũng như các thuốc làm hạ lipid khác, các xét nghiệm về enzym gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị, trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm và 12 tuần sau khi khởi đầu điều trị hoặc khi tăng liều và sau đó theo dõi định kỳ trên tất cả bệnh nhân. Nếu enzym aspartat aminotransferase (AST) hoặc alanin aminotransferase (ALT) tăng quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và dai dẳng thì phải ngừng điều trị. Cần thận trọng khi dùng fluvastatin cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc uống nhiều rượu.

Cơ xương: Bệnh cơ do fluvastatin hiếm khi được báo cáo, trong khi viêm cơ và tiêu cơ vân được báo cáo trong những trường hợp rất hiếm. Ở bệnh nhân bị đau cơ lan tỏa không giải thích được, cơ dễ đau hoặc yếu cơ, và/hoặc tăng rõ các trị số creatin kinase (CK), phải xem xét bệnh cơ, viêm cơ hoặc tiêu cơ vân. Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần ULN, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Bệnh phổi kẽ: Đã có báo cáo về những trường hợp bị bệnh phổi kẽ, đặc biệt là sau khi sử dụng kéo dài. Biểu hiện của bệnh gồm khó thở, không có đờm và dấu hiệu chung (mệt mỏi, giảm cân, sốt). Ngừng thuốc nếu nghi ngờ bệnh phổi kẽ.

Đái tháo đường: Statin có thể gây tăng đường máu và ở một số bệnh nhân có thể làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường trong tương lai.

Tăng cholesterol huyết đồng hợp tử có tính gia đình: Chưa có dữ liệu về việc dùng fluvastatin ở những bệnh nhân có chứng bệnh hiếm gặp là tăng cholesterol huyết đồng hợp tử có tính gia đình.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng fluvastatin khi mang thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng biện pháp ngừa thai có hiệu quả. Nếu một bệnh nhân có thai trong khi đang dùng fluvastatin thì phải ngừng điều trị.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase làm giảm sự tổng hợp cholesterol và có thể làm giảm các hoạt chất sinh học khác dẫn xuất từ cholesterol, chúng có thể gây tổn thương cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai.