

FOMEPIZOL**Tên chung quốc tế:** Fomepizole**Mã ATC:** V03AB34.**Loại thuốc:** Thuốc giải độc.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch tiêm: 1 g/ml (1,5 ml).

Dược lực học

Fomepizol ức chế cạnh tranh alcohol dehydrogenase, một loại enzym xúc tác chuyển hóa ethanol, ethylen glycol và methanol thành các chất chuyển hóa gây độc. Ethylen glycol được chuyển hóa thành glycoaldehyd, sau đó bị oxy hóa thành glycolat, glyoxylat và oxalat. Glycolat và oxalat là nguyên nhân gây ra nhiễm toan chuyển hóa và tổn thương thận. Methanol được chuyển hóa thành formaldehyd, sau đó bị oxy hóa thành acid formic. Acid formic là nguyên nhân gây ra nhiễm toan chuyển hóa và rối loạn thị giác. Ethylen glycol và methanol không được chuyển hóa, do đó người bệnh tránh được tình trạng nhiễm độc thật sự do các chất chuyển hóa gây ra, đồng thời các chất mẹ có thể được loại bỏ ra khỏi cơ thể bằng biện pháp lọc máu hoặc đào thải qua thận.

Dược động học

Sau khi uống, fomepizol được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa nhưng thường được dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1,5 - 2 giờ. Sau đó phân bố nhanh vào dịch cơ thể, tỷ lệ gắn với protein huyết tương không đáng kể, thể tích phân bố V_d là 0,6 - 1,2 lít/kg. Thuốc được chuyển hóa qua gan thành 4-carboxypyrazol (80 - 85%), 4-hydroxymethylpyrazol, liên hợp N-glucuronid, nếu dùng nhiều liều sẽ nhanh chóng xảy ra hiện tượng cảm ứng enzym qua hệ enzym CYP450 dẫn đến tăng tốc độ thải trừ sau 30 - 40 giờ. Thuốc đào thải qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa và 1 - 3,5% là chưa chuyển hóa. Nửa đời thải trừ thay đổi theo liều.

Chỉ định

Điều trị ngộ độc methanol hoặc ethylen glycol đơn độc hoặc kết hợp với chạy thận nhân tạo.

Lưu ý: Fomepizol là thuốc giải độc trong trường hợp xác định hoặc nghi ngờ ngộ độc ethylen glycol hoặc methanol. Nếu không có sẵn fomepizol hoặc bệnh nhân không dung nạp thì có thể thay thế bằng ethanol.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fomepizol hoặc pyrazol khác.

Thận trọng

Fomepizol không nên dùng khi chưa pha loãng hoặc bằng cách tiêm bolus. Tiêm bolus fomepizol 25 mg/ml có thể gây kích ứng và xơ cứng tĩnh mạch. Bệnh nhân cần được theo dõi các phản ứng dị ứng dù nhẹ (phát ban nhẹ, tăng bạch cầu ái toan).

Ngoài việc giải độc bằng fomepizol, bệnh nhân ngộ độc ethylen glycol hoặc methanol cần được điều trị nhiễm toan chuyển hóa, suy thận (ethylen glycol), suy hô hấp, tổn thương thị giác (methanol), và hạ calci huyết. Người bệnh nên được đánh giá và bù dịch nếu cần và truyền natri bicarbonat. Các biện pháp khác là bổ sung kali, calci, đảm bảo hô hấp. Chạy thận nhân tạo khi nồng độ methanol hoặc ethylen glycol trong máu cao, bệnh nhân vô niệu, nhiễm toan chuyển hóa nặng hoặc tăng urê huyết. Theo dõi điều trị thường xuyên bằng xét nghiệm khí máu, pH, điện giải, BUN, creatinin, và phân tích nước tiểu. Bệnh nhân ngộ độc ethylen glycol nên được theo dõi nồng độ ethylen glycol trong máu và nước tiểu, sự xuất hiện của tinh thể oxalat niệu. Tương tự, bệnh nhân ngộ độc methanol nên được theo dõi nồng độ methanol huyết thanh. Một số thăm dò và xét nghiệm khác có thể thực hiện như điện tâm đồ, chụp

cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não, điện não đồ, enzym gan và bạch cầu, đặc biệt bạch cầu ái toan.

Người suy gan: Sử dụng thận trọng vì thuốc được chuyển hóa qua gan.

Người suy thận: Sử dụng thận trọng vì thuốc và các chất chuyển hóa được đào thải qua thận. Nên cân nhắc chạy thận nhân tạo trên bệnh nhân suy thận, đặc biệt có nhiễm toan chuyển hóa (pH < 7,25 - 7,3), hoặc nồng độ ethylen glycol hoặc methanol ≥ 50 mg/dl.

Trẻ em và người già: Chưa đủ bằng chứng về mức độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

Thời kỳ mang thai

Fomepizol chưa có các nghiên cứu trên động vật sinh sản, vì vậy chưa rõ thuốc có gây hại cho thai nhi hay phụ nữ có thai hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Vì vậy chỉ sử dụng fomepizol cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có bằng chứng cho thấy fomepizol bài xuất qua sữa mẹ. Tuy nhiên cần thận trọng khi dùng fomepizol cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

TKTW: đau đầu (14%).

Tiêu hóa: buồn nôn (11%).

Thường gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm, bốc hỏa, hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch, sốt, nhịp tim nhanh.

TKTW: chóng mặt (6%), buồn ngủ (6%), vị kim loại trong miệng (6%), lo âu, thay đổi mùi vị, kích động, co giật, rối loạn ngôn ngữ, chóng mặt.

Da: phát ban.

Tiêu hóa: mùi vị khó chịu ($\leq 6\%$), đau bụng, giảm ngon miệng, ỉa chảy, ợ nóng, nấc, nôn.

Tiết niệu: vô niệu.

Huyết học: thiếu máu, đông máu rải rác nội mạch (DIC), tăng bạch cầu ái toan, viêm hạch bạch huyết.

Tại chỗ: phản ứng tại chỗ tiêm, viêm đau tại chỗ tiêm.

Thần kinh cơ xương: đau lưng.

Mắt: rung giật nhãn cầu, nhìn mờ, rối loạn thị giác.

Hô hấp: viêm họng hạt.

Khác: sốt, suy đa tạng.

Ít gặp

Phản ứng quá mẫn (dị ứng nhẹ, tăng bạch cầu ái toan).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với các phản ứng bất lợi nhẹ, chỉ cần ngừng sử dụng thuốc. Nếu quá mẫn nặng hoặc dị ứng nặng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (hỗ trợ hô hấp, dùng vận mạch, kháng histamin, corticoid...).

Các xét nghiệm có thể tiến hành để theo dõi đáp ứng của người bệnh với fomepizol bao gồm: nồng độ ethylen glycol hoặc methanol huyết thanh/nước tiểu, áp lực thẩm thấu máu/nước tiểu, chức năng gan/thận, điện giải đồ, khí máu động mạch, khoảng trống anion.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Fomepizol phải được dùng ngay lập tức cho bệnh nhân nếu nghi ngờ ngộ độc ethylen glycol hoặc methanol.

Đường dùng: Truyền tĩnh mạch chậm trên 30 phút dung dịch fomepizol sau khi pha loãng với ít nhất 100 ml dung dịch vô khuẩn natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5%.

Liều lượng

Người lớn: Liều nạp là 15 mg/kg, tiếp theo là liều duy trì 10 mg/kg cứ 12 giờ một lần, dùng 4 liều, sau đó 15 mg/kg mỗi 12 giờ cho đến khi nồng độ ethylen glycol hoặc methanol giảm xuống dưới 20 mg/dl và bệnh nhân không có triệu chứng với pH máu động

mạch bình thường.

Lưu ý: Đối với trường hợp nhiễm độc nặng cần kết hợp lọc máu thẩm tách cấp cứu.

Trẻ em và người già: Chưa có dữ liệu liều dùng fomepizol trên các đối tượng này.

Trên bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Tần suất dùng thuốc nên tăng lên mỗi 4 giờ trong khi lọc máu.

Lúc bắt đầu lọc máu: Nếu thời gian bắt đầu lọc dưới 6 giờ sau khi dùng fomepizol liều cuối thì không cần thêm liều. Nếu từ 6 giờ trở lên thì thêm liều tiếp theo.

Trong quá trình lọc máu: Dùng liều duy trì mỗi 4 giờ.

Lúc kết thúc lọc máu: Nếu liều cuối fomepizol và lúc kết thúc lọc máu dưới 1 giờ thì không cần thêm liều. Nếu từ 1 - 3 giờ thì thêm 1/2 liều kế tiếp. Nếu trên 3 giờ thì thêm 1 liều kế tiếp fomepizol.

Liều duy trì sau khi lọc máu: Liều fomepizol tiếp theo sau liều cuối cùng 12 giờ.

Tương tác thuốc

Liều uống fomepizol (10 - 20 mg/kg), thông qua ức chế alcohol dehydrogenase, làm giảm đáng kể tốc độ thải trừ ethanol (khoảng 40%). Ethanol làm giảm tốc độ thải trừ fomepizol (khoảng 50%) theo cơ chế tương tự.

Tương tác có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời fomepizol và các thuốc cảm ứng hoặc ức chế cytochrom P450 (ví dụ: phenytoin, carbamazepin, cimetidin, ketoconazol), tuy nhiên chưa có bằng chứng cụ thể.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, chóng mặt và mất thăng bằng được ghi nhận ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng fomepizol liều 50 và 100 mg/kg, tức gấp 3 - 6 lần liều khuyến cáo (nồng độ thuốc trong huyết tương từ 290 - 520 micromol/lít, tức 23,8 - 42,6 mg/lít. Tác động này chỉ tồn tại trong thời gian ngắn ở hầu hết các đối tượng và chỉ có 1 người kéo dài đến 30 giờ.

Xử trí: Có thể điều trị quá liều fomepizol bằng lọc máu thẩm tách.

Cập nhật lần cuối: 2020.

FONDAPARINUX NATRI

Tên chung quốc tế: Fondaparinux sodium.

Mã ATC: B01AX05.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu, ức chế yếu tố Xa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 2,5 mg/0,5 ml; 5 mg/0,4 ml; 7,5 mg/0,6 ml; 10 mg/0,8 ml.

Dược lực học

Fondaparinux là một pentasaccharid có khả năng gắn và làm biến đổi cấu dạng của antithrombin III, giúp nó có thể gắn và bất hoạt yếu tố Xa, một protein chủ chốt trong hệ thống đông máu.

Dược động học

Sau khi tiêm dưới da, fondaparinux natri hấp thu nhanh và hoàn toàn, sinh khả dụng đạt 100%. Trong huyết tương, nó tồn tại chủ yếu dưới dạng gắn với antithrombin III. Đào thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian thải trừ khoảng 17 - 21 giờ, tồn lưu lâu hơn ở bệnh nhân suy thận, người cao tuổi và những người có cân nặng dưới 50 kg.

Chỉ định

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật thay thế khớp háng, vỡ xương chậu hoặc thay khớp gối.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch gây thuyên tắc sau phẫu thuật ở

bệnh nhân có nguy cơ biến chứng huyết khối tắc mạch.

Dự phòng huyết khối tắc mạch ở bệnh nhân nặng nội trú có nguy cơ huyết khối.

Phối hợp với warfarin trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi cấp khi mới nhập viện.

Điều trị viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hỗ trợ điều trị huyết khối ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên.

Thay thế heparin hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp trong nhồi máu cơ tim cấp không có ST chênh lên.

Dự phòng tạo huyết khối ở vị trí tổn thương động mạch hoặc ống dẫn mạch vành hoặc cathete ở bệnh nhân can thiệp mạch vành dưới da.

Điều trị giảm tiêu cầu do heparin (HIT) và hội chứng huyết khối và giảm tiêu cầu do heparin (HITTS).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Xuất huyết cấp tính, viêm nội tâm mạc do vi khuẩn.

Suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút).

Người nhẹ cân (< 50 kg) phẫu thuật thay khớp háng, khớp gối hoặc phẫu thuật bụng (vì tăng nguy cơ xuất huyết nặng).

Thận trọng

Fondaparinux cần sử dụng thận trọng ở những người có tiền sử giảm tiêu cầu do heparin và không nên dùng cho bệnh nhân có giảm tiêu cầu do heparin kèm theo kháng thể kháng kết tập tiêu cầu dương tính *in vitro*, khi đang dùng fondaparinux.

Đặc biệt thận trọng khi dùng cho người có cân nặng dưới 50 kg.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù nghiên cứu *in vitro* ghi nhận fondaparinux không qua hàng rào nhau thai nhưng 1 nghiên cứu nhỏ ở phụ nữ mang thai cho thấy những người dùng fondaparinux có tăng hoạt tính kháng yếu tố Xa ở máu cuống rốn, chứng tỏ một lượng nhỏ fondaparinux đã qua hàng rào nhau thai. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Fondaparinux phân bố trong sữa ở thí nghiệm trên chuột. Cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Thiếu máu, xuất huyết, ban da.

Ít gặp

Đau ngực, khó thở, khó chịu ở dạ dày ruột, suy gan, phù, ban, giảm tiêu cầu, tăng tiêu cầu.

Hiếm gặp

Lo lắng, lú lẫn, ho, chóng mặt, đỏ bừng mặt, đau đầu, tăng bilirubin huyết, giảm kali huyết, giảm huyết áp, phản ứng tại chỗ tiêm.

Rung nhĩ, sốt, loạn nhịp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra xuất huyết, cần ngưng thuốc và có các biện pháp điều trị thích hợp. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho fondaparinux, mặc dù andexanet alfa đang được nghiên cứu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Không được tiêm bắp. Thông thường tiêm dưới da. Thuốc cũng được tiêm trực tiếp tĩnh mạch lúc bắt đầu trong điều trị nhồi máu cơ tim có ST chênh lên. Trong lúc dùng thuốc, bệnh nhân nên ngồi hoặc nằm. Nên tiêm vào mô mỡ và thay đổi vị trí tiêm mỗi ngày. Fondaparinux tiêm không nên trộn cùng với các thuốc tiêm truyền khác.