

2 - 3 ngày tăng 1 lần, dựa trên đáp ứng của người bệnh, cho đến khi đạt liều điều trị hiệu quả, thông thường là 900 - 3 600 mg/ngày, chia 3 lần; liều tối đa 4 800 mg/ngày.

Nên chia đều tổng liều hàng ngày cho 3 lần dùng thuốc và khoảng cách tối đa dùng thuốc không nên quá 12 giờ.

Đối với người bệnh suy giảm chức năng thận và đang thăm phân máu phải giảm liều; liều thích hợp cần hiệu chỉnh theo  $Cl_{cr}$ , được khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
50 - 79	600 - 1 800 mg/ngày, chia 3 lần
30 - 49	300 - 900 mg/ngày, chia 3 lần
15 - 29	300 - 600 mg/ngày, chia 3 lần, uống cách nhật
< 15	300 mg/ngày, chia 3 lần, uống cách nhật
Thăm phân máu	200 - 300 mg*

\* Liều nạp là 300 - 400 mg cho người bệnh lần đầu dùng gabapentin, sau đó 200 - 300 mg sau mỗi 4 giờ thăm phân máu. Trong những ngày không thăm phân, không dùng gabapentin.

**Trẻ em:** Điều trị hỗ trợ động kinh cục bộ kèm hoặc không kèm cơn co giật toàn thể.

Trẻ em 6 - 11 tuổi:

Ngày đầu tiên: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) × 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) × 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) × 3 lần/ngày.

Liều thông thường: 25 - 35 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Liều tối đa: 70 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Trẻ em 12 - 17 tuổi:

Ngày đầu tiên: 300 mg × 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 300 mg × 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 300 mg × 3 lần/ngày.

Hoặc

Ngày đầu tiên: 300 mg × 3 lần/ngày. Các ngày tiếp theo tăng 300 mg, chia thành 3 lần, mỗi 2 - 3 ngày, chỉnh liều theo đáp ứng.

Liều thông thường là 0,9 - 3,6 g mỗi ngày, chia thành 3 lần (tối đa 1,6 g × 3 lần/ngày). Ở một số trẻ không dung nạp liều hàng ngày có thể giãn cách thời gian tăng liều (đến 1 tuần/lần)

**Trẻ em:** Điều trị đơn độc động kinh cục bộ kèm hoặc không kèm cơn co giật toàn thể:

Trẻ 12 - 17 tuổi:

Ngày đầu tiên: 300 mg × 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 300 mg × 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 300 mg × 3 lần/ngày.

Hoặc

Ngày đầu tiên: 300 mg × 3 lần/ngày. Các ngày tiếp theo tăng 300 mg, chia thành 3 lần, mỗi 2 - 3 ngày, chỉnh liều theo đáp ứng.

Liều thông thường là 0,9 - 3,6 g mỗi ngày, chia thành 3 lần (tối đa 1,6 g × 3 lần/ngày). Ở một số trẻ không dung nạp liều hàng ngày có thể giãn cách thời gian tăng liều (đến 1 tuần/lần).

Ghi chú:

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em dưới 6 tuổi.

Không khuyến cáo sử dụng mức liều > 50 mg/kg/ngày cho trẻ em < 12 tuổi.

Một số trẻ không dung nạp được phần tăng thêm hàng ngày, kéo dài khoảng thời gian tăng thêm (tới hàng tuần) có thể thích hợp hơn.

Chưa có đánh giá về việc sử dụng gabapentin cho trẻ em dưới 12 tuổi bị suy thận.

**Điều trị đau thần kinh:**

Người lớn:

Ngày thứ nhất: 300 mg × 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 300 mg/lần × 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 300 mg/lần × 3 lần/ngày.

Hoặc

Ngày đầu: 300 mg/lần × 3 lần.

Sau đó liều có thể tăng thêm từng bước 300 mg (chia 3 lần) cách 2 - 3 ngày tăng 1 lần, dựa trên đáp ứng của người bệnh, cho đến khi đạt liều điều trị hiệu quả, liều tối đa 3,6 g/ngày.

**Điều trị hội chứng chân không yên (RLS)**

Người lớn:

Sử dụng viên giải phóng kéo dài gabapentin enacarbil: 600 mg, 1 lần/ngày, uống cùng thức ăn vào lúc 5 giờ chiều. Nếu quên uống một liều vào đúng giờ, liều tiếp theo phải uống đúng giờ.

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận dùng viên giải phóng kéo dài gabapentin enacarbil

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
30 - 59	Khởi đầu 300 mg, 1 lần/ngày, sau tăng lên đến 600 mg, 1 lần/ngày nếu cần
15 - 29	300 mg, 1 lần/ngày
< 15 và không lọc máu	300 mg, dùng cách ngày
< 15 có lọc máu	Không khuyến cáo sử dụng

### Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời, gabapentin không làm thay đổi dược động học của các thuốc chống động kinh thường dùng như carbamazepin, phenytoin, acid valproic, phenobarbital, diazepam.

Thuốc kháng acid chứa nhôm và magesi làm giảm sinh khả dụng của gabapentin khoảng 20% do ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Phải dùng gabapentin sau thuốc kháng acid ít nhất 2 giờ.

Morphin có thể làm giảm độ thanh thải của gabapentin vì vậy khi cho người bệnh sử dụng cả 2 loại thuốc trên cần kiểm soát các triệu chứng ức chế TKTW và điều chỉnh liều.

Cimetidin có thể làm giảm độ thanh thải ở thận của gabapentin.

### Quá liều và xử trí

Quá liều gabapentin có thể gây nhìn một thành hai, nói líu riu, u ám, hôn mê và tiêu chảy. Hầu hết các trường hợp quá liều đều hồi phục sau khi sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ. Có thể loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thăm phân máu.

**Cập nhật lần cuối:** 2020.

## GALANTAMIN

**Tên chung quốc tế:** Galantamine.

**Mã ATC:** N06DA04.

**Loại thuốc:** Điều trị sa sút trí tuệ, ức chế acetylcholinesterase.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 4 mg, 8 mg, 12 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 8 mg, 16 mg, 24 mg.

Dung dịch uống: 4 mg/ml.

Thường dùng dạng galantamin hydrobromid, liều lượng được tính theo galantamin.

5,1 g galantamin hydrobromid tương đương với 4 mg galantamin.

### Được lực học

Sự thiếu hụt acetylcholin ở vỏ não, nhân trám và hải mã được coi là



một trong những đặc điểm sinh lý bệnh sớm của bệnh Alzheimer, gây sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức. Galantamin là chất ức chế cạnh tranh và có hồi phục enzym acetylcholinesterase, do đó ức chế thủy phân acetylcholin, làm tăng nồng độ acetylcholin tại synap cholinergic nên làm giảm diễn biến của bệnh, cải thiện chức năng nhận thức. Ngoài ra, thuốc còn làm tăng hoạt tính của acetylcholin trên thụ thể nicotinic. Tác dụng của galantamin có thể giảm khi quá trình bệnh tiến triển và chỉ còn ít nơron tiết acetylcholin còn hoạt động.

#### **Dược động học**

**Hấp thu:** Galantamin hấp thu nhanh và hoàn toàn. Sinh khả dụng của thuốc khi dùng qua đường uống khoảng  $88,5 \pm 5,4\%$ . Nồng độ đỉnh đạt được sau uống 1 giờ với viên nén và dung dịch uống, 4,5 - 5 giờ với viên nang giải phóng kéo dài. Giá trị  $C_{max}$  của viên nang giải phóng kéo dài thấp hơn viên nén 24%. Thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu, giảm  $C_{max}$  khoảng 25% nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (AUC) của viên nén và dung dịch uống. Với viên giải phóng kéo dài, thức ăn làm tăng  $C_{max}$  12% và  $T_{max}$  30 phút, tuy nhiên những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

**Phân bố:** Galantamin liên kết với protein huyết tương thấp, khoảng 18%.  $V_d$  trung bình khoảng 175 lít.

**Chuyển hóa:** Galantamin chuyển hóa ở gan, chủ yếu qua CYP2D6 tạo O-desmethyl-galantamin và qua CYP3A4 tạo galantamin-N-oxyl. Hoạt tính của các chất chuyển hóa này ít có ý nghĩa lâm sàng.

**Thải trừ:** 75% liều galantamin thải trừ thông qua chuyển hóa, 18 - 22% liều đào thải qua nước tiểu ở dạng không biến đổi trong 24 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 7 - 8 giờ.

#### **Chỉ định**

Chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến trung bình trong bệnh Alzheimer.

#### **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng ( $Cl_{cr} < 9$  ml/phút).

Người bệnh suy giảm cả chức năng gan và thận.

#### **Thận trọng**

Người bệnh cần được chẩn đoán Alzheimer theo các hướng dẫn hiện hành bởi các bác sĩ có kinh nghiệm. Nên có bác sĩ giám sát điều trị, chỉ nên bắt đầu nếu có sẵn người chăm sóc.

Người bệnh cần thông báo cho bác sĩ điều trị các dấu hiệu phản ứng nghiêm trọng trên da, do thuốc có thể gây hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính.

Thuốc gây giảm cân, cần theo dõi cân nặng người bệnh trong suốt quá trình điều trị.

Cũng như các thuốc kích thích hệ cholinergic khác, cần sử dụng thận trọng galantamin trên các đối tượng sau:

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh có các bệnh tim mạch như người bệnh sau nhồi máu cơ tim, rung nhĩ lần đầu được chẩn đoán, block tim cấp độ 2 hoặc hơn, đau thắt ngực không ổn định, suy tim sung huyết đặc biệt người bệnh suy tim nhóm III - IV (theo phân loại NYHA) do galantamin tăng nguy cơ ADR trên tim mạch. Thận trọng khi sử dụng thuốc cho người bệnh có hội chứng suy nút xoang, các rối loạn dẫn truyền tim trên thất khác, người bệnh sử dụng các thuốc làm giảm nhịp tim như digoxin, các thuốc chẹn beta, người bệnh có rối loạn điện giải chưa được điều trị như tăng kali huyết, hạ kali huyết do thuốc gây chậm nhịp tim, block nhĩ - thất.

Thuốc làm tăng tiết dịch vị, cần sử dụng thận trọng trên các đối tượng có các yếu tố nguy cơ tăng loét dạ dày như người có tiền sử loét dạ dày, đang dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Không khuyến cáo dùng thuốc trên người bệnh có tắc nghẽn dạ dày - ruột hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật dạ dày - ruột.

Thuốc có khả năng làm tăng nguy cơ co giật, động kinh thứ phát do kích thích hệ cholinergic. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh Parkinson do trong một số trường hợp, kích thích hệ cholinergic có thể làm nặng thêm các triệu chứng của bệnh Parkinson. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên người bệnh có bệnh mạch não do thuốc có thể gây ADR trên mạch não mặc dù ít gặp.

Thuốc gây tác động trên hệ cholinergic nên phải thận trọng đối với người có tiền sử hen nặng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc đang có nhiễm trùng phổi (như viêm phổi).

Khuyến cáo không dùng thuốc trên người bệnh có tắc nghẽn đường dẫn tiêu hoặc đang hồi phục sau phẫu thuật bàng quang.

Cần thận trọng khi dùng succinylcholin trong gây mê ở người đang dùng galantamin vì thuốc này có thể làm tăng tác dụng của thuốc gây giãn cơ.

#### **Thời kỳ mang thai**

Chưa có nghiên cứu trên phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy galantamin gây độc tính trên sinh sản. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Chưa xác định được galantamin có qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, không chỉ định dùng thuốc đối với phụ nữ thời kỳ cho con bú hoặc khi dùng galantamin không nên cho con bú.

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Rất thường gặp*

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

*Thường gặp*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn.

TKTW: trầm cảm, ảo giác, ngất, chóng mặt, run, đau đầu, buồn ngủ, ngủ lịm.

Tim mạch: nhịp tim chậm, tăng huyết áp.

Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, khó chịu ở bụng.

Cơ xương và mô liên kết: co cứng cơ.

Toàn thân và tại vị trí đưa thuốc: mệt mỏi, suy nhược, khó chịu.

Khác: giảm cân.

*Ít gặp*

Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: mất nước.

TKTW: ảo thị, ảo thanh, dị cảm, loạn vị giác, ngủ nhiều, co giật.

Mắt: rối loạn tầm nhìn.

Tai: ù tai.

Tim mạch: ngoại tâm thu thất, block nhĩ thất cấp độ 1, nhịp chậm xoang, hồi hộp, tụt huyết áp, bốc hỏa.

Tiêu hóa: nôn khan.

Da và mô dưới da: tăng tiết mồ hôi.

Cơ xương và mô liên kết: yếu cơ.

Khác: tăng enzym gan.

*Hiếm gặp*

Tim mạch: block nhĩ - thất hoàn toàn.

Gan: viêm gan.

Da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hồng ban đa dạng.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các ADR trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, chán ăn, sụt cân) thường gặp nhất và tăng theo liều dùng. Để giảm bớt các ADR này, nên dùng galantamin vào bữa ăn, dùng thuốc chống nôn, uống đủ nước.

Thuốc có thể gây các phản ứng nghiêm trọng trên da (hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính). Người bệnh cần thông báo cho bác sĩ điều trị các dấu hiệu phản ứng trên da, ngừng điều trị ngay khi phát hiện các dấu hiệu



phát ban đầu tiên trên da.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Viên nén và dung dịch uống: Uống ngày 2 lần vào bữa sáng và tối.  
Viên nang giải phóng kéo dài: Uống 1 lần/ngày vào bữa sáng.

#### Liều dùng

##### Người lớn

**Viên nén và dung dịch uống:** Liều khởi đầu: 4 mg/lần, ngày 2 lần trong 4 tuần, nếu dung nạp, tăng liều lên 8 mg/lần, ngày 2 lần, duy trì trong ít nhất 4 tuần. Sau đó tùy theo đáp ứng và sự dung nạp thuốc của người bệnh mà tăng liều lên 12 mg/lần, ngày 2 lần. Liều duy trì 8 - 12 mg/lần, ngày 2 lần.

**Viên nang giải phóng kéo dài:** Liều khởi đầu 8 mg, ngày 1 lần trong 4 tuần, nếu dung nạp tăng liều lên 16 mg, ngày 1 lần trong ít nhất 4 tuần. Sau đó tùy theo đáp ứng và sự dung nạp thuốc của người bệnh mà tăng liều lên 24 mg, ngày 1 lần. Liều duy trì 16 - 24 mg, ngày 1 lần.

Nếu quá trình điều trị bị gián đoạn từ 3 ngày trở lên thì cần bắt đầu điều trị lại với mức liều thấp nhất rồi tăng dần đến mức liều hiện tại.

**Chuyển từ viên nén hoặc dung dịch uống sang viên giải phóng kéo dài:** Người bệnh nên uống liều cuối cùng viên nén hoặc dung dịch uống vào buổi tối và bắt đầu liều giải phóng kéo dài vào sáng hôm sau, với tổng liều trong ngày như nhau.

**Chuyển từ các thuốc ức chế cholinesterase khác sang galantamin:** Trên người bệnh kém dung nạp với donepezil hoặc rivastigmin, đợi đến khi ADR hết hoàn toàn hoặc đợi 7 ngày để loại bỏ hoàn toàn thuốc cũ trước khi bắt đầu điều trị với galantamin. Với người bệnh dung nạp tốt với donepezil hoặc rivastigmin có thể bắt đầu điều trị với galantamin vào ngày ngay sau khi ngừng điều trị với các liệu pháp trước.

**Người bệnh suy thận:** Không cần hiệu chỉnh liều trên người bệnh suy thận nhẹ. Trên người bệnh suy thận trung bình ( $Cl_{cr}$ : 9 - 59 ml/phút) liều tối đa 16 mg/ngày. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên người bệnh suy thận nặng ( $Cl_{cr}$  < 9 ml/phút).

**Người bệnh suy gan:** Không cần hiệu chỉnh liều trên người bệnh suy gan nhẹ. Trên người bệnh suy gan trung bình (điểm child - Pugh loại B) liều tối đa 16 mg/ngày. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên người bệnh suy gan nặng (điểm child - Pugh loại C).

**Trẻ em:** Không nên dùng cho trẻ em vì chưa xác định được liều an toàn có hiệu quả.

### Tương tác thuốc

#### Tương tác dược lực học

Thuốc kích thích hệ cholinergic khác như ambenonium, donepezil, neostigmin, pyridostigmin, rivastigmin hoặc pilocarpin dùng toàn thân: Tránh phối hợp đồng thời với galantamin do cùng cơ chế tác dụng.

Các thuốc kháng cholinergic: Galantamin đối kháng tác dụng của các thuốc kháng cholinergic. Ngừng đột ngột các thuốc kháng cholinergic như atropin có thể làm tăng tác dụng của galantamin.

Các thuốc làm chậm nhịp tim như digoxin và các chất ức chế beta, thuốc chẹn kênh calci và amiodaron: Có khả năng xảy ra tương tác dược lực với galantamin.

Các thuốc gây xoắn đỉnh: Thận trọng khi phối hợp với galantamin. Galantamin hiệp đồng tác dụng với các thuốc giãn cơ kiểu succinylcholin dùng trong phẫu thuật đặc biệt trong các trường hợp thiếu hụt pseudocholinesterase.

#### Tương tác dược động học

Các thuốc ức chế mạnh CYP2D6 như paroxetin làm tăng sinh khả dụng của galantamin 40%, thuốc ức chế CYP3A4 (erythromycin, ketoconazol) làm tăng sinh khả dụng của galantamin lần lượt 30 và 12%.

Khởi đầu điều trị với các thuốc ức chế mạnh CYP2D6 như quinidin, paroxetin hoặc fluoxetin hoặc các thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazol hoặc ritonavir có thể tăng nguy cơ ADR trên hệ cholinergic.

Amitriptylin, fluoxetin, fluvoxamin và quinidin làm giảm thanh thải galantamin.

### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Biểu hiện quá liều galantamin tương tự như biểu hiện quá liều các thuốc kích thích cholinergic khác. Thuốc tác động trên TKTW, hệ phó giao cảm và thần kinh - cơ với các triệu chứng như: Buồn nôn, nôn, co thắt đường tiêu hóa, tăng tiết nước bọt, chảy nước mắt, tiểu tiện, đại tiện, tiết mồ hôi, chậm nhịp tim, tụt huyết áp, trụy mạch và co giật. Ngoài ra, thuốc gây yếu cơ hoặc co cứng cơ cục bộ. Tăng yếu cơ cùng với tăng tiết dịch khí quản và co thắt phế quản có thể dẫn đến tắc nghẽn đường thông khí, nguy hiểm đến tính mạng. Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh, chậm trên thất và mất ý thức tạm thời đã được ghi nhận trong các báo cáo hậu marketing trên một trường hợp quá liều galantamin (tổng liều 32 mg/ngày).

**Xử trí:** Giải độc đặc hiệu bằng thuốc kháng cholinergic như dùng atropin tiêm tĩnh mạch bắt đầu từ 0,5 - 1,0 mg, cho đến khi có đáp ứng. Đồng thời sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ ngộ độc chung.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## GANCICLOVIR

**Tên chung quốc tế:** Ganciclovir.

**Mã ATC:** J05AB06 (dạng dùng toàn thân), S01AD09 (dạng thuốc nhỏ mắt).

**Loại thuốc:** Thuốc kháng virus.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Bột pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: 500 mg.

Gel nhỏ mắt: 0,15% (kl/kl).

### Dược lực học

#### Cơ chế tác dụng

Ganciclovir là một dẫn chất của 2'-deoxyguanosin, có tác dụng ức chế quá trình sao chép của *Cytomegalovirus* (CMV). Trong tế bào, đầu tiên, ganciclovir được phosphoryl hóa bởi protein kinase tạo ganciclovir monophosphat. Do quá trình này được xúc tác bởi enzym của virus nên quá trình phosphoryl hóa ganciclovir xảy ra chọn lọc trong các tế bào nhiễm CMV. Sau đó, quá trình phosphoryl hóa được thực hiện thông qua các enzym kinase của tế bào để tạo thành ganciclovir triphosphat. Chất này ức chế enzym ADN polymerase thông qua cơ chế đối kháng cạnh tranh với deoxyguanosin, từ đó ức chế quá trình sao chép của virus. So với aciclovir, nồng độ dạng triphosphat của ganciclovir cao hơn khoảng 10 lần và thải trừ chậm hơn ra khỏi tế bào.

#### Phổ tác dụng

Các chủng virus nhạy cảm bao gồm: CMV, virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), virus *Herpes* trên người các typ 6, 7, 8 (HHV-6, HHV-7 và HHV-8), virus *Epstein-Barr* (EBV), virus *Varicella-zoster* (VZV) và virus viêm gan B. Tuy nhiên mới chỉ có tác dụng trên CMV của thuốc được đánh giá thông qua các nghiên cứu lâm sàng.

#### Kháng thuốc

Đã ghi nhận hiện tượng đề kháng của CMV với ganciclovir khi sử dụng thuốc dài ngày. Các dữ liệu trên lâm sàng chưa đủ để đánh giá đầy đủ các cơ chế phát sinh đề kháng. Một số bằng chứng cho thấy