

viêm phổi, nhất là ở bệnh nhân có thể tích bị chiếu xạ lớn). Có thể kết hợp gemcitabin liều thấp với chiếu xạ liều thấp (gemcitabin: 600 mg/m², 4 lần; cisplatin: 80 mg/m², 2 lần; chiếu xạ 66Gy) trong chu kỳ 6 tuần với độc tính có thể dự đoán được.

Xạ trị không đồng thời hoặc cách nhau > 7 ngày: Không thấy có tăng độc tính nếu gemcitabin được dùng trước chiếu xạ trên 7 ngày, ngoài tái phát phản ứng do chiếu xạ.

Tương kỵ

Gemcitabin hydroclorid tương kỵ vật lý với aciclovir natri, amphotericin B, cefoperazon natri, cefotaxim natri, furosemid, ganciclovir natri, imipenem có cilastatin natri, irinotecan, methotrexat natri, methylprednisolon natri succinat, mezlocilin natri, mitomycin, piperacilin natri, piperacilin có tazobactam, prochlorperazin edisilat.

Không pha thuốc bằng các dung môi khác ngoài natri clorid 0,9%. Không trộn thuốc với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là ức chế tủy, loạn cảm, viêm niêm mạc, loét da, nổi mẩn, các triệu chứng nặng của ADR. Không có thuốc đặc trị ngộ độc gemcitabin. Điều trị quá liều là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu sớm thì có thể dùng thuốc chống nôn và thuốc chống ja chảy để giảm nhẹ triệu chứng.

Theo dõi cân bằng nước - điện giải ở bệnh nhân bị mất nước, nôn hoặc ỉa chảy nặng.

Với tủy xương bị ức chế: Dùng các yếu tố kích thích tạo bạch cầu (filgrastim 5 microgam/kg/ngày, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút.

Cập nhật lần cuối: 2018.

GEMFIBROZIL

Tên chung quốc tế: Gemfibrozil.

Mã ATC: C10AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 300 mg.

Viên nén: 600 mg.

Dược lực học

Gemfibrozil là một chất tương tự acid fibric không có halogen và là thuốc chống tăng lipid huyết. Gemfibrozil làm giảm nồng độ lipoprotein giàu triglycerid, như VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp), tăng nhẹ nồng độ HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) và có tác dụng khác nhau trên LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp). Tác dụng trên nồng độ VLDL có thể chủ yếu do tăng hoạt tính của lipoprotein lipase, đặc biệt trong cơ, dẫn đến tăng thủy phân lượng triglycerid trong VLDL và tăng dị hóa VLDL. Gemfibrozil làm giảm thu nhận acid béo và ức chế tạo VLDL ở gan. Gemfibrozil còn làm thay đổi thành phần của VLDL do làm giảm sản sinh ở gan apoC-III là chất ức chế hoạt tính của lipoprotein lipase và cũng làm giảm tổng hợp triglycerid trong VLDL ở gan.

Cùng với tác dụng trên lipid huyết, gemfibrozil còn có tác dụng giảm kết tập tiểu cầu, nên làm giảm nguy cơ về bệnh tim mạch.

Tác dụng lâm sàng của gemfibrozil hoặc của bất cứ thuốc thuộc dẫn xuất acid fibric nào khác trên nồng độ lipoprotein phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của lipoprotein tùy theo tăng hoặc không tăng lipoprotein huyết. Người tăng lipid máu đồng hợp tử apoE2/apoE2 đáp ứng tốt nhất với liệu pháp gemfibrozil.

Liệu pháp gemfibrozil ở người tăng triglycerid thường gây giảm nồng

độ triglycerid trên 30% và tăng nồng độ HDL cholesterol từ 6 - 10% trong một số thử nghiệm lâm sàng. Gemfibrozil có tác dụng tốt ở người tăng triglycerid huyết nặng và có hội chứng vi thể đường chấp huyết. Trong khi liệu pháp đầu tiên là phải loại trừ chất béo khỏi chế độ ăn với mức tối đa có thể được, thì gemfibrozil giúp vừa làm tăng hoạt tính của lipoprotein lipase vừa làm giảm tổng hợp triglycerid ở gan. Ở người bệnh này, liệu pháp duy trì với gemfibrozil có thể giữ nồng độ triglycerid dưới 600 - 800 mg/dl tức 6,8 - 9 mmol/lit để dự phòng biến chứng viêm tụy và u vàng phát ban.

Dược động học

Gemfibrozil được hấp thu nhanh và nhiều (sinh khả dụng: 98 ± 1%), đạt cao nhất khi uống trước bữa ăn 30 phút. Thuốc đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong vòng 1 - 2 giờ. Hơn 97% gemfibrozil gắn với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ là 1,5 giờ. Thuốc phân bố rộng và nồng độ trong gan, thận và ruột cao hơn nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 0,14 ± 0,03 lít/kg. Thuốc qua được hàng rào nhau thai ở khi. Gemfibrozil bài tiết chủ yếu dưới dạng chất liên hợp glucuronid; 60 - 90% liều uống bài tiết qua nước tiểu và 6% qua phân. Sự bài tiết gemfibrozil ở người suy thận tuy có giảm, nhưng giảm ít hơn so với những fibrat khác. Độ thanh thải: 1,7 ± 0,4 ml/phút/kg.

Chỉ định

Gemfibrozil được phối hợp với chế độ ăn kiêng và thay đổi lối sống phù hợp để điều trị rối loạn lipid huyết trong các trường hợp sau:

Tăng triglycerid huyết nặng có kèm theo giảm HDL cholesterol hoặc không;

Rối loạn lipid huyết thể hỗn hợp khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin;

Tăng cholesterol huyết nguyên phát khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.

Gemfibrozil được dùng để ngăn ngừa bệnh tim mạch ở bệnh nhân nam giới có tăng cholesterol không phải HDL-cholesterol khi bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.

Chống chỉ định

Rối loạn chức năng thận hoặc gan nặng, bệnh đường mật, xơ gan mật tiên phát, bệnh sỏi mật. Quá mẫn với gemfibrozil. Nhạy cảm ánh sáng với các thuốc fibrat. Không dùng thuốc cùng với repaglinid, simvastatin, dasabuvir.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị: Làm các xét nghiệm để biết chắc nồng độ lipid thực sự không bình thường, cần kiểm tra chức năng tạo máu, chức năng gan. Trước khi tiến hành điều trị với gemfibrozil, phải cố gắng kiểm soát lipid huyết thanh bằng chế độ ăn thích hợp, luyện tập, giảm cân ở người béo phì, và kiểm soát những bệnh khác như đái tháo đường và thiếu năng tuyến giáp đang góp phần gây những bất thường về lipid.

Trong khi điều trị: Định kỳ xét nghiệm lipid huyết thanh và ngừng thuốc nếu tác dụng trên lipid không thỏa đáng sau 3 tháng điều trị. Khi ngừng gemfibrozil, cần có chế độ ăn kiêng gây giảm lipid huyết thanh thích hợp và theo dõi lipid huyết thanh cho tới khi người bệnh ổn định, vì nồng độ triglycerid và cholesterol huyết thanh có thể tăng trở lại mức ban đầu.

Tránh dùng phối hợp với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Các xét nghiệm giám sát chức năng gan như ALAT, ASAT, Alkaline phosphatase, CK và bilirubin cần được theo dõi định kỳ và cần ngừng gemfibrozil nếu có bất thường.

Ngừng thuốc nếu nghi ngờ xuất hiện sỏi mật.

Thận trọng khi dùng kèm với thuốc chống đông, có thể phải giảm liều thuốc chống đông.

Thận trọng khi dùng kèm các statin do tăng ADR trên cơ như viêm

cơ nặng và tiêu cơ vân. Cần giám sát enzym CPK ở bệnh nhân trên 70 tuổi, nghiện rượu, suy giáp, suy giảm chức năng thận, hoặc bệnh nhân có tiền sử bán thân hoặc gia đình bị các rối loạn về cơ.

Thời kỳ mang thai

Gemfibrozil qua nhau thai. Chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng dùng gemfibrozil cho phụ nữ mang thai; không nên dùng gemfibrozil trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích không vượt trội so với nguy cơ cho mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không biết gemfibrozil có phân bố vào trong sữa người hay không. Vì gemfibrozil có khả năng gây những ADR nghiêm trọng trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ, nên tránh không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của gemfibrozil nói chung ít gặp và nhẹ, tuy nhiên, vì có những điểm giống nhau về hóa học, dược lý và lâm sàng với clofibrat, nên gemfibrozil có thể có cùng ADR như clofibrat. Những ADR thường gặp của gemfibrozil ở đường tiêu hóa đôi khi khá nặng đến mức phải ngừng thuốc.

Thường gặp

Tiêu hóa: khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, táo bón, đầy hơi. Gan: sỏi mật.

TKTW: mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Da: eczema, ban da.

Ít gặp

Tim mạch: rung nhĩ.

Hiếm gặp

TKTW: tăng cảm, chóng mặt, ngủ lơ mơ, buồn ngủ, trầm cảm, xuất huyết não.

Tiêu hóa: viêm túi mật, viêm ruột thừa cấp tính, viêm tụy cấp, vàng da ứ mật, viêm gan, sỏi mật, bất thường chức năng gan.

Sinh dục: suy giảm chức năng tinh dục, rối loạn cương dương.

Thần kinh, cơ và xương: dị cảm, tiêu cơ vân, viêm cơ, yếu cơ, đau tay chân, chậm phát triển xương.

Mắt: nhìn mờ, đục thủy tinh thể.

Hô hấp: phù thanh quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những ADR nặng về tiêu hóa có thể cần phải ngừng dùng gemfibrozil. Khi người bệnh đang dùng gemfibrozil than phiền về đau cơ, sờ ấn đau, hoặc yếu cơ, cần phải đánh giá nhanh chóng về viêm cơ; qua xác định nồng độ creatin kinase. Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán có viêm cơ, phải ngừng dùng gemfibrozil.

Phải làm những xét nghiệm chẩn đoán thích hợp nếu xuất hiện những dấu hiệu nghi là có liên quan với hệ gan mật. Thăm dò chức năng gan và làm công thức máu 3 - 6 tháng sau khi bắt đầu liệu pháp gemfibrozil rồi sau đó làm xét nghiệm hàng năm. Phải ngừng dùng gemfibrozil và không tiếp tục dùng lại nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng đều đặn hoặc tăng quá mức, hoặc có những bất thường đáng kể; những kết quả xét nghiệm bất thường nói chung hồi phục được. Nếu thấy có sỏi mật, phải ngừng dùng gemfibrozil.

Liều lượng và cách dùng

Gemfibrozil được dùng uống. Liều thường dùng cho người lớn là 600 mg/lần, ngày 2 lần, uống 30 phút trước các bữa ăn sáng và chiều. Phải ngừng thuốc sau 3 tháng nếu nồng độ lipoprotein huyết thanh không tốt lên đáng kể.

Trên bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (tốc độ lọc cầu thận từ 30 - 80 ml/phút/1,73m²) nên bắt đầu bằng liều 900 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Dasabuvir: Chống chỉ định phối hợp với gemfibrozil.

Repaglinid: Người đang dùng gemfibrozil không được bắt đầu

dùng repaglinid và ngược lại, vì sự phối hợp có thể làm tăng và kéo dài tác dụng hạ glucose huyết của repaglinid. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

Thuốc chống đông, dẫn xuất coumarin hoặc indandion: Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông của những thuốc này; cần phải hiệu chỉnh liều thuốc chống đông dựa trên xét nghiệm thời gian prothrombin thường xuyên.

Acid chenodesoxycholic hoặc acid ursodesoxycholic: Tác dụng có thể giảm khi dùng đồng thời những thuốc này với gemfibrozil, là chất có xu hướng làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (như lovastatin): Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân; tăng đáng kể nồng độ creatin kinase và myoglobin niệu dẫn đến suy thận cấp; có thể phát hiện sớm là 3 tuần và muộn là vào tháng sau khi bắt đầu liệu pháp phối hợp; theo dõi creatin kinase không dự phòng được bệnh cơ nặng hoặc thương tổn thận. Simvastatin chống chỉ định kết hợp với gemfibrozil.

Rosiglitazol: Thận trọng khi phối hợp.

Bexaroten: Không nên dùng đồng thời gemfibrozil với bexaroten. Một kết quả phân tích ở bệnh nhân ung thư hạch tế bào T ở da cho thấy khi dùng cùng gemfibrozil đã làm tăng đáng kể nồng độ bexaroten trong huyết tương.

Chất gắn với acid mật: Sinh khả dụng của gemfibrozil có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc dạng hạt nhựa như colestipol. Nên dùng các sản phẩm cách nhau ít nhất 2 giờ.

Colchicin: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng khi dùng đồng thời colchicin và gemfibrozil. Nguy cơ này có thể tăng ở người già và bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận. Cần theo dõi lâm sàng và sinh học, đặc biệt khi bắt đầu điều trị kết hợp.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, tăng enzym CPK, đau xương khớp.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp quá liều gemfibrozil cấp tính, phải làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Cập nhật lần cuối: 2018.

GEMIFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Gemifloxacin.

Mã ATC: J01MA15.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh, nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc được dùng dưới dạng gemifloxacin mesylat. Hàm lượng và liều dùng tính theo gemifloxacin.

Viên nén bao phim: 320 mg.

Dược lực học

Gemifloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolon, dẫn xuất từ naphthyridin. Gemifloxacin có fluor tại vị trí C6 tương tự như các fluoroquinolon khác. Tuy nhiên, khác với một số fluoroquinolon, gemifloxacin chứa nhân naphthyridin. Vòng pyrolidin tại vị trí C7 và 8-methoxyamino trên nhân naphthyridin của gemifloxacin giúp gia tăng hoạt tính *in vitro* của kháng sinh này đối với vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, tuy nhiên hoạt tính đối với *Pseudomonas aeruginosa* bị giảm xuống.

Gemifloxacin có hoạt tính *in vitro* và trên lâm sàng đối với các chủng *Streptococcus pneumoniae* (kể cả chủng đa kháng thuốc),