

liều duy nhất vào ngay trước hoặc trong bữa ăn sáng. Đối với bệnh nhân suy nhược, suy dinh dưỡng, người già và những bệnh nhân có nguy cơ hạ đường huyết, liều khởi đầu của glimepirid là 1 mg/ngày.

**Bệnh nhân chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác:** Khi chuyển từ các thuốc sulfonylurê khác sang glimepirid, không cần quá trình chuyển đổi trung gian. Các thuốc có nửa đời thải trừ dài khi chuyển sang glimepirid có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết vì vậy cần giám sát cẩn thận đường huyết 1 - 2 tuần đầu sau khi chuyển đổi. Liều khởi đầu là 1 - 2 mg/ngày. Ngay cả khi bệnh nhân đang sử dụng liều tối đa của các sulfonylurê khác trước đó thì liều của glimepirid cũng không được vượt quá 2 mg.

**Liều duy trì:** Liều duy trì của glimepirid từ 1 - 4 mg/ngày. Liều 1 mg/ngày có thể tăng lên 2 mg/ngày nếu đường huyết không được kiểm soát sau 1 - 2 tuần điều trị. Liều tiếp theo được điều chỉnh dựa trên đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân nhưng không được tăng vượt quá 2 mg/ngày trong khoảng thời gian 1 - 2 tuần. Thận trọng khi tăng liều của glimepirid ở bệnh nhân suy nhược, suy dinh dưỡng và bệnh nhân cao tuổi, hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thận. Liều tối đa của glimepirid là 8 mg/ngày.

**Sử dụng kết hợp glimepirid và metformin:** Sử dụng kết hợp glimepirid và metformin khi bệnh nhân không còn đáp ứng với các thuốc đái tháo đường đường uống khác, mặc dù đã sử dụng các thuốc đái tháo đường đường uống đơn trị liệu, ăn kiêng và tập thể dục thích hợp. Liều của thuốc sẽ được điều chỉnh để đạt được liều thấp nhất có hiệu quả cho mỗi thuốc.

**Kết hợp glimepirid và insulin:** Liệu pháp kết hợp glimepirid và insulin được áp dụng khi bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc chống đái tháo đường đường uống. Điều trị kết hợp được xem xét khi đường huyết lúc đói > 150 mg/dl mặc dù đã đơn trị liệu với thuốc đái tháo đường đường uống, có chế độ tập thể dục và ăn kiêng thích hợp. Khuyến cáo liều ban đầu của glimepirid là 8 mg/ngày, cùng với bữa ăn sáng với liều insulin khởi đầu thấp. Liều của insulin có thể được điều chỉnh tăng sau mỗi tuần tới khi đường huyết được kiểm soát, cần giám sát chặt chẽ nồng độ đường huyết. Khi đường huyết được kiểm soát, bệnh nhân nên giám sát đường huyết mỗi ngày. Có thể cần điều chỉnh định kỳ liều insulin thông qua giám sát đường huyết lúc đói và/hoặc nồng độ HbA1c.

**Bệnh nhân suy giảm chức năng thận và gan:** Glimepirid chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận, cần thận trọng khi tăng liều glimepirid ở bệnh nhân này để tránh hạ đường huyết. Liều ban đầu là 1 mg/ngày, có thể hiệu chỉnh tăng liều dựa trên nồng độ đường huyết lúc đói. Bệnh nhân có  $Cl_{cr} < 22$  ml/phút không cần hiệu chỉnh liều. Bệnh nhân nhỏ tuổi giảm chức năng thận, cần giám sát chức năng thận và liều nên được lựa chọn cẩn thận. Bệnh nhân với tổn thương chức năng thận nên giám sát cẩn thận nồng độ đường huyết trong quá trình điều trị.

Không có nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tổn thương chức năng gan; tuy nhiên liều ban đầu và liều duy trì nên điều chỉnh thận trọng để tránh hạ đường huyết.

#### Tương tác thuốc

Dùng đồng thời glimepirid với các thuốc khác có thể dẫn đến tăng hoặc giảm tác dụng của glimepirid. Vì vậy, khi dùng thêm một thuốc khác, cần có ý kiến của thầy thuốc. Glimepirid được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P450 (CYP2C9). Chuyển hóa của nó sẽ bị biến đổi trong trường hợp phối hợp với các chất cảm ứng CYP2C9 (ví dụ, rifampirin) hoặc với các chất ức chế (ví dụ, fluconazol).

Không có chống chỉ định dùng phối hợp.

Các tương tác sau đây cần lưu ý:

**Glimepirid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của:** rượu, các thuốc hạ đường huyết khác, porfimer.

**Glimepirid có thể bị tăng nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với:** thuốc chẹn beta, cloramphenicol, cimetidin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các chất ức chế mạnh và vừa, dẫn chất acid fibric, fluconazol, các chất chủ vận GLP-1, thảo dược hạ đường huyết, pegvisomant, quinolon, ranitidin, salicylic, dẫn chất sulfonamid, voriconazol.

**Glimepirid có thể bị giảm nồng độ/tác dụng khi dùng đồng thời với:** corticoid đường xịt qua miệng và đường toàn thân, các chất cảm ứng CYP2C9 mạnh, luteinizing, peginterferon alpha 2b, quinolon, rifampicin, somatropin, lợi tiểu thiazid.

Dùng đồng thời với rượu có thể gây hạ đường huyết, thận trọng khi dùng với crom, tòi, các cây thuộc chi Gymnema (do có thể làm hạ đường huyết).

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Quá liều dẫn đến hiện tượng hạ glucose huyết (< 60 mg/dl tương đương 3,3 mmol/lit) như: đầu, người mệt lả, run rẩy, vã mồ hôi, da lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, chóng mặt, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm, lú lẫn, mất tri giác dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thở nông, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ glucose huyết nặng có thể giống như một cơn đột quỵ. Có thể tới 24 giờ sau khi uống, triệu chứng mới xuất hiện. Trong trường hợp khác, triệu chứng xuất hiện ngay sau khi dùng quá liều, kéo dài 12 - 72 giờ và có thể quay trở lại sau một đợt hồi phục ban đầu.

**Xử trí:** Triệu chứng hạ đường huyết nhẹ, không có triệu chứng mất nhận thức hoặc rối loạn thần kinh, điều trị ngay lập tức bằng glucose đường uống và điều chỉnh liều và/hoặc bữa ăn. Cần theo dõi chặt chẽ cho đến khi bác sĩ kết luận bệnh nhân đã qua giai đoạn nguy hiểm.

Khi có các triệu chứng hạ đường huyết nặng kèm theo hôn mê, co giật, rối loạn thần kinh... cần nhập viện ngay lập tức. Nếu có hôn mê, cần tiêm tĩnh mạch dung dịch glucose đặc 50%, sau đó truyền liên tục dung dịch glucose 10% với tốc độ đủ để duy trì đường huyết >100 mg/dl. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong vòng ít nhất 24 - 48 giờ bởi hạ đường huyết có thể quay trở lại sau những biểu hiện hồi phục.

**Cập nhật lần cuối:** 2017.

## GLIPIZID

Tên chung quốc tế: Glipizide.

**Mã ATC:** A10BB07.

**Loại thuốc:** Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Viên giải phóng kéo dài: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

#### Dược lực học

Glipizid là một thuốc điều trị đái tháo đường nhóm sulfonylurê. Thuốc làm giảm nồng độ glucose huyết trên cả bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và người không bị đái tháo đường. Mặc dù tác dụng hạ glucose huyết của các sulfonylurê nhìn chung tương tự nhau, vẫn có sự khác biệt giữa các thuốc trong nhóm về tiềm lực hạ glucose huyết và một số tác dụng đặc hiệu khác. Glipizid là một trong những sulfonylurê có hoạt tính mạnh nhất (tính theo khối lượng dược chất). Một liều glipizid 5 mg có khả năng kiểm soát nồng độ glucose huyết tương đương khoảng 500 mg acetohexamid, 250 mg clorpropamid hoặc tolazamid, 2,5 - 5 mg glibenclamid hoặc 0,5 - 1 g

tolbutamid. Tương tự các sulfonylurê khác, glipizid tạo ra tác dụng hạ glucose huyết ban đầu bằng cách kích thích bài tiết insulin từ các tế bào beta đảo tụy. Tuy nhiên, trong khi tác dụng kích thích bài tiết insulin của các sulfonylurê khác có xu hướng giảm dần khi sử dụng thuốc dài hạn, tác dụng gây tăng tiết insulin nội sinh của glipizid vẫn được duy trì trên hầu hết các bệnh nhân đái tháo đường trong thời gian lên tới 2 năm. Ngoài tác dụng phụ thuộc chức năng tế bào beta đảo tụy nói trên, glipizid cũng có thể làm giảm nồng độ glucose huyết thông qua một số cơ chế khác, bao gồm giảm tân tạo glucose tại gan và tăng đáp ứng với insulin tại các mô ngoại vi. Bên cạnh tác dụng hạ glucose huyết, glipizid gây giảm thứ phát nồng độ triglycerid toàn phần, VLDL và LDL huyết thanh trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Thuốc cũng làm tăng nhẹ bài tiết nước tự do qua thận trên người tình nguyện khỏe mạnh và thể hiện tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu *in vitro*.

#### Dược động học

Glipizid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi dùng đường uống là 80 - 100%. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu nhưng làm giảm tốc độ hấp thu thuốc. Sau khi uống một liều đơn glipizid, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau 1 - 3 giờ, tác dụng hạ glucose huyết xuất hiện sau 15 - 30 phút và có thể duy trì trong thời gian lên tới 24 giờ. Glipizid liên kết mạnh với protein huyết tương (98 - 99%), chủ yếu là albumin. Thể tích phân bố biểu kiến của thuốc sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 10 - 11 lít, cho thấy thuốc phân bố chủ yếu trong dịch ngoại bào. Glipizid được chuyển hóa phần lớn qua gan tạo thành các dẫn chất chuyển hóa không có hoạt tính. Khoảng 80% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính và dưới 10% thuốc được bài tiết nguyên vẹn qua nước tiểu, phần còn lại được đào thải qua phân. Nửa đời thải trừ của thuốc sau khi dùng liều đơn hoặc liều lặp lại trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 là 2 - 5 giờ.

#### Chỉ định

Glipizid được chỉ định dùng kết hợp với chế độ ăn và luyện tập để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi không kiểm soát được nồng độ glucose huyết bằng chế độ ăn và luyện tập đơn thuần.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với glipizid.

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).

Đái tháo đường có biến chứng: nhiễm toan ceton, hôn mê.

Suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 đang mắc các bệnh cấp tính như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, nhiễm khuẩn huyết.

#### Thận trọng

Trong khi điều trị bằng glipizid, bệnh nhân cần được khám lâm sàng và thực hiện các xét nghiệm định kỳ, bao gồm glucose huyết và/hoặc nước tiểu, HbA<sub>1c</sub>, để tối ưu hóa liều và đánh giá đáp ứng điều trị.

Tương tự các sulfonylurê khác, glipizid có thể gây hạ đường huyết nặng. Nguy cơ hạ đường huyết tăng lên khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân cao tuổi, người suy gan, suy thận, suy nhược, suy dinh dưỡng, suy thượng thận hoặc suy tuyến yên; do đó, cần giám sát chặt chẽ và hiệu chỉnh liều thích hợp khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân này. Hạ đường huyết cũng dễ xuất hiện hơn khi bệnh nhân không lấy đủ năng lượng, sau tập thể lực nặng hoặc kéo dài, uống rượu hoặc sử dụng phối hợp với các thuốc gây hạ glucose huyết khác. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân mắc bệnh thần kinh thực vật, người cao tuổi (trên 65 tuổi) hoặc đang sử dụng các thuốc chẹn beta-adrenergic do các triệu chứng hạ

đường huyết trên các bệnh nhân này có thể bị che lấp.

Trên các bệnh nhân đang được điều trị ổn định bằng các thuốc hạ glucose huyết bao gồm glipizid, sự xuất hiện của các yếu tố gây stress như sốt, chấn thương, nhiễm trùng hoặc phẫu thuật có thể gây mất kiểm soát glucose huyết. Trong trường hợp này, có thể cần tạm ngừng glipizid và thay thế bằng phác đồ insulin.

Thận trọng khi sử dụng glipizid trên các bệnh nhân thiếu hụt G6PD do làm tăng nguy cơ gặp chứng thiếu máu tan huyết do sulfonylurê.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc chức năng thận (xem thêm mục Liều dùng và cách dùng).

Thận trọng khi sử dụng dạng viên giải phóng kéo dài trên các bệnh nhân có tiền sử hẹp đường tiêu hóa do có thể gây tắc ruột.

Thận trọng khi phối hợp với insulin, đặc biệt khi sử dụng phác đồ điều trị tích cực.

#### Thời kỳ mang thai

Do nguy cơ gây hạ đường huyết nghiêm trọng trên trẻ sơ sinh, nhìn chung không khuyến cáo sử dụng glipizid trong thai kỳ, ngoại trừ những trường hợp thực sự cần thiết (ví dụ, không sử dụng được insulin) hoặc khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Nếu không thể tránh dùng glipizid trong thời kỳ mang thai, cần ngừng thuốc tối thiểu 1 tháng trước khi sinh để hạn chế nguy cơ xuất hiện hạ đường huyết trên trẻ sơ sinh. Ngoài ra, do nồng độ glucose huyết bất thường trong thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, nhiều chuyên gia khuyến cáo sử dụng insulin trong thai kỳ để duy trì khả năng kiểm soát đường huyết tốt hơn.

#### Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được glipizid có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, tuy nhiên một số thuốc điều trị đái tháo đường nhóm sulfonylurê có khả năng phân bố vào sữa. Do nguy cơ tiềm tàng gây hạ đường huyết trên trẻ nhỏ, cần ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc tùy theo lợi ích của thuốc đối với người mẹ. Nếu ngừng sử dụng glipizid và điều chỉnh chế độ ăn đơn thuần không có khả năng kiểm soát nồng độ glucose huyết, nên cân nhắc sử dụng insulin.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Thường gặp

Da: ngứa, ban đỏ, mề đay, phát ban dạng dát sần hoặc dạng sori, eczema.

Nội tiết và chuyển hóa: hạ đường huyết.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, cảm giác lo âu, buồn ngủ, run.

Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy bụng, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

##### Ít gặp

Mắt: nhìn mờ.

##### Hiếm gặp

Da: nhạy cảm với ánh sáng.

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm huyết cầu toàn thể, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết.

Gan: vàng da tắc mật, viêm gan, tăng aminotransferase, hội chứng porphyrin gan.

##### Chưa xác định được tần suất

Nội tiết và chuyển hóa: hạ natri huyết, hội chứng rối loạn bài tiết hormon chống bài niệu (ADH), tăng cân.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xử trí hạ đường huyết do glipizid phụ thuộc vào mức độ nặng của phản ứng. Trong phần lớn các trường hợp, hạ đường huyết có thể được kiểm soát nhanh bằng cách sử dụng glucose. Tuy nhiên, các bệnh nhân hạ đường huyết nặng cần phải được nhập viện, theo dõi và điều trị cho đến khi phục hồi hoàn toàn. Nếu hạ đường huyết xuất hiện trong khi điều trị bằng glipizid, cần tiến hành đánh giá lại tình huống sau đó và hiệu chỉnh liều của thuốc và/hoặc chế độ ăn

của bệnh nhân (xem thêm mục Quá liều).

Các phản ứng dị ứng trên da như ngứa, mề đay, phát ban thường xuất hiện thoáng qua và có thể tự thoái lui khi tiếp tục sử dụng thuốc. Tuy nhiên, nếu các phản ứng này vẫn tiếp diễn trong suốt quá trình điều trị, cần ngừng sử dụng glipizid.

Rối loạn tiêu hóa do glipizid thường liên quan đến liều. Do đó, các ADR trên đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đầy bụng, khó tiêu có thể thoái lui sau khi giảm liều hoặc chia nhỏ liều dùng hàng ngày của glipizid.

Do viêm gan và vàng da tắc mật có thể tiến triển thành suy gan, cần ngừng sử dụng thuốc khi xuất hiện các ADR này.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Glipizid được dùng theo đường uống. Thuốc thường được dùng một lần mỗi ngày. Dạng viên nén thông thường nên được uống trước bữa ăn sáng 30 phút. Dạng viên giải phóng kéo dài nên uống cùng với bữa sáng hoặc bữa ăn đầu tiên trong ngày và phải được nuốt nguyên viên, không được bẻ, nhai hoặc nghiền nhỏ. Khi liều dùng hàng ngày vượt quá 15 mg (dạng viên nén thông thường), cần chia liều làm 2 - 3 lần mỗi ngày, dùng trước các bữa ăn chính trong ngày.

#### Liều dùng

Tương tự các thuốc hạ glucose huyết khác, không có một chế độ liều cố định cho glipizid trong điều trị đái tháo đường. Cần định kỳ xét nghiệm nồng độ glucose huyết lúc đói và HbA1c để xác định liều tối thiểu có tác dụng cũng như phát hiện thất bại điều trị tiên phát (không kiểm soát được nồng độ glucose huyết tại mức liều khuyến cáo tối đa) hoặc thứ phát (mất khả năng kiểm soát nồng độ glucose huyết sau thời kỳ đầu có đáp ứng tốt).

*Các bệnh nhân chưa dùng thuốc điều trị đái tháo đường trước đó:* Liều khởi đầu khuyến cáo trên người lớn là 5 mg một lần mỗi ngày (viên nén thông thường hoặc viên giải phóng kéo dài). Các bệnh nhân cao tuổi hoặc người mắc bệnh gan có thể bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg (viên thông thường) hoặc 5 mg (viên giải phóng kéo dài) mỗi ngày. Với dạng viên nén thông thường, việc hiệu chỉnh liều sau đó cần được thực hiện từng bước tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của bệnh nhân; thông thường, liều sẽ được hiệu chỉnh mỗi 2,5 - 5 mg với khoảng cách tối thiểu giữa hai lần hiệu chỉnh liên tiếp là 3 - 7 ngày. Với dạng giải phóng kéo dài, liều cần được điều chỉnh dựa trên khả năng kiểm soát glucose huyết của bệnh nhân.

Liều duy trì thường dùng trên phần lớn các bệnh nhân là 5 - 25 mg dạng viên nén thông thường hoặc 5 - 10 mg dạng viên giải phóng kéo dài. Liều khuyến cáo tối đa với dạng viên nén thông thường và dạng giải phóng kéo dài lần lượt là 40 mg và 20 mg mỗi ngày.

Liều đầu tiên khi chuyển từ viên nén glipizid thông thường sang viên giải phóng kéo dài: Có thể chuyển an toàn sang viên giải phóng kéo dài bằng tổng liều hàng ngày tương đương gần nhất sang liều uống 1 lần/ngày.

*Chuyển đổi từ các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác sang glipizid:*

Liều khởi đầu thường dùng là 5 - 10 mg mỗi ngày, sau đó hiệu chỉnh liều theo đáp ứng điều trị và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Khi chuyển từ các sulfonylurê khác sang dùng glipizid, thường không yêu cầu thời gian nghỉ giữa các phác đồ điều trị. Tuy nhiên, đối với các thuốc có nửa đời thải trừ dài như clorpropamid, tác dụng hạ glucose huyết quá mức có thể xuất hiện trong thời kỳ chuyển tiếp. Do đó, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ trong 1 - 2 tuần đầu tiên sau khi chuyển từ clorpropamid sang dùng glipizid và có thể cần một thời gian nghỉ kéo dài 2 - 3 ngày giữa hai phác đồ.

#### Chuyển đổi từ phác đồ insulin sang dùng glipizid

Trên các bệnh nhân đang dùng insulin với liều  $\leq 20$  đơn vị/ngày, có thể ngừng ngay insulin và sử dụng glipizid với liều khởi đầu khuyến cáo (5 mg một lần mỗi ngày). Nếu bệnh nhân đang dùng insulin với liều trên 20 đơn vị/ngày, cần có thời kỳ chuyển tiếp giữa hai phác đồ. Ban đầu giảm 50% liều của insulin và sử dụng glipizid với liều khởi đầu khuyến cáo. Tiếp đó, giảm dần liều insulin cho đến khi ngừng hẳn trong khi tăng dần liều glipizid mỗi 2,5 - 5 mg với khoảng cách tối thiểu giữa hai lần hiệu chỉnh liều liên tiếp là 3 - 7 ngày. Trong thời kỳ giảm liều và ngừng insulin, bệnh nhân nên được giám sát glucose niệu và ceton niệu ít nhất 3 lần mỗi ngày.

#### Suy giảm chức năng gan hoặc chức năng thận

Cần thận trọng khi sử dụng glipizid trên các bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Liều khởi đầu khuyến cáo trên các bệnh nhân này là 2,5 mg một lần mỗi ngày với dạng viên nén thông thường hoặc dạng viên giải phóng kéo dài. Chồng chỉ định glipizid trên bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

#### Tương tác thuốc

*Cimetidin:* Có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của glipizid, có thể do cimetidin ức chế chuyển hóa glipizid tại gan. Cần giám sát chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời glipizid với cimetidin. Có thể cần hiệu chỉnh liều glipizid khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng cimetidin.

*Rượu:* Hiếm gặp phản ứng kiểu disulfiram khi dùng đồng thời glipizid và rượu. Ngoài ra, rượu có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của glipizid.

*Các thuốc chẹn beta-adrenergic:* Các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của biến chứng hạ đường huyết, làm giảm tốc độ phục hồi nồng độ glucose huyết sau hạ đường huyết do thuốc hoặc che lấp các triệu chứng của hạ đường huyết. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời glipizid với các thuốc chẹn beta-adrenergic. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời, nên ưu tiên các thuốc ức chế chọn lọc beta<sub>1</sub>-adrenergic và phải giám sát chặt bệnh nhân để phát hiện biến chứng hạ đường huyết và sự thay đổi đáp ứng điều trị.

*Các thuốc chống nấm:* Các azol chống nấm như miconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của glipizid. Cần tránh sử dụng đồng thời glipizid và miconazol do có thể dẫn đến hạ đường huyết nghiêm trọng và tử vong.

*Các thuốc lợi tiểu:* Thuốc lợi tiểu thiazid có thể gây bùng phát đái tháo đường, dẫn đến phải tăng liều sulfonylurê, mất kiểm soát đường huyết tạm thời hoặc gây thất bại điều trị thứ phát. Cần thận trọng khi sử dụng glipizid đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazid.

*Các tương tác khác:* Các thuốc có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của các sulfonylurê bao gồm cloramphenicol, probenecid và thuốc ức chế monoamin oxidase. Khi các thuốc này được sử dụng đồng thời với glipizid, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ để phát hiện kịp thời biến chứng hạ đường huyết (khi bắt đầu dùng thuốc gây tương tác) hoặc sự mất kiểm soát đường huyết (khi ngừng sử dụng thuốc gây tương tác). Các thuốc có thể gây giảm tác dụng hạ glucose huyết của các sulfonylurê bao gồm thuốc lợi tiểu quai, corticosteroid, dẫn chất phenothiazin, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, thuốc cường giao cảm, thuốc chẹn kênh calci, acid nicotinic, rifampicin và isoniazid. Khi các thuốc này được sử dụng đồng thời với glipizid, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ để phát hiện sự mất kiểm soát đường huyết (khi bắt đầu dùng thuốc gây tương tác) hoặc hạ đường huyết (khi ngừng thuốc gây tương tác).

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Quá liều glipizid có thể gây hạ đường huyết, thường ở mức độ nhẹ nhưng đôi khi hạ đường huyết có thể diễn biến nghiêm trọng gây mất nhận thức, co giật và có thể kèm theo các di chứng thần kinh.

*Xử trí:* Các triệu chứng hạ đường huyết nhẹ không kèm theo mất nhận thức hoặc các rối loạn thần kinh khác cần được xử trí bằng cách đưa glucose đường uống và hiệu chỉnh liều dùng và/hoặc chế độ ăn. Các bệnh nhân gặp phản ứng hạ đường huyết nặng với các triệu chứng như hôn mê, co giật và các rối loạn thần kinh khác cần phải được nhập viện điều trị ngay. Nếu có chẩn đoán xác định hoặc nghi ngờ hôn mê do hạ đường huyết, bệnh nhân cần được tiêm tĩnh mạch dung dịch glucose đậm đặc (50%), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục dung dịch glucose 10% với tốc độ thích hợp để đảm bảo duy trì nồng độ glucose huyết trên 100 mg/dl. Một số bệnh nhân có thể cần dùng thêm corticosteroid và/hoặc glucagon đường tĩnh mạch. Nồng độ glucose huyết phải được giám sát thường xuyên (tần suất giám sát tối thiểu là mỗi 3 giờ trong 24 giờ đầu tiên). Cần thận trọng để tránh tăng glucose huyết quá mức. Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân tối thiểu 24 - 72 giờ do hạ đường huyết có thể tái xuất hiện sau khi bệnh nhân đã hồi phục lâm sàng.

Do glipizid liên kết nhiều với protein huyết tương, thuốc không thể bị loại bỏ bởi thẩm tách.

*Cập nhật lần cuối:* 2017.

**GLOBULIN MIỄN DỊCH CHỐNG UỐN VÁN VÀ HUYẾT THANH CHỐNG UỐN VÁN (NGỰA)**

**Tên chung quốc tế:** Tetanus immunoglobulin and tetanus antitoxin.

**Mã ATC:** J06BB02 (Tetanus immunoglobulin), J06AA02 (Tetanus antitoxin).

**Loại thuốc:** Globulin miễn dịch chống uốn ván.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

GMDCUV: Bơm tiêm có sẵn thuốc (tiêm bắp): 250 đơn vị/ml.

HTCUV: Bơm tiêm có sẵn thuốc (tiêm dưới da hoặc tiêm bắp): 1 500 đvqt/ml.

**Dược lực học**

Globulin miễn dịch chống uốn ván (GMDCUV) là dung dịch chứa globulin miễn dịch (chủ yếu là IgG) hoặc chế phẩm đông khô, vô khuẩn và không có chỉ nhiệt tố, điều chế từ huyết tương người trưởng thành đã được gây miễn dịch bằng vắc xin uốn ván. Huyết tương dùng để điều chế GMDCUV không chứa kháng nguyên bề mặt của viêm gan B (HBsAg) và kháng thể HIV. Ngoài ra, còn có huyết thanh chống uốn ván (ngựa) (HTCUV), một huyết thanh vô khuẩn tinh chế và cô đặc, điều chế từ huyết tương ngựa được gây miễn dịch bằng giải độc tố và sau đó là độc tố uốn ván.

GMDCUV hoặc HTCUV được dùng để tạo miễn dịch thụ động chống lại bệnh uốn ván. GMDCUV hoặc HTCUV chứa các kháng thể kháng độc tố uốn ván để trung hòa các ngoại độc tố do vi khuẩn *Clostridium tetani* gây nên. GMDCUV hoặc HTCUV không trung hòa được độc tố đã tác động lên hệ TKTW mà chỉ gắn vào độc tố lưu hành tự do trong máu.

Nửa đời thải trừ của GMDCUV xấp xỉ 28 ngày, gấp khoảng 10 lần so với HTCUV có nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 ngày.

GMDCUV là loại thuốc chống uốn ván được ưa dùng, tuy vậy, HTCUV rẻ hơn GMDCUV. GMDCUV có nguồn gốc từ người có tác dụng không hơn so với huyết thanh chống uốn ván có nguồn gốc từ ngựa (HTCUV), nhưng có nửa đời sinh học dài hơn và ít gây ra tác dụng phụ hơn, chẳng hạn như phản ứng quá mẫn hoặc bệnh

huyết thanh. Hiện nay một số nước vẫn sử dụng HTCUV nhưng ở Mỹ HTCUV đã không còn có mặt trên thị trường. Các khuyến cáo đều khẳng định chỉ nên dùng HTCUV trong trường hợp không có GMDCUV.

**Chỉ định**

*Dự phòng ngay sau khi bị thương:* GMDCUV chống uốn ván hoặc HTCUV được sử dụng kết hợp với tạo miễn dịch chủ động bằng giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván loại hấp phụ để dự phòng cho người bị thương có nguy cơ cao bị uốn ván (vết thương bị nhiễm bụi bẩn, phân, đất hoặc nước bọt; vết thương do chàm chích; nhổ răng; vết thương do vũ khí, dập nát, gãy xương hở, bông hoặc tổn thương giá công mà trước đây chưa tiêm phòng đủ 3 liều giải độc tố hoặc tiền sử tiêm phòng uốn ván không rõ). GMDCUV hoặc HTCUV cũng được khuyến dùng cho người bị suy giảm miễn dịch nặng.

*Điều trị bệnh uốn ván:* GMDCUV hoặc HTCUV được dùng phối hợp với kháng sinh (như penicilin G, metronidazol), thuốc an thần và thuốc giãn cơ trong điều trị bệnh uốn ván đang tiến triển; tuy nhiên, liều tối ưu có hiệu quả nhất đối với uốn ván đang tiến triển vẫn chưa được xác định.

**Chống chỉ định**

Nhà sản xuất thông báo không có chống chỉ định đối với GMDCUV. Người mẫn cảm với huyết thanh ngựa hoặc người mang thai: không dùng HTCUV.

**Thận trọng**

Hết sức thận trọng đối với người trước đây đã có phản ứng dị ứng toàn thân với globulin miễn dịch hoặc huyết thanh ngựa. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin để điều trị ngay nếu phản ứng phản vệ xảy ra.

Phản ứng toàn thân nặng (như sốt cao, phản ứng tim mạch nguy hiểm, tụt huyết áp, phản ứng dạng phản vệ) đã từng xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch loại globulin miễn dịch dùng để tiêm bắp, vì thế cần tránh vô ý tiêm thuốc vào tĩnh mạch. Phản ứng toàn thân nặng đã xảy ra sau khi tiêm dưới da, tiêm bắp, nhất là tiêm tĩnh mạch HTCUV.

Thận trọng khi dùng GMDCUV cho người thiếu hụt IgA đặc hiệu, vì những người này có thể có các kháng thể kháng IgA trong huyết thanh và sốc phản vệ có thể xảy ra sau khi dùng các chế phẩm có nguồn gốc từ máu có IgA. Cần nhắc giữa lợi ích và nguy cơ nếu sử dụng GMDCUV.

Thận trọng đối với người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn cầm máu, vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm bắp GMDCUV, HTCUV (có thể vì bị tổn thương do tiêm). Chỉ nên sử dụng khi lợi ích vượt trên nguy cơ. Trong trường hợp quyết định tiêm bắp, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị bệnh hemophili, liều tiêm bắp gây miễn dịch thụ động phải tiêm trong thời gian ngắn ngay sau liều điều trị bệnh hemophili.

GMDCUV được sản xuất từ huyết tương người, và có thể là phương tiện tiềm ẩn cho việc lây truyền virus ở người. Mặc dù, trong quá trình sản xuất, GMDCUV đã trải qua các quá trình làm bất hoạt virus nhưng vẫn không thể loại bỏ hoàn toàn nguy cơ lây truyền virus. Bất cứ sự lây nhiễm nào được cho là gây ra bởi GMDCUV cần phải được báo cáo ngay cho nhà sản xuất.

Những người bị ức chế miễn dịch do bệnh tật hoặc do liệu pháp điều trị được khuyến cáo sử dụng GMDCUV như người bình thường, ví dụ như ở những người nhiễm HIV.

**Thời kỳ mang thai**

Nói chung, không chống chỉ định dùng GMDCUV để phòng uốn ván sau khi bị thương cho người mang thai. Chỉ nên dùng khi thực sự cần thiết.