

**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 châm chích; nhổ răng; vết thương do vũ khí, dập nát, gãy xương hở, bong 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.

Không dùng HTCUV cho người mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Hiện tại chưa có các dữ liệu về vấn đề này.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Khoảng 5 - 10% bệnh nhân phát triển các phản ứng mẫn cảm nghiêm trọng khi sử dụng HTCUV, bởi vậy các thử nghiệm đánh giá tính nhạy cảm trên da là bắt buộc. ADR sau khi dùng GMDCUV ít gặp và thường nhẹ hơn khi dùng HTCUV; tuy nhiên, đã gặp các phản ứng toàn thân và tại chỗ, nhưng hiếm như: sốt nhẹ, đau, ớn lạnh, ban đỏ và cứng cơ, thường xảy ra ở vị trí tiêm và có thể kéo dài trong một số giờ. Đã có thông báo về hội chứng thận hư, phù mạch và phản ứng giống sốc xảy ra ở các lần tiêm nhắc lại globulin miễn dịch, nhưng hiếm.

Đã có một trường hợp báo cáo về sự bắt đầu các triệu chứng bệnh đa xơ cứng sau khi sử dụng GMDCUV. Triệu chứng bao gồm: mất thị lực mắt trái, tê bì chân, giảm phân xạ bụng, mất phản ứng chân phải, mất điều hòa nhẹ di chuyển.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

GMDCUV tiêm bắp, không được tiêm tĩnh mạch. HTCUV tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Đối với người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên, tốt nhất là tiêm GMDCUV vào vùng cơ delta, không nên tiêm vào vùng cơ mông để tránh tổn thương dây thần kinh. Còn đối với trẻ nhỏ hơn, nên tiêm thuốc vào mặt trước - bên của đùi. Khi dùng thuốc lần sau nên chọn một điểm tiêm mới và dùng bơm tiêm và kim tiêm mới. GMDCUV và giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván hấp phụ cần được tiêm bằng các bơm tiêm khác nhau và tại các vị trí khác nhau vì có thể xảy ra trung hòa giải độc tố.

**Liều lượng**

**Dự phòng sau khi bị thương:**

Liều thường dùng của GMDCUV ở người lớn và trẻ em để dự phòng sau khi bị thương là một liều đơn 250 đơn vị (hoặc 4 đơn vị/kg). Đối với trường hợp vết thương nặng (nhiều nguy cơ bị uốn ván) hoặc khi có sự chậm trễ trong dự phòng thì liều có thể tăng lên đến 500 đơn vị. Trong tình huống tiếp tục đe dọa bị uốn ván có thể tiêm các liều bổ sung với các khoảng cách là 4 tuần.

Nếu không có GMDCUV, có thể dùng HTCUV: Nhất thiết phải dùng phương pháp Besredka: Tiêm 0,1 ml, chờ nửa giờ, tiêm 0,25 ml, chờ nửa giờ nữa, nếu không phản ứng, tiêm hết liều còn lại. Liều thông thường HTCUV ở người lớn và trẻ em để dự phòng sau khi bị thương là 1 500 đvqt, tiêm càng sớm càng tốt sau khi bị thương. Tăng liều gấp đôi đối với vết thương dễ gây uốn ván hoặc chậm trễ trong bắt đầu tiêm phòng hoặc ở người có thể trọng quá cao.

**Điều trị uốn ván:**

Mặc dù liều điều trị tối ưu và liều có hiệu quả trong điều trị bệnh uốn ván còn chưa được xác định, liều GMDCUV khuyến dùng cho người lớn và trẻ em là 3 000 - 6 000 đơn vị.

Nếu không có GMDCUV, có thể dùng HTCUV:

Uốn ván sơ sinh: 5 000 - 10 000 đvqt.

Trẻ em và người lớn: 50 000 - 100 000 đvqt, tiêm dưới da 1/2 liều và nửa còn lại tiêm bắp.

**Tương tác thuốc**

GMDCUV hoặc HTCUV không ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch đối với giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván hấp phụ. Gây miễn dịch chủ động để phòng bệnh uốn ván nên tiến hành đồng thời với gây miễn dịch thụ động bằng GMDCUV hoặc HTCUV; dù vậy, GMDCUV hoặc HTCUV cũng không được trộn lẫn trong cùng một bơm tiêm với giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố hấp phụ; cũng không được tiêm vào cùng một vị trí, vì khả năng trung hòa giải độc tố có thể xảy ra.

Kháng thể trong GMDCUV hoặc HTCUV có thể giảm đáp ứng miễn dịch đối với một vài loại vắc xin virus sống (vắc xin virus sởi sống, vắc xin virus quai bị sống, vắc xin virus rubella sống, vắc xin uống virus bại liệt sống, vắc xin thủy đậu, vắc xin phòng tiêu chảy do rotavirus). Nói chung, việc dùng các vắc xin này nên hoãn lại 3 tháng sau khi tiêm GMDCUV hoặc HTCUV. Nếu các vắc xin này được sử dụng trong thời gian dưới 14 ngày trước khi sử dụng globulin miễn dịch hoặc huyết thanh ngựa thì nên dùng thêm một liều vắc xin bổ sung 3 tháng sau khi dùng globulin miễn dịch và HTCUV, trừ khi có chứng cứ huyết thanh rõ rệt về đáp ứng đối với vắc xin.

Do các chế phẩm có chứa globulin miễn dịch không có biểu hiện ảnh hưởng tới các đáp ứng miễn dịch của vắc xin uống virus bại liệt sống, vắc xin sốt vàng hoặc vắc xin thương hàn đường uống (Ty21a) nên các vắc xin này có thể dùng đồng thời hoặc trước hay sau cùng với GMDCUV hoặc HTCUV.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

**GLOBALIN MIỄN DỊCH KHÁNG DẠI VÀ HUYẾT THANH KHÁNG DẠI**

**Tên chung quốc tế:** Rabies immunoglobulins and rabies antisera.

**Mã ATC:** J06BB05 (globulin miễn dịch kháng dại); J06AA06 (huyết thanh kháng dại).

**Loại thuốc:** Thuốc tạo miễn dịch thụ động.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Globulin miễn dịch kháng dại: Lọ thuốc tiêm 300 đvqt/2 ml.

Huyết thanh kháng dại: Lọ thuốc tiêm 1 000 đvqt/5 ml.

**Dược lực học**

*Globulin miễn dịch kháng dại (RIG, Human Rabies Immune Globulin)* là một chế phẩm dạng dung dịch tiêm hoặc đông khô vô khuẩn không có chỉ nhiệt tố. Dung dịch này chứa 10 - 18% protein trong đó lượng immunoglobulin G đơn phân tử có ít nhất 80% (gamma globulin, IgG). Dung dịch đậm đặc này được điều chế từ huyết tương hoặc huyết thanh của người trưởng thành khỏe mạnh đã được tạo miễn dịch bằng vắc xin dại. Huyết tương hoặc huyết thanh này không chứa kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), kháng thể kháng virus viêm gan C và kháng thể kháng HIV. Chế phẩm được cô đặc bằng cách tách chiết phân đoạn trong ethanol lạnh. Hàm lượng kháng thể trung hòa virus dại được chuẩn hóa để chứa ít nhất 150 đvqt/ml.

*Huyết thanh kháng dại (ERIG, Equine Rabies Immune Globulin):* Cứ 5 ml dung dịch tiêm chứa 1 000 đvqt (tối thiểu) kháng thể kháng dại tinh khiết (nguồn gốc huyết thanh ngựa), 15 mg (tối đa) cresol (chất bảo quản) và tá dược. ERIG hiện nay đã không còn có mặt tại Hoa Kỳ do có tỷ lệ cao xảy ra các ADR như phản ứng quá mẫn hay bệnh huyết thanh.

Dùng globulin miễn dịch kháng dại hoặc huyết thanh kháng dại để tạo nhanh miễn dịch thụ động tạm thời cho những người tiếp xúc với bệnh hoặc virus dại mà chưa tiêm phòng vắc xin. Kháng thể kháng dại có trong 2 chế phẩm này có tác dụng trung hòa, làm chậm sự lan tỏa virus dại, do đó các tinh chất gây bệnh và gây nhiễm sẽ bị ức chế. Như vậy, RIG hoặc huyết thanh kháng dại bảo vệ được người bệnh cho tới khi các kháng thể kháng dại chủ động được sản sinh do được tiêm vắc xin dại. Tác dụng bảo vệ chống dại được đánh giá qua sự có mặt của các kháng thể kháng dại trong huyết thanh, tuy nhiên nồng độ kháng thể có tác dụng bảo vệ vẫn chưa được xác định chắc chắn. Giá trị này có sự khác nhau giữa các phòng thí nghiệm và bị ảnh hưởng bởi phương pháp xét nghiệm.