

*Thuốc an thần, thuốc giảm đau, thuốc chống nôn và thuốc an thần phenothiazin có thể làm giảm ngưỡng co giật khi tiêm iohexol trong ống tủy.*

Các thuốc uống để chụp X-quang tủy mật có thể làm tăng nguy cơ gây độc với thận khi cần tiêm mạch máu iohexol ngay sau đó, đặc biệt ở người bệnh suy chức năng gan.

Tiêm iohexol trong ống tủy hoặc trong mạch đồng thời với dùng các thuốc gây độc thận khác có thể tăng khả năng nhiễm độc thận.

**Tương tác cận lâm sàng**

Nồng độ chất cản quang có iod cao trong huyết tương và nước tiểu làm nhiễu (rối loạn) định lượng *in vitro* của bilirubin, protein và các chất vô cơ (sắt, đồng, calci, phosphat). Khuyến cáo không nên định lượng nồng độ các chất này trong 24 giờ sau khi làm xét nghiệm.

**Tương kỵ**

Iohexol tương kỵ với nhiều loại thuốc. Vì vậy, không trộn thuốc khác vào chung bơm tiêm với iohexol, dùng ống tiêm riêng biệt.

**Quá liều và xử trí**

Chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao. Cần bù nước và chất điện giải. Theo dõi chức năng thận trong ít nhất 3 ngày. Thăm phân máu có thể được làm, nếu cần. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

**IPRATROPIUM BROMID**

**Tên chung quốc tế:** Ipratropium bromide.

**Mã ATC:** R01AX03, R03BB01.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng cholinergic.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch dùng cho máy phun khí dung: 0,25 mg/ml (20 ml; 60 ml); 0,5 mg/2 ml (20 ml; 60 ml); dung dịch 0,02%.

Dạng phun sương dùng cho bình hít định liều: 17 microgam/liều phun (200 liều).

Dung dịch xịt mũi: Dung dịch 0,03% (21 microgam/nhất xịt, chai 30 ml chứa 345 nhất xịt); dung dịch 0,06% (42 microgam/nhất xịt, chai 15 ml chứa 165 nhất xịt).

**Dược lực học**

Ipratropium bromid là một amoni bậc 4 tổng hợp, một chất đối kháng cạnh tranh không chọn lọc tại các thụ thể muscarinic trên đường hô hấp và các cơ quan khác. Thuốc làm giãn cơ trơn phế quản và tiểu phế quản bằng cách ngăn cản sự kích thích guanyl cyclase, nhờ đó làm giảm sự hình thành guanosin monophosphat (cGMP), yếu tố trung gian gây co thắt phế quản. Ipratropium có tác dụng kháng muscarinic trên cơ trơn phế quản lớn hơn trên các tuyến tiết (ví dụ tuyến nước bọt, dạ dày). Ipratropium hít qua miệng có tác dụng gây giãn cơ trơn phế quản mà không ảnh hưởng đến sự bài tiết dịch nhày phế quản, tác dụng rất ít đến bài tiết nước bọt, không làm giãn đồng tử, tăng nhãn áp, không kích thích hệ TKTW cũng như không ảnh hưởng lên chức năng tim mạch.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Tùy thuộc vào dạng bào chế và kỹ thuật hít, có khoảng 10 - 30% liều hít được giữ lại ở phổi để phát huy tác dụng điều trị. Phần lớn liều dùng bị nuốt theo đường tiêu hóa. Tuy nhiên do kém hấp thu trên đường tiêu hóa, chỉ có khoảng < 20% liều dùng được vào hệ thống tuần hoàn chung khi dùng dưới dạng hít qua mũi và khoảng 2 - 7% khi hít qua miệng.

Tác dụng giãn phế quản xuất hiện khoảng 15 phút sau khi hít, hiệu quả tối đa đạt được sau 1 - 2 giờ, thời gian duy trì tác dụng kéo dài từ 4 - 6 giờ.

**Phân bố:** Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng ≤ 9%. Thế

tích phân bố của thuốc là 338 lit. Thuốc không qua được hàng rào nhau thai hoặc vào sữa mẹ.

**Chuyển hóa:** Thuốc bị chuyển hóa một phần thành các sản phẩm thủy phân ester không có hoạt tính. Khoảng 60% liều hấp thu toàn thân được chuyển hóa ở gan.

**Thải trừ:** Ipratropium và chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu và phân. Nửa đời thải trừ của thuốc vào khoảng 2 giờ.

**Chỉ định**

Hiện nay, ipratropium không còn được coi là thuốc hàng đầu để điều trị hen. Thuốc chỉ được sử dụng khi các thuốc kích thích beta<sub>2</sub> tác dụng không đủ mạnh hoặc có tác dụng phụ nặng. Trong những trường hợp này, ipratropium có thể thay thế hoàn toàn thuốc kích thích beta<sub>2</sub> hoặc dùng phối hợp với thuốc kích thích beta<sub>2</sub> liều thấp. Thuốc được sử dụng với mục đích giãn cơ trơn phế quản trong một số trường hợp:

Tắc nghẽn hô hấp có hồi phục.

Tắc nghẽn hô hấp đặc biệt trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Cơn co thắt phế quản cấp.

Điều trị triệu chứng chảy nước mũi (do viêm mũi dị ứng hoặc không phải dị ứng).

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với ipratropium, atropin và dẫn xuất của atropin.

**Thận trọng**

Thận trọng khi dùng ipratropium bromid cho những người bệnh glôcôm góc đóng, phì đại tuyến tiền liệt, chít hẹp cổ bàng quang.

Bệnh nhân xơ nang có thể dễ bị rối loạn nhu động đường tiêu hóa, nên thận trọng khi sử dụng ipratropium cho các bệnh nhân này.

Thuốc có thể gây phản ứng quá mẫn tức thì như nổi mề đay, phù mạch, phát ban, co thắt phế quản, phù nề hầu họng và sốc phản vệ.

Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt, các biến chứng trên mắt có thể xảy ra khi thuốc tiếp xúc với mắt gồm: giãn đồng tử, tăng nhãn áp, glôcôm góc đóng, đau mắt.

Đau mắt, khó chịu, nhìn mờ, đi kèm với đỏ mắt do sung huyết kết mạc và phù kết mạc có thể là dấu hiệu của glôcôm góc đóng. Nếu các triệu chứng trên tiến triển cần điều trị bằng các thuốc co đồng tử dưới sự giám sát của nhân viên y tế ngay lập tức.

**Thời kỳ mang thai**

Mặc dù trên thực nghiệm không thấy thuốc có tác dụng gây quái thai nhưng thuốc chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Sử dụng thuốc thận trọng ở phụ nữ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Tác dụng phụ của ipratropium bromid hít qua đường miệng tương tự các thuốc kháng muscarinic khác, tuy nhiên do hấp thu toàn thân ít nên ipratropium bromid hít qua đường miệng ít gây ADR kiểu kháng cholin (như tăng nhãn áp, giãn đồng tử, bí tiểu) hơn các thuốc kháng muscarinic dùng toàn thân.

**Thường gặp**

Hô hấp: ho, kích ứng tại chỗ.

TKTW: nhức đầu.

Tiêu hóa: buồn nôn, khó tiêu, táo bón, khô miệng.

**Ít gặp**

Miễn dịch: phát ban.

Mắt: rối loạn điều tiết mắt, tăng nhãn áp góc đóng.

Tim mạch: nhịp tim nhanh.

Hô hấp: co thắt thanh quản.

Da và mô dưới da: phát ban.

**Hiếm gặp**

Miễn dịch: phản ứng phản vệ, phù mạch ở lưỡi, môi và mặt.

Mắt: tăng áp lực nhãn cầu, đau mắt, giãn đồng tử.  
Tim mạch: đánh trống ngực, nhịp nhanh thất, rung nhĩ.  
Hô hấp: co thắt phế quản.  
Thận và tiết niệu: bí tiểu.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu các triệu chứng tăng nhãn áp góc đóng (đau mắt, khó chịu, nhìn mờ, đi kèm với đỏ mắt) tiến triển cần điều trị bằng các thuốc co đồng tử ngay lập tức. Với các ADR nghiêm trọng khác, nếu xuất hiện cần ngừng dùng ipratropium và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Ipratropium bromid được dùng hít qua đường miệng dưới dạng phun sương hoặc khí dung. Để điều trị triệu chứng chảy nước mũi, ipratropium bromid được dùng dưới dạng thuốc xịt mũi.

**Liều lượng**

**Điều trị tắc nghẽn hô hấp có hồi phục**

*Dạng khí dung (aerosol)*

Trẻ từ 1 tháng - 5 tuổi: 20 microgam, 3 lần/ngày.  
Trẻ từ 6 - 11 tuổi: 20 - 40 microgam/lần, 3 lần/ngày.  
Trẻ trên 12 tuổi và người lớn: 20 - 40 microgam/lần, 3 - 4 lần/ngày.

**Điều trị tắc nghẽn hô hấp trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)**

Người lớn

*Dạng khí dung (aerosol):* 20 - 40 microgam/lần, 3 - 4 lần/ngày.  
*Dạng phun sương (nebulization):* 250 - 500 microgam, 3 - 4 lần/ngày.

**Cơ co thắt phế quản cấp**

*Dạng phun sương (nebulization)*

Trẻ từ 1 tháng - 5 tuổi: 125 - 250 microgam khi cần, tối đa 1 mg/ngày.  
Trẻ từ 6 - 11 tuổi: 250 microgam khi cần, tối đa 1 mg/ngày.  
Trên 12 tuổi và người lớn: 500 microgam khi cần, tối đa 2 mg/ngày.

**Điều trị triệu chứng chảy nước mũi (do viêm mũi dị ứng hoặc không phải dị ứng)**

Dùng dạng xịt mũi.

Trẻ em trên 12 tuổi và người lớn: 42 microgam (1 nhát xịt dung dịch 0,06% hoặc 2 nhát xịt dung dịch 0,03%) vào mỗi lỗ mũi, 2 - 3 lần mỗi ngày.

**Tương tác thuốc**

**Các thuốc tránh phối hợp:** aclidinium, các thuốc kháng cholinergic, cimetroprum, eluxadolin, glucagon, glycopyrolat, levosulpirid, loxapin, kali clorid, tiotropium, umeclidinium.

**Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp**

Ipratropium làm tăng tác dụng/độc tính của: abobotulinumtoxin A, thuốc giảm đau opioid, các sản phẩm chứa cannabinoid, mirabegron, ramosetron, rimabotulinumtoxinB, lợi tiểu thiazid, topiramat.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của ipratropium: aclidinium, mianserin, pramlintid.

Ipratropium làm giảm nồng độ/tác dụng của: các thuốc ức chế acetylcholinesterase, các thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa (prokinetic), itoprid, secretin.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của ipratropium: Các thuốc ức chế acetylcholinesterase.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Liều ipratropium gây tử vong ở người chưa biết. Triệu chứng quá liều nặng tương tự các triệu chứng gây ra bởi atropin như nhịp tim nhanh, thờ gáp, sốt cao, các ảnh hưởng trên TKTW như bồn chồn, lú lẫn, hoang tưởng.

**Xử trí:** Chủ yếu điều trị triệu chứng. Không nên sử dụng phyostigmin do có thể làm nặng thêm các triệu chứng trên tim mạch và gây co giật.

**Cập nhật lần cuối:** 2018.

**IRBESARTAN**

**Tên chung quốc tế:** Irbesartan.

**Mã ATC:** C09CA04.

**Loại thuốc:** Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 75 mg, 150 mg, 300 mg.

**Dược lực học**

**Cơ chế tác dụng:** Irbesartan là chất đối kháng chọn lọc thụ thể AT1 của angiotensin II. Angiotensin II được tạo thành từ angiotensin I nhờ xúc tác của enzym chuyển angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II là chất co mạch chính của hệ renin - angiotensin và cũng kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron. Irbesartan phong bế tác dụng co mạch và bài tiết aldosteron của angiotensin II nhờ gắn chọn lọc vào thụ thể AT1 của angiotensin II với ái lực mạnh gấp 8 500 lần so với gắn vào thụ thể AT2. Thụ thể AT1 có mặt ở nhiều mô như cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận; thụ thể AT2 cũng có mặt ở nhiều mô, nhưng không có vai trò trong điều hòa tim mạch. Irbesartan không ức chế ACE, như vậy không ức chế sự giáng hóa bradykinin và các kinin khác. Khi dùng irbesartan với liều khuyến cáo, kali huyết không thay đổi đáng kể.

**Tác dụng dược lý**

Trong bệnh tăng huyết áp, irbesartan làm giảm huyết áp nhưng tần số tim thay đổi rất ít. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc vào liều và có khuynh hướng không hạ thêm khi uống với liều cao hơn 300 mg/lần mỗi ngày. Huyết áp hạ tối đa trong khoảng 3 - 6 giờ sau khi uống. Tác dụng hạ áp duy trì ít nhất 24 giờ. Hiệu quả chống tăng huyết áp thể hiện trong vòng 1 - 2 tuần, hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 4 - 6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và duy trì khi điều trị lâu dài. Nếu ngừng điều trị, huyết áp dần trở lại trạng thái ban đầu, nhưng không có hiện tượng huyết áp cao đột ngột trở lại khi ngừng thuốc.

Tác dụng chống tăng huyết áp của irbesartan và thuốc lợi tiểu thiazid có tính cộng hợp. Trên bệnh nhân dùng irbesartan đơn độc nhưng không được kiểm soát huyết áp đầy đủ, nếu được phối hợp hydrochlorothiazid (12,5 mg) cùng với irbesartan 1 lần mỗi ngày sẽ làm giảm huyết áp đáy so với nhóm placebo (giảm 7 - 10 mmHg huyết áp tâm thu/3 - 6 mmHg huyết áp tâm trương).

Bệnh lý thận ở người đái tháo đường: Irbesartan làm giảm sự tiến triển của bệnh thận ở bệnh nhân suy thận mạn tính và tăng protein niệu; làm chậm quá trình tăng protein niệu trên bệnh nhân có microalbumin niệu.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Irbesartan hấp thu nhanh qua đường uống với sinh khả dụng từ 60 - 80%. C<sub>max</sub> đạt khoảng 1 - 2 giờ sau một liều uống. Nồng độ thuốc trong máu đạt trạng thái cân bằng ổn định sau 3 ngày uống thuốc. Thức ăn không làm thay đổi nhiều đến sinh khả dụng của thuốc.

**Phân bố:** Thuốc liên kết với khoảng 96% protein huyết tương. V<sub>d</sub> là 53 - 93 lít. Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc ít qua hàng rào máu - não và nhau thai, tìm thấy irbesartan trong sữa mẹ khi nghiên cứu trên chuột cống.

**Chuyển hóa:** Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan 14C, 80 - 85% thuốc tồn tại trong vòng tuần hoàn dưới dạng không đổi. Thuốc chuyển hóa ở gan nhờ quá trình liên hợp glucuronic và oxy hóa. Quá trình oxy hóa chủ yếu qua xúc tác của isoenzym CYP2C9 của cytochrom P450. Chất chuyển hóa chính của thuốc là irbesartan glucuronid (xấp xỉ 6%).

**Thải trừ:** Thuốc và các sản phẩm chuyển hóa được đào thải qua mật và nước tiểu. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan 14C thấy khoảng 20% lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại

(khoảng 80%) qua phân. Một lượng nhỏ dưới 2% của liều điều trị được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ của thuốc là 11 - 15 giờ.

Dược động học ở đối tượng đặc biệt:

**Suy thận:** Dược động học của irbesartan không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân suy thận hoặc người đang lọc thận nhân tạo. Irbesartan không được đào thải bởi lọc máu.

**Suy gan:** Dược động học của irbesartan không thay đổi đáng kể ở người suy gan nhẹ và vừa. Chưa có dữ liệu ở người suy gan nặng.

**Người già:** Nửa đời thải trừ của irbesartan không thay đổi đáng kể ở người già, nhưng AUC và  $C_{max}$  tăng cao hơn 20 - 50% so với ở người trẻ.

**Chủng tộc:** Ở người da đen, giá trị AUC tăng lên khoảng 25% so với người da trắng, không có sự khác biệt  $C_{max}$ .

**Giới tính:** Không khác biệt về nửa đời hoặc tích lũy, nhưng nồng độ irbesartan tăng lên ở nữ giới (11 - 44%).

### Chỉ định

Tăng huyết áp nguyên phát.

Điều trị bệnh thận đái tháo đường ở người lớn bị tăng huyết áp và đái tháo đường typ 2 như là một phần của liệu pháp điều trị tăng huyết áp.

### Chống chỉ định

Quá mẫn với irbesartan.

Phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.

Phối hợp với sản phẩm chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ( $GFR < 60$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

### Thận trọng

Trên bệnh nhân bị giảm thể tích máu như mất muối và nước do dùng thuốc lợi tiểu mạnh, tiêu chảy hoặc nôn, có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau khi uống liều thuốc đầu tiên. Cần phải điều trị tình trạng này trước khi dùng irbesartan.

Trên bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, khi dùng irbesartan có nguy cơ tụt huyết áp mạnh và suy giảm chức năng thận.

Trên bệnh nhân suy thận, cần kiểm tra định kỳ kali và creatinin huyết.

Không nên phối hợp các chất ức chế enzym chuyển với các chất ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren, đặc biệt trên bệnh nhân có bệnh thận đái tháo đường. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng phối hợp này, cần theo dõi sát chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp.

Tăng kali huyết có thể gặp trong quá trình điều trị với irbesartan, đặc biệt khi có suy thận, tăng protein niệu do bệnh thận đái tháo đường và/hoặc suy tim. Cần theo dõi nồng độ kali huyết trên những bệnh nhân này.

Tránh phối hợp lithi và irbesartan (xem Tương tác thuốc).

Cũng như với các thuốc giãn mạch khác, khi dùng irbesartan phải đặc biệt thận trọng trong các bệnh: hẹp van động mạch chủ, hẹp van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Bệnh nhân cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với các thuốc điều trị tăng huyết áp có cơ chế tác dụng thông qua ức chế hệ renin - angiotensin. Vì vậy cũng không nên dùng irbesartan cho những người bệnh này.

Bệnh nhân có trương lực thành mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin - angiotensin - aldosteron (ví dụ trường hợp suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận như hẹp động mạch thận), khi dùng các chất ức chế men chuyển hoặc các chất đối kháng thụ thể angiotensin II có thể xuất hiện tình trạng tụt huyết áp cấp tính, tăng nitrogen huyết, thiếu niệu hoặc hiếm hơn là suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc điều trị tăng huyết áp nào, sự hạ đột ngột huyết áp ở những người bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc

bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

### Thời kỳ mang thai

Trong 3 tháng đầu thai kỳ, không nên sử dụng irbesartan. Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, việc dùng irbesartan là chống chỉ định do thuốc gây độc cho thai (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Khi phát hiện có thai, phải ngừng ngay irbesartan và thay bằng thuốc khác. Nếu đã dùng irbesartan trong một thời gian dài, cần chụp sọ và kiểm tra chức năng thận. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng irbesartan cần được theo dõi dấu hiệu hạ huyết áp.

### Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng irbesartan trong suốt thời kỳ cho con bú. Dữ liệu nghiên cứu về dược lực học và độc tính cho thấy sự có mặt của irbesartan hoặc chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ. Để đảm bảo tính an toàn, không nên sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú; nếu đang dùng cần thay thế bằng các thuốc khác.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ của các ADR không liên quan đến liều, giới, tuổi hay thời gian điều trị.

**Thường gặp**

Thần kinh: chóng mặt, chóng mặt khi thay đổi tư thế.

Mạch: hạ huyết áp tư thế.

Tiêu hóa: nôn/buồn nôn

Cơ xương: đau cơ xương.

Toàn thân: mệt mỏi.

**Ít gặp**

Tim: tim đập nhanh.

Mạch: đỏ bừng mặt.

Hô hấp: ho.

Tiêu hóa: tiêu chảy, khó tiêu/ợ nóng.

Gan, mật: vàng da.

Hệ sinh sản và tuyến vú: suy giảm sinh dục.

Toàn thân: đau lưng.

**Chưa xác định được tần suất**

Giảm tiểu cầu, phản ứng quá mẫn (phù mạch, phát ban, mề đay, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ), tăng kali huyết, đau đầu, ù tai, rối loạn vị giác, viêm gan, bất thường chức năng gan, viêm mạch tăng bạch cầu đa nhân trung tính, đau khớp, đau cơ (trong một số trường hợp liên quan đến tăng nồng độ creatinin kinase trong huyết tương), chuột rút, suy giảm chức năng thận.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời. Xem xét ngừng irbesartan và sử dụng các thuốc khác thay thế.

### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn.

**Người lớn**

Tăng huyết áp: Liều khởi đầu là 150 mg, ngày 1 lần. Nếu cần, có thể tăng lên 300 mg, ngày 1 lần. Với người cao tuổi (trên 75 tuổi), bệnh nhân có giảm thể tích máu hoặc bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, có thể cân nhắc dùng liều khởi đầu là 75 mg, ngày 1 lần. Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp: Liều ban đầu nên dùng là 150 mg, ngày 1 lần. Có thể tăng lên 300 mg, ngày 1 lần để duy trì.

**Người suy thận:** Không cần chỉnh liều. Liều khởi đầu 75 mg được khuyến cáo cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

**Người suy gan:** Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa.

**Người già:** Không cần chỉnh liều trên người già. Có thể xem xét liều khởi đầu 75 mg với bệnh nhân trên 75 tuổi.

**Trẻ em:** Tính an toàn và hiệu quả khi dùng irbesartan cho trẻ em 0 - 18 tuổi chưa rõ.

#### Tương tác thuốc

**Các thuốc lợi tiểu và các thuốc chống tăng huyết áp khác:** Các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của irbesartan. Tuy nhiên, irbesartan được chứng minh an toàn khi phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác như với các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn calci có tác dụng kéo dài hoặc các thuốc lợi tiểu thiazid. Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích máu và nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng irbesartan.

**Sản phẩm chứa aliskiren và thuốc ức chế men chuyển:** Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy khi phối hợp các chất ức chế men chuyển với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất gặp các ADR như tụt huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với chỉ dùng các nhóm thuốc này đơn độc.

**Chế phẩm chứa kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali:** Có thể gây tăng kali huyết.

**Lithi:** Tăng không hồi phục nồng độ lithi trong máu và tăng độc tính của lithi đã được báo cáo khi phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển. Các tác dụng tương tự cũng đã từng xảy ra với irbesartan, tuy rất hiếm gặp, vì vậy nên tránh phối hợp này. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết.

**NSAID:** Khi các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được dùng đồng thời với NSAID (ví dụ các chất ức chế chọn lọc COX-2, acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và các thuốc NSAID không chọn lọc), tác dụng chống tăng huyết áp của irbesartan có thể bị giảm. Cũng như với các thuốc ức chế men chuyển, việc dùng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và các NSAID làm tăng nguy cơ tổn thương chức năng thận, có thể dẫn đến suy thận cấp và tăng kali huyết, đặc biệt trên bệnh nhân đã có suy chức năng thận từ trước. Việc phối hợp phải thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Người bệnh phải được uống nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp và định kỳ sau đó.

**Các tương tác khác:** Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị biến đổi khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và một phần ít hơn bởi quá trình liên hợp glucuronic. Không thấy có tương tác dược động học và dược lực học đáng kể khi irbesartan được dùng đồng thời với warfarin là thuốc chuyển hóa qua CYP2C9. Tác dụng của các chất cảm ứng CYP2C9 (như rifampicin) đối với dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi uống cùng irbesartan.

#### Quá liều và xử trí

Liều tới 900 mg/ngày dùng cho người lớn trong vòng 8 tuần thường không gây bất kỳ độc tính nào. Khi dùng quá liều, thường gặp các triệu chứng hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Không có thông tin nào cụ thể về điều trị quá liều irbesartan. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng. Một số biện pháp được gợi ý như gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt tính. Irbesartan không được loại bỏ bởi lọc máu.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## IRINOTECAN

**Tên chung quốc tế:** Irinotecan.

**Mã ATC:** L01XX19.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế topoisomerase.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

**Dạng thuốc thông thường:** Dung dịch tiêm truyền irinotecan hydroclorid 20 mg/ml, lọ hoặc ống 2 ml, 5 ml, 15 ml, 25 ml; 5 mg/ml, lọ 10 ml.

**Dạng thuốc liposom:** 43 mg/10 ml.

#### Dược lực học

Irinotecan là một dẫn chất bán tổng hợp của camptothecin, là alkaloid được chiết xuất từ cây *Camptotheca acuminata*. Irinotecan là chất ức chế topoisomerase I. Topoisomerase I có vai trò tháo xoắn sợi DNA để chuẩn bị cho quá trình nhân đôi, sửa chữa hoặc sao mã. Quá trình này bắt đầu bằng việc topoisomerase I tạo phức hợp với DNA bằng liên kết ester, sau đó một trong hai sợi đơn trong chuỗi DNA bị cắt đứt rồi được nối lại bởi chính enzym này. Khi vào cơ thể dưới tác dụng của carboxylesterase, irinotecan sẽ chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn irinotecan nhiều là SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin). Irinotecan và SN-38 gắn với phức hợp topoisomerase I - DNA, tuy không làm ảnh hưởng đến phản ứng cắt đứt sợi đơn trong DNA nhưng lại ức chế phản ứng nối sợi DNA bị đứt, do đó tạo ra một vị trí tổn thương trên DNA. Tổn thương trên một sợi đơn này không gây độc tế bào nhưng tổn thương này trong quá trình nhân đôi của DNA sẽ tạo ra DNA mới có vị trí tổn thương trên cả hai sợi đơn và không thể sửa chữa được. Sự tích lũy các DNA có vị trí tổn thương trên cả hai sợi đơn sẽ dẫn đến các phản ứng gây chết tế bào.

#### Dược động học

**Phân bố:** Tỷ lệ gắn với protein huyết tương (chủ yếu là albumin): Irinotecan khoảng 30 - 68% và chất chuyển hóa còn hoạt tính SN-38 khoảng 95%.  $V_d$  là 33 - 150 lít/m<sup>2</sup> ở người lớn và 15,2 - 77 lít/m<sup>2</sup> ở trẻ em. Dạng thuốc liposom gắn với protein huyết tương < 1% và có  $V_d$  là 4,1 lít.

**Chuyển hóa:** Thuốc được chuyển hóa ban đầu ở gan thành SN-38 bởi carboxylesterase, SN-38 bị liên hợp bởi UGT1A1 (UDP-glucuronosyl transferase 1A1) thành dạng chuyển hóa glucuronid. Ở người hút thuốc lá, chuyển hóa irinotecan thành SN-38 bị giảm đi và dạng glucuronid hóa của SN-38 tăng lên, dẫn tới nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu thấp và giảm chung tổng lượng chất có hoạt tính trong cơ thể. Irinotecan và SN-38 còn bị thủy phân thành chất chuyển hóa không hoạt tính dạng hydroxy acid. Irinotecan cũng bị oxy hóa thành 1 chất chuyển hóa không hoạt tính bởi cytochrom P450.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của irinotecan và SN-38 tương ứng là 6 - 12 giờ và 10 - 20 giờ ở người lớn; 1,82 - 4,47 giờ và 0,29 - 8,28 giờ ở trẻ em. Với dạng thuốc liposom, irinotecan và SN-38 có nửa đời thải trừ lần lượt khoảng 26 giờ và 68 giờ. Irinotecan được bài tiết qua nước tiểu 11 - 20%, các chất chuyển hóa khác thải qua nước tiểu: SN-38 là < 1%, SN-38 glucuronid là 3%.

#### Chỉ định

Ung thư đại trực tràng di căn (sử dụng dạng thuốc thông thường). Ung thư biểu mô tuyến tụy di căn tiến triển sau hóa chất nền tảng gemcitabin (sử dụng dạng thuốc liposom).

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với irinotecan.

Tắc ruột.

Viêm ruột mạn tính.

#### Thận trọng

Irinotecan là chất độc, cần tuân thủ quy định về bảo quản, vận chuyển, sử dụng và tiêu hủy độc chất, có thể gây ra những phản ứng quá mẫn trầm trọng.

Irinotecan có thể gây tiêu chảy trầm trọng biểu hiện sớm trong vòng 24 giờ đầu hoặc muộn hơn nhưng có thể gây ra nhiều biến