

ở mức 20 mg/m<sup>2</sup> còn fluorouracil thì tùy liều hiệu chỉnh của irinotecan:

Liều hiệu chỉnh mức - 1: 100 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup>.

Liều hiệu chỉnh mức - 2: 75 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup>.

Phác đồ 2: Truyền irinotecan trong thời gian từ 90 phút trở lên vào các ngày 1, 15 và 29 của chu kỳ trị liệu 6 tuần; phối hợp điều trị với leucovorin và fluorouracil (leucovorin dùng ngay sau khi truyền irinotecan; tiếp ngay sau leucovorin là dùng fluorouracil).

Liều khởi đầu và liều hiệu chỉnh như sau:

Phác đồ 2 (liều mg/m <sup>2</sup> )	Liều khởi đầu	Liều hiệu chỉnh mức - 1	Liều hiệu chỉnh mức - 2
Irinotecan	180	150	120
Leucovorin	200	200	200
Fluorouracil tiêm 1 lúc	400	320	240
Fluorouracil truyền tĩnh mạch	600	480	360

**Chú ý:** Đối với tất cả các phác đồ, mỗi chu kỳ điều trị mới được chỉ định khi số lượng bạch cầu trung tính > 1 500/mm<sup>3</sup>, số lượng tiểu cầu > 100 000/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu liên quan với thuốc trị liệu đã được điều trị hồi phục hoàn toàn. Có thể bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến 1 - 2 tuần để bệnh nhân hồi phục do độc tính liên quan đến trị liệu. Nếu thời gian bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến > 2 tuần mà bệnh nhân chưa hồi phục đủ điều kiện chỉ định chu kỳ điều trị mới, thì cần xem xét ngừng irinotecan.

**Người suy thận:** Cho đến nay chưa có dữ liệu đánh giá về hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này, không khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân lọc máu ngoài thận.

**Người suy gan:** Không có sự thay đổi về liều và cách dùng ở bệnh nhân ung thư di căn gan và chức năng gan bình thường.

Trong trường hợp bilirubin huyết 1 - 2 mg/dl, có thể bắt đầu bằng liều thấp hơn (100 mg/m<sup>2</sup>). Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) không khuyến cáo sử dụng irinotecan nếu bilirubin huyết > 2 mg/m<sup>2</sup>; một số hướng dẫn khác (Floyd, 2006) khuyến cáo nếu bilirubin huyết 1,5 - 3 mg/dl có thể dùng 75% liều điều trị thông thường.

**Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân có độc tính do irinotecan:** Nếu có độc tính, chỉ bắt đầu chu kỳ trị liệu mới khi bệnh nhân có các thông số huyết học đủ điều kiện chỉ định. Tùy theo sự dung nạp của mỗi bệnh nhân có thể dùng liều thấp với mức tăng liều ở mức 25 - 50 mg/m<sup>2</sup> mỗi lần. Nếu các dấu hiệu độc tính không hồi phục chậm hơn quá 2 tuần thời điểm bắt đầu chu kỳ trị liệu mới có thể xem xét ngừng irinotecan.

**Liều điều trị ở trẻ em:**

Khối u đặc không đáp ứng với điều trị khác: Dùng liều thấp kéo dài, chu kỳ trị liệu 3 tuần: 20 mg/m<sup>2</sup>/ngày, 5 ngày/tuần trong 2 tuần liên tục, tuần tiếp theo không dùng thuốc, sau đó tiếp tục chu kỳ trị liệu khác.

Khối u đặc không đáp ứng điều trị hoặc u não: Chu kỳ trị liệu 21 ngày: 50 mg/m<sup>2</sup>/ngày trong 5 ngày đầu của chu kỳ. Chu kỳ trị liệu tiếp theo dùng liều như chu kỳ trị liệu trước. Hoặc có thể dùng chu kỳ trị liệu 6 tuần: Trong 4 tuần đầu, mỗi tuần 1 lần với liều 125 - 160 mg/m<sup>2</sup>/ngày, nhắc lại liều như trên mỗi 6 tuần.

**Ung thư tế bào tuyến tụy di căn sau khi đã sử dụng liệu pháp gemcitabin (dạng thuốc liposom):** Tiêm tĩnh mạch 70 mg/m<sup>2</sup>/lần, 2 tuần 1 lần (kết hợp với fluorouracil và leucovorin). Giảm liều khởi đầu xuống 50 mg/m<sup>2</sup>/lần ở bệnh nhân có đồng hợp tử UTG1A1\*28, sau đó có thể tăng lên tới 70 mg/m<sup>2</sup>/lần trong các chu kỳ sau nếu dung nạp tốt.

**Các thông số cần theo dõi trong quá trình điều trị:** Số lượng tế bào máu các loại, số lượng tiểu cầu và hemoglobin, bilirubin huyết, điện giải đồ (nếu có tiêu chảy), nhu động đại tràng, tình trạng mất nước, theo dõi vị trí truyền dịch, tránh tình trạng viêm hoặc vỡ mạch.

#### Tương tác thuốc

**Tránh phối hợp irinotecan với các thuốc:** atazanavir, natalizumab, có St. John, các vắc xin sống giảm độc lực.

**Tăng tác dụng/độc tính:** Irinotecan có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của natalizumab, các vắc xin sống giảm độc lực.

Các thuốc làm tăng tác dụng/nồng độ của irinotecan bao gồm: thuốc chống nấm dẫn chất azol tác dụng toàn thân, atazanavir, bevacizumab, chất ức chế CYP2B6, CYP3A4, dasatinib, eltrombopag; chất ức chế P-glycoprotein, sorafenib, trastuzumab.

**Giảm tác dụng:** Irinotecan có thể làm giảm tác dụng của các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của irinotecan bao gồm: các chất có tác dụng kích hoạt CYP2B6, CYP3A4, deferasirox, echinacea, phenytoin, chất chiết xuất từ có St. John, chất kích hoạt P-glycoprotein.

**Cập nhật lần cuối:** 2019.

## ISOFLURAN

**Tên chung quốc tế:** Isoflurane.

**Mã ATC:** N01AB06.

**Loại thuốc:** Thuốc gây mê (thuốc gây mê đường hít).

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc hít dạng lỏng: 100%, lọ 100 ml, 250 ml.

#### Dược lực học

Isofluran là thuốc mê dẫn chất halogen, ở dạng lỏng, có mùi hăng cay nhẹ, dễ bay hơi, không bắt lửa, không gây nôn, dùng hít qua đường hô hấp. Thuốc được dùng để khởi mê và duy trì trạng thái mê. Dùng isofluran thì khởi mê và hồi tỉnh nhanh. Isofluran có mùi hăng cay nhẹ nên có thể hạn chế tốc độ khởi mê. Isofluran gây mê không kích thích tiết nước bọt và dịch tiết khí phế quản quá nhiều. Các phản xạ hầu - thanh quản giảm nhanh chóng, tạo điều kiện dễ dàng cho đặt ống khí quản nếu cần.

Mức độ gây mê của isofluran có thể thay đổi nhanh.

**Tác dụng trên hô hấp:** Isofluran có tác dụng ức chế hô hấp. Phải theo dõi hô hấp chặt chẽ và hỗ trợ hô hấp khi cần. Khi liều thuốc gây mê tăng lên, thể tích khí lưu thông giảm và tần số hô hấp không thay đổi.

**Tác dụng trên mạch:** Khi khởi mê, huyết áp giảm nhưng có xu hướng trở về bình thường khi phẫu thuật. Tăng dần mức độ sâu của gây mê làm giảm huyết áp tương ứng. Dinitơ monoxyd (N<sub>2</sub>O) giảm nồng độ isofluran hít vào để đạt mức độ gây mê mong muốn và có thể giảm tình trạng hạ huyết áp động mạch của isofluran dùng đơn độc.

**Tác dụng trên tim:** Nhịp tim tương đối ổn định. Khi thông khí kiểm soát và PaCO<sub>2</sub> bình thường, cung lượng tim được duy trì kể cả khi tăng mức độ sâu của gây mê, chủ yếu do tăng nhịp tim để bù trừ cho giảm thể tích tổng máu. Tình trạng tăng CO<sub>2</sub> gặp thông khí tự nhiên trong khi gây mê bằng isofluran làm tăng thêm nhịp tim và tăng cung lượng tim cao hơn khi tỉnh.

Các dữ liệu còn hạn chế cho thấy tiêm dưới da 0,25 mg adrenalin (50 ml dung dịch adrenalin 1/200 000) không làm tăng rối loạn nhịp thất ở bệnh nhân dùng isofluran.

**Tác dụng giãn cơ:** Tác dụng giãn cơ thường thích hợp cho các phẫu thuật trong ổ bụng với các mức độ gây mê thông thường. Tác dụng giãn cơ hoàn toàn có thể đạt được khi dùng các liều nhỏ thuốc giãn

ơ. Tất cả các thuốc giãn cơ thường dùng đều tăng tác dụng khi dùng với isofluran, rõ nhất là các thuốc giãn cơ không khử cực. Neostigmin làm đảo ngược tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực khi có mặt isofluran. Tất cả các thuốc giãn cơ thường dùng đều tương hợp với isofluran.

#### Dược động học

**Hấp thu và phân bố:** Isofluran được hấp thu qua đường thở. So với các thuốc gây mê nhóm halogen khác thì isofluran chỉ bị chuyển hóa một phần rất nhỏ. Trung bình 95% isofluran được phát hiện trong khí thở ra và chỉ chưa đến 0,2% lượng isofluran đưa vào cơ thể bị chuyển hóa.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Chất chuyển hóa chủ yếu là acid trifluoroacetic. Ở người bệnh gây mê bằng isofluran, nồng độ trung bình của fluorid vô cơ trong huyết thanh thường dưới 5 micromol/lít, sau khi gây mê khoảng 4 giờ, rồi trở về mức bình thường trong vòng 24 giờ. Ở giai đoạn hậu phẫu, khoảng 0,17% isofluran được phát hiện trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa.

#### Chỉ định

Khởi mê và duy trì mê.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với isofluran hoặc bất kỳ thuốc gây mê nhóm halogen khác.

Đã biết hoặc nghi ngờ nhạy cảm có tính di truyền với chứng tăng thân nhiệt ác tính.

#### Thận trọng

Như các thuốc gây mê khác, isofluran chỉ nên được dùng bởi các nhân viên y tế được đào tạo về gây mê và xử trí các biến chứng có thể xảy ra trong quá trình gây mê. Phải có sẵn phương tiện để hồi sức hô hấp, tuần hoàn.

Nồng độ isofluran đưa qua bình bốc hơi phải được biết chính xác. Do các thuốc gây mê bay hơi khác nhau về đặc điểm vật lý, chỉ các bình bốc hơi được chuẩn hóa đặc biệt cho isofluran mới được sử dụng. Thuốc gây mê phải được điều chỉnh cho từng bệnh nhân dựa vào đáp ứng của bệnh nhân.

Isofluran có thể gây ức chế hô hấp, có thể tăng lên khi dùng các thuốc trước khi gây mê hoặc các thuốc khác gây ức chế hô hấp. Cần theo dõi chặt chẽ hô hấp và hỗ trợ nếu cần.

Hạ huyết áp và ức chế hô hấp tăng lên khi gây mê sâu. Hạ huyết áp và ức chế hô hấp tăng lên khi mê sâu. Vì mức độ gây mê thay đổi nhanh chóng và dễ dàng với isofluran nên chỉ sử dụng những bình bốc hơi cung cấp lượng thuốc chính xác hoặc các kỹ thuật theo dõi được nồng độ hít vào và thở ra. Mức độ hạ huyết áp và ức chế hô hấp có thể chỉ ra độ sâu của gây mê. Việc sử dụng isofluran ở bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp, ốm yếu chưa được đánh giá đầy đủ. Khuyến cáo dùng nồng độ thấp ở những bệnh nhân này. Với tất cả các thuốc gây mê, việc duy trì huyết động ổn định là quan trọng để tránh nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân có bệnh mạch vành. Isofluran tăng đáng kể lưu lượng máu não khi gây mê sâu. Có tình trạng tăng thoáng qua áp lực dịch não tủy hồi phục hoàn toàn bằng tăng thông khí. Phải thận trọng khi dùng isofluran cho bệnh nhân tăng áp lực nội sọ. Trong những trường hợp này, có thể cần thiết tăng thông khí.

Không có đủ kinh nghiệm về sử dụng lặp lại thuốc gây mê để đưa ra khuyến cáo. Như các thuốc gây mê nhóm halogen khác, thận trọng khi dùng nhắc lại các thuốc gây mê trong một thời gian ngắn. Khả năng gây suy nhược thần kinh cơ có thể gặp ở những bệnh nhân có bệnh lý thần kinh cơ, như bệnh nhược cơ. Nên thận trọng khi dùng isofluran cho những bệnh nhân này. Tất cả các thuốc giãn cơ thường dùng đều tăng đáng kể nguy cơ khi dùng isofluran, tác dụng rõ nhất với các thuốc giãn cơ không khử cực.

Isofluran có tác dụng kích ứng trên niêm mạc nên khó gây mê qua mặt nạ (mask). Trong khi khởi mê, tình trạng tiết nước bọt và bài tiết khí phế quản có thể tăng và có thể gây co thắt thanh quản, đặc biệt ở trẻ em.

Thận trọng cho những bệnh nhân có thể có cơn co thắt phế quản. Isofluran có tác dụng giãn cơ tử cung có thể tăng nguy cơ chảy máu tử cung, nên dùng nồng độ thấp nhất có thể khi sử dụng trong các phẫu thuật sản khoa. Ở những bệnh nhân đình chỉ thai nghén lượng máu mất khi dùng isofluran tăng so với cả thuốc gây mê hít khác.

**Tăng thân nhiệt ác tính:** Ở những bệnh nhân nhạy cảm, các thuốc gây mê hít mạnh (trong đó có isofluran) có thể gây tăng chuyển hóa cơ vân dẫn đến nhu cầu sử dụng oxy cao và hội chứng lâm sàng được biết là tăng thân nhiệt ác tính. Isofluran có thể gây tăng thân nhiệt ác tính ở những bệnh nhân nhạy cảm về mặt di truyền, ví dụ bệnh nhân có đột biến receptor ryanodin di truyền.

Hội chứng lâm sàng này có dấu hiệu tăng carbonic trong máu và có thể co cứng cơ, nhịp tim nhanh, thở nhanh, chứng xanh tím da, rối loạn nhịp, huyết áp không ổn định. Một số dấu hiệu không đặc hiệu này cũng có thể gặp khi gây mê nhẹ, thiếu oxy cấp tính, tăng carbonic huyết và giảm thể tích tuần hoàn. Từ vòng đo tăng thân nhiệt ác tính đã được báo cáo khi dùng isofluran.

Điều trị bao gồm: ngừng dùng thuốc gây mê gây tăng thân nhiệt ác tính (ví dụ isofluran), tiêm tĩnh mạch dantrolen natri và điều trị hỗ trợ. Điều trị này bao gồm các nỗ lực để hồi phục thân nhiệt về bình thường, hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn khi cần và điều trị rối loạn nước, điện giải, thăng bằng acid, base. Suy thận có thể xuất hiện muộn hơn, theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu nếu có thể.

**Tăng kali huyết trước và sau phẫu thuật:** Dùng các thuốc gây mê hít có liên quan đến tăng nồng độ kali huyết tương (hiếm gặp) có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim và chết ở bệnh nhân trẻ em trong thời gian hậu phẫu. Những bệnh nhân có bệnh thần kinh cơ tiềm tàng hoặc đã biết rõ (đặc biệt là bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne) là nhạy cảm nhất. Dùng đồng thời succinylcholin có liên quan đến phần lớn (nhưng không phải tất cả) các trường hợp. Những bệnh nhân này cũng tăng đáng kể nồng độ creatinin kinase trong huyết tương và một số trường hợp có thay đổi trong nước tiểu với tình trạng myoglobin niệu. Mặc dù biểu hiện giống với tình trạng tăng thân nhiệt ác tính, không có bệnh nhân nào trong những bệnh nhân này có dấu hiệu hoặc triệu chứng co cứng cơ hoặc tăng chuyển hóa. Khuyến cáo can thiệp sớm và tích cực để điều trị tăng kali huyết và rối loạn nhịp tim và đánh giá bệnh thần kinh cơ tiềm ẩn.

Isofluran có thể gây giảm nhẹ hoạt động trí óc của bệnh nhân trong 2 đến 4 ngày sau gây mê. Những thay đổi nhỏ về tâm trạng có thể kéo dài tới 6 ngày sau dùng thuốc. Cần lưu ý điều này khi bệnh nhân trở lại các hoạt động thường ngày, bao gồm lái xe, vận hành máy móc.

Đã có các báo cáo về tình trạng kéo dài khoảng QT, liên quan đến xoắn đỉnh (trong một số trường hợp ngoại lệ, gây tử vong). Thận trọng khi dùng isofluran cho những bệnh nhân có nguy cơ kéo dài QT (như bệnh nhân kéo dài khoảng QT bẩm sinh, bệnh nhân dùng các thuốc có thể kéo dài QT).

Thận trọng khi dùng các thuốc gây mê toàn thân (bao gồm isofluran) cho bệnh nhân rối loạn ty lạp thể.

**Tác động trên gan:** Các báo cáo chứng minh isofluran có thể gây tổn thương gan từ tăng nhẹ thoáng qua các enzym gan đến hoại tử gan gây tử vong trong một số rất hiếm các trường hợp. Đã có báo cáo những bệnh nhân dùng lặp lại các thuốc gây mê hydrocarbon halogen (bao gồm isofluran) sau thời gian ngắn (nhất là khi khoảng cách dùng dưới 3 tháng) có thể tăng nguy cơ tổn thương gan. Xơ gan, viêm gan virus và các bệnh gan khác có thể là lí do để chọn một thuốc gây mê khác nhóm halogen.

**Tác động trên thận:** Một lượng nhỏ isofluran chuyển hóa trong cơ

thể người. Ở giai đoạn hậu phẫu, khoảng 0,17% isofluran được phát hiện trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Ở người bệnh gây mê bằng isofluran, nồng độ trung bình của fluorid vô cơ trong huyết thanh thường dưới 5 micromol/lit, sau khi gây mê khoảng 4 giờ, rồi trở về mức bình thường trong vòng 24 giờ. Không có báo cáo về dấu hiệu tổn thương thận sau khi dùng isofluran.

*Thay thế chất hấp phụ CO<sub>2</sub> bị khô:*

Một số trường hợp tăng carboxyhemoglobin đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc gây mê nhóm halogen chứa nhóm -CH<sub>2</sub>H (như desfluran, enfluran, isofluran). Nồng độ carbon monoxyl được tạo ra không có ý nghĩa lâm sàng khi có chất hấp phụ đủ ẩm. Cần tuân theo hướng dẫn sử dụng của các chất hấp phụ CO<sub>2</sub>. Đã có báo cáo các trường hợp hiếm gặp về hiện tượng nóng quá mức, khô và/hoặc tự cháy trong máy gây mê trong khi dùng các thuốc gây mê nhóm này với các chất hấp phụ CO<sub>2</sub> bị khô, đặc biệt là các chất chứa kali hydroxid (như Baralyme). Nếu nhân viên y tế nghi ngờ các chất hấp phụ CO<sub>2</sub> bị khô, nên thay ngay trước khi tiếp tục dùng isofluran. Phải chú ý rằng chất chỉ thị màu không phải lúc nào cũng đổi màu sau khi chất hấp phụ bị khô. Vì vậy, việc chất chỉ thị màu không đổi màu không đảm bảo rằng chất hấp phụ đủ ẩm. Các chất hấp phụ CO<sub>2</sub> nên được thay định kỳ bất kể tình trạng của chất chỉ thị màu như thế nào.

*Ở trẻ em:* Thận trọng khi dùng isofluran cho trẻ em dưới 2 tuổi do thiếu các kinh nghiệm ở nhóm đối tượng này.

*Ở người cao tuổi:* Thường cần dùng nồng độ isofluran thấp hơn để duy trì mê trong phẫu thuật.

#### **Thời kỳ mang thai**

Nghiên cứu độc tính trên quá trình sinh sản ở động vật cho thấy có độc tính trên phôi thai ở chuột nhắt mang thai phơi nhiễm với isofluran 0,075% (tăng sảy thai sau khi làm tổ trong tử cung) và 0,3% (tăng sảy thai sau khi làm tổ trong tử cung và giảm chỉ số con sống sau sinh).

Có rất ít dữ liệu dùng isofluran trên phụ nữ mang thai. Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng isofluran trong thời kỳ mang thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Isofluran làm giãn cơ tử cung, nên dùng nồng độ thấp nhất có thể khi sử dụng trong các phẫu thuật sản khoa.

Trong phẫu thuật mổ lấy thai, isofluran nồng độ đến 0,75% đã được thấy rằng an toàn trong duy trì mê để mổ lấy thai.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Không rõ isofluran và chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Thận trọng khi dùng isofluran cho phụ nữ cho con bú.

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

Các ADR khi dùng isofluran thường phụ thuộc liều, bao gồm ức chế hô hấp, hạ huyết áp và rối loạn nhịp tim.

Các ADR nghiêm trọng bao gồm tăng thân nhiệt ác tính, phản ứng phản vệ và các ADR trên gan.

Các ADR rét run, buồn nôn, nôn và tắc ruột được quan sát thấy trong giai đoạn hậu phẫu. Ngừng tim cũng đã được quan sát thấy khi dùng các thuốc gây mê toàn thân, trong đó có isofluran.

Đã có các báo cáo hiếm các trường hợp quá mẫn (bao gồm viêm da tiếp xúc, ban da, khô thở, thờ rít, tức ngực, sưng mắt, phản ứng phản vệ), đặc biệt liên quan đến phơi nhiễm kéo dài do nghề nghiệp với các thuốc gây mê hít (bao gồm isofluran). Các phản ứng này được khẳng định bởi các thử nghiệm lâm sàng (như thử nghiệm thử thách methacholin). Tuy nhiên, nguyên nhân của phản ứng phản vệ khi phơi nhiễm với thuốc gây mê hít chưa rõ do sự phơi nhiễm cùng lúc với các thuốc khác nhau, trong đó nhiều thuốc đã được biết gây các phản ứng này.

Tăng nhẹ nồng độ fluorid vô cơ trong huyết thanh xảy ra trong

và sau khi gây mê bằng isofluran do sự giáng hóa thuốc. Nồng độ thấp fluorid vô cơ trong huyết thanh quan sát được (trung bình 4,4 micromol trong một nghiên cứu) dưới ngưỡng có thể gây độc cho thận nên không gây độc cho thận.

Các ADR thu được từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu mãi chưa ước tính được tần suất nên xếp loại "chưa xác định được tần suất" bao gồm:

*Chưa xác định được tần suất*

Huyết học: carboxyhemoglobin huyết.

Miễn dịch: phản ứng phản vệ, quá mẫn.

Chuyển hóa: tăng kali huyết, tăng glucose huyết.

Tâm thần: kích động, mê sảng, tâm trạng thay đổi.

Thần kinh: co giật, suy giảm hoạt động tinh thần.

Tim mạch: rối loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, ngừng tim, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, nhịp tim nhanh, xoắn đỉnh, hạ huyết áp, chảy máu ở bệnh nhân đình chỉ thai nghén.

Hô hấp: co thắt phế quản, khó thở, thờ rít, ức chế hô hấp, co thắt thanh quản.

Tiêu hóa: liệt ruột, buồn nôn, nôn.

Gan mật: hoại tử gan, tổn thương tế bào gan, tăng bilirubin huyết.

Da và tổ chức dưới da: sưng mắt, viêm da tiếp xúc, ban da.

Cơ - xương - khớp: tăng myoglobin niệu, tiêu cơ vân.

Thận: tăng creatinin huyết, giảm urê huyết.

Toàn thân: tăng thân nhiệt ác tính, tức ngực, rét run.

Xét nghiệm: tăng số lượng bạch cầu, tăng enzym gan, tăng fluorid huyết, giảm cholesterol huyết, giảm phosphatase kiềm, tăng creatinin kinase, bất thường điện não đồ.

*Ở trẻ em:* Dùng các thuốc gây mê hít liên quan đến tăng nồng độ kali huyết thanh (hiếm gặp) có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim và tử vong trong thời kỳ hậu phẫu. Trong giai đoạn khởi mê, tình trạng tăng tiết nước bọt và dịch khí phế quản có thể gây co thắt thanh quản.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Trong quá trình gây mê bằng isofluran, ADR thường gặp là ức chế hô hấp và hạ huyết áp, do đó cần phải theo dõi chặt chẽ hô hấp và huyết áp. Cần thiết phải thực hiện những biện pháp hỗ trợ để chống hạ huyết áp và ức chế hô hấp do gây mê quá sâu. Khi đó cần giảm nồng độ isofluran hít vào. Đối với người bệnh phẫu thuật thần kinh, thông khí phổi phải được điều khiển. Trong quá trình gây mê sâu, lưu lượng máu não có xu hướng tăng; để đề phòng tăng áp lực nội sọ, cần tăng thông khí phổi cho người bệnh trước và trong quá trình gây mê.

Để tránh ADR có thể xảy ra trong quá trình khởi mê bằng isofluran có thể dùng loại thuốc barbiturat tác dụng ngắn hoặc propofol, tiếp theo là hít hỗn hợp isofluran.

Các hiện tượng run sau phẫu thuật cần được theo dõi và điều chỉnh thân nhiệt.

Điều trị tăng thân nhiệt ác tính bao gồm: ngừng isofluran, tiêm tĩnh mạch dantrolen natri và điều trị hỗ trợ. Điều trị này bao gồm các nỗ lực để hồi phục thân nhiệt về bình thường, hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn khi cần và điều trị rối loạn nước, điện giải, thăng bằng acid - base. Suy thận có thể xuất hiện muộn hơn, theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu nếu có thể.

#### **Liều lượng và cách dùng**

Việc lựa chọn thuốc tiền mê tùy vào nhu cầu của từng bệnh nhân cụ thể, lưu ý đến tác dụng ức chế hô hấp và tác dụng kích thích tiết nhẹ của isofluran. Có thể cân nhắc dùng thuốc kháng cholinergic, nhưng khởi mê bằng đường hít thích hợp hơn ở trẻ em.

Isofluran được dùng theo đường hít. Isofluran nên được đưa qua một bình bốc hơi được chuẩn hóa đặc biệt cho isofluran để có thể kiểm soát được chính xác nồng độ thuốc.

Giá trị nồng độ tối thiểu phế nang (MAC) ở người được thể hiện

trong bảng sau:

Tuổi	Giá trị MAC trung bình trong 100% oxygen	70% N <sub>2</sub> O
<b>Người lớn</b>		
26 ± 4 tuổi	1,28%	0,56%
44 ± 7 tuổi	1,15%	0,50%
64 ± 5 tuổi	1,05%	0,37%
<b>Trẻ em</b>		
Trẻ sơ sinh (đẻ non < 32 tuần tuổi)	1,28%	
Trẻ sơ sinh (đẻ non 32 - 37 tuần tuổi)	1,41%	
0 - 1 tháng	1,60%	
1 - 6 tháng	1,87%	
6 - 12 tháng	1,80%	
1 - 5 tuổi	1,60%	

**Khởi mê:** Nếu dùng isofluran cho khởi mê thì nồng độ bắt đầu khuyến cáo là 0,5%. Nồng độ từ 1,5 - 3,0% thường dẫn đến mê cho phẫu thuật trong vòng 7 - 10 phút.

Khuyến cáo sử dụng một barbiturat tác dụng ngắn hoặc một thuốc khởi mê tĩnh mạch như midazolam, propofol, etomidat để tránh ho hoặc co thắt thanh quản có thể xảy ra khi khởi mê bằng isofluran đơn độc hoặc phối hợp với khí oxygen hoặc hỗn hợp khí oxygen - dinitơ monoxyl.

**Duy trì mê:** Mức độ mê giai đoạn phẫu thuật được duy trì với nồng độ 1,0 - 2,5% isofluran khi dùng cùng hỗn hợp dinitơ monoxyl và oxygen. Có thể cần tăng thêm 0,5 - 1,0% khi isofluran chỉ dùng cùng oxygen. Nếu cần thêm tác dụng giãn cơ, có thể dùng thêm các thuốc giãn cơ. Trong khi duy trì mê, huyết áp tỉ lệ nghịch với nồng độ isofluran khi không có các biến chứng khác. Huyết áp có thể giảm quá mức khi gây mê sâu, trong các trường hợp này có thể điều chỉnh bằng cách giảm lượng thuốc gây mê.

**Ở người cao tuổi:** Thường cần dùng nồng độ isofluran thấp hơn để duy trì mê trong phẫu thuật.

**Ở trẻ em:** Không khuyến cáo sử dụng isofluran là thuốc khởi mê hít ở trẻ em do gây ra ho, tăng tiết nước bọt, dịch khí phế quản và co thắt thanh quản. Thay thế chất hấp phụ CO<sub>2</sub> bị khô: Khi nhân viên y tế nghi ngờ các chất hấp phụ CO<sub>2</sub> bị khô, phải thay chất hấp phụ.

**Tương tác thuốc**

Việc sử dụng đồng thời isofluran và các thuốc sau đây phải theo dõi chặt chẽ tình trạng lâm sàng của bệnh nhân:

**Các phối hợp nên tránh**

**Thuốc cường beta giao cảm, thuốc cường alpha và beta giao cảm:** Thận trọng khi dùng các thuốc này trong khi dùng isofluran do nguy cơ rối loạn nhịp thất.

**Thuốc ức chế không chọn lọc MAO:** Isofluran dùng cùng thuốc ức chế MAO không chọn lọc có nguy cơ tăng huyết áp và mất ổn định huyết động trong quá trình phẫu thuật. Khuyến cáo nên dừng thuốc 15 ngày trước khi phẫu thuật.

**Các phối hợp cần thận trọng**

**Thuốc chẹn beta:** Dùng cùng thuốc chẹn beta có thể tăng tác dụng lên tim mạch của các thuốc gây mê hít, bao gồm hạ huyết áp, giảm co bóp cơ tim. Nguy cơ ức chế cơ chế bù trừ tim mạch do giảm co bóp cơ tim tăng lên. Tác dụng của thuốc chẹn beta có thể được ức chế trong quá trình phẫu thuật bằng cách dùng các thuốc cường beta giao cảm.

**Adrenalin tiêm dưới da hoặc tiêm vào lợi:** Khi dùng cùng isofluran có thể tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất nặng do tăng nhịp tim mặc dù tác dụng làm tăng tính nhạy cảm của cơ tim với adrenalin khi dùng

isofluran kém hơn halothan. Nên giảm liều adrenalin (ví dụ 0,1 mg adrenalin trong 10 phút hoặc 0,3 mg trong 1 giờ ở người lớn). Các liều adrenalin lớn hơn 5 microgam/kg khi dùng dưới niêm mạc có thể gây rối loạn nhịp thất.

**Thuốc cường giao cảm gián tiếp (như amphetamin và các dẫn xuất, các thuốc kích thần, thuốc ức chế thèm ăn, ephedrin và các dẫn xuất):** Khi dùng cùng isofluran có thể tăng nguy cơ tăng huyết áp trước và sau phẫu thuật. Ở bệnh nhân phẫu thuật không phải trường hợp cấp cứu, nên ngừng các thuốc này vài ngày trước khi phẫu thuật.

**Thuốc chẹn kênh calci:** Isofluran có thể dẫn đến hạ huyết áp đáng kể ở bệnh nhân đang điều trị thuốc chẹn kênh calci, đặc biệt là dẫn xuất dihydropyridin. Thận trọng khi dùng thuốc chẹn kênh calci với các thuốc gây mê hít do nguy cơ tác dụng cộng hợp giảm co bóp cơ tim.

**Các chất cảm ứng CYP2E1:** Các thuốc hoặc các chất tăng hoạt tính của CYP2E1 (như isoniazid, rượu) có thể tăng chuyển hóa isofluran và dẫn đến tăng nồng độ fluorid trong huyết tương.

**Isoniazid:** Isofluran có thể tăng tác dụng gây độc hại gan của isoniazid bằng cách tăng tạo các chất chuyển hóa độc hại của isoniazid. Phải ngừng điều trị bằng isoniazid một tuần trước khi phẫu thuật và không được tiếp tục dùng isoniazid cho tới 15 ngày sau.

**Thuốc giãn cơ:** Isofluran tăng rõ rệt tác dụng của tất cả các thuốc giãn cơ thường dùng, tác dụng này thể hiện mạnh nhất đối với các thuốc giãn cơ không khử cực. Do đó những thuốc này chỉ dùng với liều bằng 1/3 đến 1/2 liều thường dùng. Neostigmin có tác dụng đối với các thuốc giãn cơ không khử cực nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng giãn cơ của chính isofluran.

**Succinylcholin:** Dùng succinylcholin với các thuốc gây mê hít có liên quan đến tăng nồng độ kali trong huyết tương (hiếm) dẫn đến rối loạn nhịp tim và gây tử vong ở bệnh nhân trẻ em trong quá trình hậu phẫu.

**Opioid, benzodiazepin và các thuốc an thần khác:** Các thuốc này có thể gây ức chế hô hấp, vì vậy, nên thận trọng khi dùng cùng isofluran.

**Dinitơ monoxid:** MAC của isofluran giảm khi dùng cùng dinitơ monoxid ở người lớn.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Gây hạ huyết áp và ức chế hô hấp.

**Xử trí:** Cần ngừng ngay thuốc gây mê, theo dõi chặt chẽ huyết áp và hô hấp. Điều trị hỗ trợ khi cần để điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp và ức chế hô hấp do gây mê sâu. Kiểm tra đường thở có thông thoáng không và tùy theo tình hình cụ thể mà tiếp tục sử dụng hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp có kiểm soát với oxygen tinh khiết. Cần hỗ trợ và duy trì tình trạng huyết động tốt.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**ISONIAZID**

**Tên chung quốc tế:** Isoniazid.

**Mã ATC:** J04AC01.

**Loại thuốc:** Thuốc chống lao.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg.

Sirô: 50 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: 100 mg/1 ml.

**Dược lực học**

Isoniazid, còn có tên gọi là isonicotinic hydrazid acid (INH) là thuốc được lựa chọn hàng đầu và được sử dụng kết hợp với các