

trong bảng sau:

Tuổi	Giá trị MAC trung bình trong 100% oxygen	70% N ₂ O
Người lớn		
26 ± 4 tuổi	1,28%	0,56%
44 ± 7 tuổi	1,15%	0,50%
64 ± 5 tuổi	1,05%	0,37%
Trẻ em		
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 monoxyd.

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 monoxyd 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 CO₂ bị khô: Khi nhân viên y tế nghi ngờ các chất hấp phụ CO₂ 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

thuốc chống lao khác trong điều trị và phòng lao. Thuốc đặc hiệu cao, có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và một số *Mycobacterium* không điển hình khác như *M. bovis*, *M. kansasii*. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Nồng độ tối thiểu kìm vi khuẩn lao là 0,02 - 0,2 microgam/ml. Trong số các mycobacteria không gây bệnh lao (không điển hình) chỉ có *M. kansasii* thường nhạy cảm với INH. Tuy nhiên, bao giờ cũng phải làm test *in vitro*, vì nồng độ ức chế cần thiết có thể khá cao, vượt quá 500 microgam/ml. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn với các mycobacteria phân chia nhanh nhưng chỉ có tác dụng kìm hãm các khuẩn đang không phân chia. Các vi khuẩn phân chia được 1 hoặc 2 lần trước khi ngừng phân chia.

Isoniazid có tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ của thuốc ở ngay tại vị trí nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của chính vi khuẩn. Cơ chế tác dụng chính xác của isoniazid vẫn chưa biết, có vài giả thuyết đưa ra như thuốc gây rối loạn chuyển hóa protein của vi khuẩn, rối loạn acid nucleic, carbohydrat và lipid. Cơ chế tác dụng chính là thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic là thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn nhạy cảm, dẫn đến mất tính kháng acid và rối loạn việc tạo thành thành tế bào vi khuẩn lao.

Kháng thuốc mắc phải và tự nhiên của *M. tuberculosis* đối với isoniazid cả *in vivo* và *in vitro*. Kháng thuốc *in vitro* đã được chứng minh diễn ra theo kiểu bậc thang. Cơ chế kháng thuốc có thể là rối loạn khả năng thẩm thấu của thuốc vào vi khuẩn do vi khuẩn đột biến di truyền kháng thuốc. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh nếu isoniazid dùng đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng thuốc với mục đích dự phòng. Để phòng kháng thuốc, phải dùng phối hợp isoniazid với 3 - 4 thuốc điều trị lao khác và không bao giờ được dùng đơn độc. Ở Việt Nam, tỉ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Dạng thương phẩm có dạng chỉ chứa isoniazid, có dạng chứa isoniazid và một hoặc hai thuốc chống lao khác với các hàm lượng khác nhau.

Dược động học

Isoniazid hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường tiêu hóa và tiêm bắp. Sau khi uống liều đơn 300 mg, uống lúc đói đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 3 - 7 microgam/ml sau 1 - 2 giờ. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng isoniazid. Nồng độ isoniazid trong huyết tương ở những người chuyển hóa nhanh chỉ bằng 50% hoặc thấp hơn so với những người chuyển hóa chậm.

Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. 10 - 15% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 90 - 100% nồng độ thuốc trong huyết tương ở cùng thời điểm. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hang lao, dễ dàng qua nhau thai và vào thai nhi. Nồng độ isoniazid trong sữa mẹ tương đương với nồng độ thuốc trong huyết tương.

Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa và dehydrazin hóa. Các chất chuyển hóa chủ yếu là acetylisoniazid acid isonicotinic, monoacetylhydrazin, diacetylhydrazin và isonicotinyl glycin. Tốc độ acetyl hóa phụ thuộc vào từng cá thể và sự thay đổi của gen liên quan enzym N-acetyltransferase. Trung bình 50% dân số châu Phi và châu Âu thuộc loại chuyển hóa isoniazid chậm, ngược lại, người châu Á chủ yếu thuộc loại chuyển hóa nhanh. Mặc dù có đến 80% dân Trung Quốc, Nhật Bản và người Alaska bản xứ có kiểu gen chuyển hóa nhanh, nhưng chỉ có 30 - 50% có kiểu hình chuyển hóa nhanh, còn lại là chuyển hóa trung gian. Nửa đời thải trừ của isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường là từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại người chuyển hóa thuốc

nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng.

Chất chuyển hóa monoacetylhydrazin được tạo thành bởi acetyl hóa acetylisoniazid, chất này có khả năng gây độc với gan đã được chứng minh trên động vật thực nghiệm.

Hiệu quả điều trị của isoniazid không khác nhau giữa nhóm chuyển hóa nhanh và chậm, nếu isoniazid được dùng hàng ngày hoặc 2 - 3 lần trong tuần. Tuy nhiên hiệu quả điều trị sẽ giảm ở nhóm người bệnh chuyển hóa isoniazid nhanh nếu chỉ dùng isoniazid 1 lần trong tuần.

Khi chức năng thận giảm, thải trừ isoniazid chỉ hơi chậm lại, nhưng điều này lại ảnh hưởng nhiều đến nhóm người bệnh chuyển hóa chậm. Vì vậy nếu người bệnh suy thận nặng, đặc biệt có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút mà người bệnh này lại thuộc loại chuyển hóa chậm thì nhất thiết phải giảm liều.

Ở người lớn, khoảng 75 - 96% thuốc chuyển hóa hoặc chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Điều trị lao

Isoniazid phối hợp với các thuốc chống lao khác theo các phác đồ chuẩn điều trị bệnh lao. Nếu vi khuẩn kháng isoniazid hoặc người bệnh gặp ADR nặng, thì phải ngừng dùng isoniazid thay bằng thuốc khác.

Nhiễm một số các Mycobacteria không điển hình nhạy cảm, phối hợp với một số kháng sinh khác. Trước khi dùng, phải xác định *in vitro* nồng độ ức chế tối thiểu.

Dự phòng lao:

Isoniazid được chỉ định dự phòng lao cho các nhóm người bệnh sau:

Những người trong gia đình có người bị lao và người thường xuyên tiếp xúc với người mới được chẩn đoán bệnh lao AFB(+) mà có test Mantoux dương tính và chưa tiêm phòng BCG, bất kể tuổi nào.

Những người có test Mantoux dương tính đang được điều trị đặc biệt như điều trị corticosteroid dài ngày, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc độc hại với tế bào hoặc điều trị bằng chiếu tia xạ.

Người nhiễm HIV có test Mantoux dương tính hoặc biết đã có tiếp xúc với người bệnh có khuẩn lao trong đờm, ngay cả khi test Mantoux âm tính.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với isoniazid, người có tiền sử bị tổn thương gan do isoniazid.

Người bị suy gan nặng, viêm gan nặng.

Người bị viêm đa dây thần kinh và người bị động kinh.

Thận trọng

Người bị suy dinh dưỡng, phụ nữ mang thai, đái tháo đường, nghiện rượu có nguy cơ cao mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên. Cần dùng đồng thời pyridoxin 10 - 50 mg/ngày ở những người này. Với người suy giảm chức năng thận nặng, có $Cl_{cr} < 25$ ml/phút, phải giảm liều isoniazid, đặc biệt là người chuyển hóa isoniazid chậm.

Thận trọng với người bị porphyrin niệu.

Trong thời gian điều trị isoniazid mà uống rượu hoặc phối hợp với rifampicin thì có nguy cơ làm tăng độc tính với gan.

Nguy cơ tăng độc tính với gan liên quan đến tuổi (mặc dù trẻ em cũng có nguy cơ tổn thương gan do isoniazid), nghiện rượu, bệnh gan mạn tính. Ngừng thuốc khi có biểu hiện viêm gan cấp tính (AST và ALT > 3 lần giới hạn trên). Xét nghiệm chức năng gan trước điều trị và định kỳ hàng tháng.

Thời kỳ mang thai

Isoniazid qua được nhau thai. Cho tới nay chưa có bằng chứng nguy cơ nào đối với mẹ và thai khi dùng isoniazid cho người mang thai. Nên bổ sung vitamin B₆ (25 mg/ngày) trong khi dùng isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Isoniazid vào sữa mẹ nhưng nồng độ trong sữa thấp, chưa đủ để gây độc và không có tác dụng điều trị cho trẻ bú mẹ. Chưa có tài liệu cũng như dấu hiệu nào về các ADR xảy ra với trẻ đang bú mẹ khi các bà mẹ này điều trị isoniazid. Tuy nhiên, cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện ADR của thuốc. Nên cho mẹ và trẻ dùng thêm vitamin B₆.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực tế lâm sàng cho thấy ADR chiếm khoảng 5% tổng số người bệnh điều trị isoniazid. ADR thường gặp nhất là rối loạn chức năng gan và nguy cơ này tăng lên theo tuổi người bệnh. Ngoài ra, các ADR như phản ứng mẫn cảm và viêm thần kinh ngoại vi cũng thường xảy ra.

Thường gặp

Toàn thân: mệt mỏi, chán ăn.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, khô miệng, đau vùng thượng vị.

Gan: viêm gan (vàng da, vàng mắt, tăng transaminase).

Thần kinh: viêm dây thần kinh ngoại vi biểu hiện tê bì tay hoặc chân.

Ít gặp

Toàn thân: sốt.

Da: nổi ban (kể cả ban đỏ đa dạng), ban xuất huyết, hội chứng giống lupus, rụng tóc.

Máu: giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa acid, thiếu máu.

Mạch: viêm mạch.

Xương khớp: đau lưng, đau khớp.

Thần kinh: co giật, thay đổi tính tình hoặc tâm thần.

Các ADR khác: mẫn cảm như ban da, methemoglobin huyết, bí đại, tăng cân, đau tại nơi tiêm, táo bón, tăng đường huyết, tăng phản xạ, vú to, rối loạn chảy máu và đông máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên cũng có những ADR kéo dài, ví dụ như trường hợp viêm gan. Những yếu tố nguy cơ làm tăng ADR của thuốc gồm người cao tuổi, người bị bệnh đái tháo đường, người có tiền sử loạn thần, suy thận, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, urê huyết cao, người nhiễm HIV, người đang dùng thuốc chống động kinh như hydantoin. Cần phải đánh giá chức năng gan trước khi dùng isoniazid ở những người này.

Để giảm bớt ADR của isoniazid đối với hệ thần kinh, phải thường xuyên dùng thêm vitamin B₆ hàng ngày với liều từ 10 mg/ngày. Nếu bị viêm thần kinh ngoại vi thì dùng vitamin B₆ liều 50 mg, ngày 3 lần.

Nếu có các triệu chứng viêm gan (khó chịu, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn) thì cần tạm ngừng thuốc để đánh giá.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Isoniazid thường dùng đường uống, tốt nhất là uống trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Có thể uống thuốc cùng với bữa ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa. Thuốc có thể dùng đường tiêm bắp khi không uống được.

Phòng bệnh lao

Trẻ em: Uống 5 mg/kg/24 giờ, tối đa 300 mg/24 giờ, ngày một lần trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp, 10 mg/kg thể trọng, tối đa 300 mg, mỗi ngày một lần.

Người lớn: Uống 5 mg/kg/24 giờ (liều thường dùng là 300 mg/24 giờ). Dùng hàng ngày trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp: 300 mg mỗi ngày một lần.

Điều trị lao

Isoniazid bao giờ cũng phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác, như streptomycin, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol theo các phác đồ điều trị quốc gia.

Liều điều trị thông thường ở người lớn và thiếu niên

Phối hợp với các thuốc chống lao khác.

Uống 5 mg/kg thể trọng, tối đa 300 mg isoniazid, dùng mỗi ngày một lần theo phác đồ điều trị. Tiêm bắp, 5 mg/kg thể trọng, mỗi ngày một lần, trong suốt thời gian điều trị; hoặc mỗi tuần tiêm 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.

Liều điều trị thông thường ở trẻ em

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao). Uống 10 mg/kg (tối đa 300 mg/lần): 3 lần/tuần hoặc 15 mg/kg: 2 lần/tuần.

Tiêm bắp, 5 mg/kg thể trọng, tối đa 300 mg mỗi ngày một lần.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp isoniazid với các thuốc: artesunat, pimozid, tegafu, thioridazin.

Isoniazid làm tăng nồng độ, độc tính của các thuốc sau: acetaminophen, aripiprazol, artesunat, brexpiprazol, carbamazepin, clorzoxazon, cilostazol, citalopram, cycloserin, cơ chất CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, dofetilid, doxorubicin, eliglustat, fesoterodin, flibanserin, fosphenytoin, hydrocodon, lomitapid, metoprolol, nebivolol, nimodipin, phenytoin, pimozid, propacetamol, dẫn chất theophyllin, thioridazin, tizanidin.

Isoniazid có thể làm giảm tác dụng của: artesunat clopidogrel, codein, itraconazol, ketoconazol, levodopa, tamoxifen, tegafur, tramadol.

Các thuốc làm giảm tác dụng của isoniazid: disulfiram, ethionamid, propafenon, dẫn chất rifamycin.

Các chú ý tương tác khác

Isoniazid phối hợp với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximid, phenytoin, primidon) làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết tương do đó tăng độc tính lên gan của isoniazid và nguy cơ tăng độc tính của các thuốc trên. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid ức chế chuyển hóa của benzodiazepin (diazepam, triazolam), làm tăng độc tính. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid có tác dụng ức chế MAO, có thể gây ra hội chứng serotonin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin hoặc các thuốc có serotonin.

Isoniazid làm tăng nồng độ của theophyllin trong huyết tương. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Ether, các thuốc mê (nitơ oxyd, ketamin, halothan, thiopental, alfentanil) làm tăng độc tính lên gan của isoniazid. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Dùng đồng thời rifampicin, cycloserin, acetaminophen hoặc rượu với isoniazid có thể làm tăng độc tính với gan, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan.

Dùng đồng thời isoniazid với niridazol có thể làm tăng ADR đối với hệ thần kinh, như co giật và rối loạn tâm thần.

Isoniazid, cycloserin, ethionamid làm tăng ADR lên hệ thần kinh. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với cycloserin hoặc ethionamid. Dùng isoniazid với disulfiram có thể gây rối loạn vận động và tâm thần do rối loạn chuyển hóa dopamin. Tránh dùng kết hợp hai thuốc này.

Isoniazid làm giảm nồng độ ketoconazol, itraconazol trong huyết thanh, vì vậy làm giảm tác dụng điều trị nấm của thuốc này. Isoniazid ức chế sự nhân lên của vắc xin BCG sống giảm độc lực,

bởi vậy vắc xin BCG có thể không có tác dụng ở người đang được điều trị bằng isoniazid.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của isoniazid: antacid, corticosteroid, cyproteron.

Các thuốc kim loại kháng acid (nhôm hydroxyd, magesi hydroxyd), nhất là nhôm hydroxyd, làm giảm hấp thu isoniazid. Cần phải uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.

Các corticoid dùng đường toàn thân làm giảm nồng độ và tác dụng của isoniazid do làm tăng thải trừ isoniazid.

Tương tác thuốc - thức ăn

Isoniazid làm giảm hấp thu acid folic và tăng chuyển hóa pyridoxin. Do đó thức ăn cần tăng cường folat, niacin và magesi.

Isoniazid làm ức chế chuyển hóa tyramin (có nhiều trong phô mai, rượu vang đỏ, đậu nành, bia tươi) do đó không ăn quá nhiều loại thức ăn này khi dùng isoniazid.

Isoniazid ức chế diamin oxidase gây đau đầu, vã mồ hôi, run tay, nóng bừng, tiêu chảy, ngứa, khó thở, thờ rít hoặc hạ huyết áp nếu dùng thức ăn có chứa histamin (cá ngừ, saury, một số loại cá vùng nhiệt đới).

Tương kỵ

Không trộn isoniazid với các thuốc trong cùng bơm tiêm hoặc trong dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Isoniazid liều 1,5 g trở lên có nguy cơ gây độc; liều 10 - 15 g có thể gây chết người nếu không được cấp cứu, hoặc liều gây tử vong là trên 200 mg/kg thể trọng. Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác và thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp và ức chế TKTW, có thể nhanh chóng chuyển từ sững sờ sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, aceton niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc điều trị không triệt để, có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ TKTW, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal-5-phosphat trong não.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc đầu tiên là phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp.

Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết hợp với pyridoxin hydroclorid. Liều dùng của pyridoxin hydroclorid ngang với liều isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin hydroclorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng.

Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì cần rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

Ở một số người bệnh vẫn còn ở trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxin, thì sau khoảng 36 - 42 giờ hôn mê sẽ tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g pyridoxin hydroclorid nữa, khoảng 30 phút sau, người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên, nếu dùng pyridoxin quá liều thì cũng có thể gây ADR về thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng pyridoxin để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid. Liều tối đa pyridoxin chưa biết. Liều trong phạm vi 70 - 357 mg/kg tiêm trong vòng 1 giờ và 52 g tiêm tĩnh mạch đã được dùng trong quá liều isoniazid mà không có triệu chứng độc của pyridoxin.

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu cũng phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc qua thận ra khỏi cơ thể và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện

để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra. Thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với dùng thuốc lợi tiểu. Ngoài ra phải có liệu pháp chống thiếu oxygen, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc. Chống nhiễm toan chuyển hóa.

Cập nhật lần cuối: 2016.

ISOPRENALIN (Isoproterenol)

Tên chung quốc tế: Isoprenaline.

Mã ATC: R03CB01, R03AB02, C01CA02.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta-adrenergic không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 0,2 mg/1 ml (isoprenalin hydroclorid).

Dược lực học

Isoprenalin tác dụng trực tiếp lên thụ thể beta-adrenergic. Ở liều điều trị, thuốc ít hoặc không tác dụng lên thụ thể alpha-adrenergic. Tác dụng của thuốc lên thụ thể beta-adrenergic được cho là do kích thích sản xuất AMP vòng (adenosin-3', 5'-monophosphat) vì hoạt hóa enzym adenyl cyclase. Tác dụng chính của isoprenalin ở liều điều trị là làm giãn phế quản, kích thích tim và giãn mạch ngoại vi. Khi dùng isoprenalin kéo dài hoặc quá thường xuyên, bệnh nhân có thể dung nạp các tác dụng trên tim và giãn phế quản.

Trên cơ trơn: Isoprenalin làm giãn cơ trơn phế quản, cơ trơn dạ dày ruột và tử cung do kích thích thụ thể beta₂-adrenergic. Ngoài ra, isoprenalin ức chế giải phóng histamin do kháng nguyên gây ra, ức chế chất phản ứng chậm của phản vệ. Trên bệnh nhân bị co thắt phế quản, isoprenalin ở liều thường dùng có thể làm giảm co thắt phế quản, làm tăng dung tích sống, làm giảm thể tích cặn trong phổi và làm các dịch tiết ở phổi dễ dàng thoát ra ngoài. Tuy nhiên, oxy động mạch có thể tiếp tục giảm, co thắt phế quản có thể xuất hiện trở lại khi thuốc hết tác dụng.

Trên tim mạch: Isoprenalin tác động lên các thụ thể beta₁-adrenergic ở tim, làm tăng tần số tim thông qua nút xoang và tăng co bóp cơ tim. Cung lượng tim thường tăng, đi kèm với tăng thể tích nhát bóp. Isoprenalin có thể làm cơ tim tăng tiêu thụ oxy, làm tăng công năng của tim và làm giảm hiệu suất của tim. Mặc dù thuốc có thể làm tăng lưu lượng động mạch vành do làm giãn động mạch vành trực tiếp và gián tiếp, nhưng có thể không cung cấp đủ nhu cầu oxy tăng lên của cơ tim dẫn đến suy vành và thiếu oxy cơ tim. Tác dụng gây giãn mạch vành trên bệnh nhân có bệnh mạch vành dễ làm máu chuyển từ các vùng thiếu máu cục bộ đến các vùng giãn mạch. Dùng isoprenalin trên bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp có thể làm vùng thiếu máu mở rộng.

Trên bệnh nhân có block nhĩ thất, isoprenalin làm rút ngắn thời gian dẫn truyền và thời kỳ trơ của nút nhĩ thất, làm tăng tốc độ và lực co bóp của tâm thất; nhờ vậy có thể loại bỏ hoặc ngừa tái phát nhịp tim chậm. Trên một số bệnh nhân, isoprenalin có thể tạm thời ngăn ngừa rung thất hoặc nhịp nhanh thất nhờ tạo nhịp nhanh xoang giúp rút ngắn thời kỳ tâm trương và ức chế tạo nhịp thất.

Rối loạn nhịp tim, bao gồm ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, nhịp ngoại vị ở tâm thất hoặc rung thất có thể xảy ra trên bệnh nhân dùng isoprenalin, đặc biệt khi dùng liều cao trên bệnh nhân sốc tim, nhiễm toan, giảm oxy máu, tăng hoặc giảm kali huyết, hoặc bệnh nhân nhạy cảm với tác dụng này của isoprenalin do trước đó đã dùng các thuốc như digitalis hoặc một số thuốc gây mê.

Isoprenalin làm giãn các động mạch và tiểu động mạch ở cơ xương, với mức độ ít hơn ở các mạch mạc treo, ruột, phổi và đùi do tác động lên thụ thể beta-adrenergic. Chưa ghi nhận ảnh hưởng của