

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kẽm là chất ăn mòn trong trường hợp quá liều. Các triệu chứng quá liều là ăn mòn và viêm màng nhầy miệng và ruột, có thể xảy ra loét rồi đến thủng dạ dày.

Xử trí: Tránh rửa dạ dày và gây nôn. Có thể dùng các chất làm dịu như sữa, các chất tạo chelat như natri calci edetat. Điều trị hỗ trợ dấu hiệu và triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2020.

KETAMIN

Tên chung quốc tế: Ketamine.

Mã ATC: N01AX03.

Loại thuốc: Thuốc mê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ketamin tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp dưới dạng ketamin hydroclorid. Liều lượng được tính theo ketamin base: 10 mg/ml (ống 5 ml, 20 ml), 50 mg/ml (ống 2 ml, 10 ml); 100 mg (ống 10 ml).

Dược lực học

Ketamin có tác dụng gây mê ngắn, xuất hiện nhanh cơ chế gây mê do cắt đứt chọn lọc những con đường hội tụ ở não, thuốc gây dịu thần kinh và làm mất trí nhớ trong đó người bệnh vẫn có vẻ tỉnh nhưng cách biệt với môi trường, bất động và không cảm thấy đau. Với liều thấp không đủ gây mê, ketamin có tác dụng giảm đau có thể do tương tác với các amin sinh học và opiat. Bình thường ketamin không ảnh hưởng trên các phản xạ ở họng và thanh quản; trương lực cơ vẫn bình thường hoặc hơi tăng.

Tác dụng kích thích hô hấp và tim mạch của ketamin có thể sử dụng cho những người có nguy cơ cao trong sốc do giảm thể tích máu. Thuốc có tác dụng giãn phế quản và do đó cũng có thể dùng cho những người bị hen phế quản và điều trị hen bằng thở máy. Tác dụng giống giao cảm bị ức chế nếu đã dùng trước các thuốc kháng acetylcholin. Có thể sử dụng tác dụng giảm đau của ketamin để hỗ trợ cho gây tê từng vùng hay trong các trường hợp chấn thương rộng. Trên lâm sàng ketamin thường phối hợp với đa số thuốc mê thông thường và các thuốc giãn cơ nếu hô hấp của người bệnh vẫn được kiểm soát.

Tiêm tĩnh mạch liều 2,0 mg/kg có tác dụng gây mê để phẫu thuật trong vòng 30 giây sau khi tiêm và kéo dài tác dụng 5 - 15 phút. Tiêm bắp liều 10 mg/kg có tác dụng gây mê để phẫu thuật trong 3 - 5 phút sau khi tiêm và kéo dài tác dụng 12 - 25 phút. Để kéo dài thời gian gây mê hay giảm đau có thể tiếp tục truyền nhỏ giọt ketamin.

Dược động học

Hấp thu: Ketamin hấp thu nhanh sau khi tiêm và phân bố nhanh vào các mô được tưới máu tốt kể cả não, sinh khả dụng đường uống là 16%.

Phân bố: Nghiên cứu trên súc vật cho thấy ketamin tập trung nhiều ở mô mỡ, gan và phổi. Nửa đời phân bố khoảng 7 - 15 phút và thể tích phân bố khoảng 3 lít/kg.

Chuyển hóa: Ketamin chuyển hóa ở gan tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Các đường chuyển hóa khác là phản ứng hydroxyl hóa vòng cyclohexan và liên hợp với acid glucuronic. Tuy nhiên, tác dụng gây mê có thể chấm dứt khi có sự phân bố lại nồng độ thuốc từ não đến các tổ chức ngoại vi.

Thải trừ: 90% liều được bài xuất ra nước tiểu trong đó có khoảng 4% dưới dạng ketamin nguyên vẹn, 5% được thải trừ theo đường phân. Nửa đời thải trừ cuối là khoảng 2 - 3 giờ và độ thanh thải là 1,3 lít/phút.

Chỉ định

Gây mê để làm thủ thuật, chẩn đoán hay phẫu thuật ngắn mà không yêu cầu phải gây giãn cơ; gây mê sau đó duy trì mê bằng các thuốc khác hoặc gây mê bổ sung. Ketamin có giá trị đặc biệt trong gây mê nhiều lần ở trẻ em.

Các lĩnh vực áp dụng đặc biệt hay các thủ thuật gây đau thì sử dụng tiêm bắp.

Cắt bỏ mô hoại tử, băng bó gây đau, ghép da ở người bị bỏng và các phẫu thuật nông khác.

Các kỹ thuật chẩn đoán thần kinh như bơm hơi chụp não, chụp não thất, làm tủy dò và chọc ống sống.

Các kỹ thuật chẩn đoán và mổ mắt, tai, mũi, mồm, kể cả nhổ răng. Gây mê ở người có nguy cơ thấp suy chức năng sống, hay phải tránh gây suy chức năng sống, nếu có thể.

Các kỹ thuật chỉnh hình như nắn xương kín, đóng đinh xương đùi, cắt cụt và sinh thiết.

Soi đại tràng sigma tiểu phẫu thuật hậu môn và trực tràng, cắt bao quy đầu và xoang chân lông.

Các thao tác đặt cathete vào tim.

Mở tử cung lấy thai, dùng đơn độc hoặc phối hợp ở bệnh nhân không bị tăng huyết áp.

Gây mê ở người hen, hoặc làm giảm thiểu những nguy cơ bị cơn co thắt phế quản hay cần phải gây mê ngay khi đang bị co thắt phế quản.

Chống chỉ định

Những người mẫn cảm với ketamin.

Không dùng thuốc ở những người bị tăng huyết áp, bệnh tim nặng vì sẽ gây hậu quả nghiêm trọng, người chấn thương sọ não kể cả những người có tiền sử tai biến mạch máu não. Không chỉ định cho người bệnh bị sản giật hay tiền sản giật, người có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Chỉ được dùng thuốc tại bệnh viện dưới sự hướng dẫn của các thầy thuốc gây mê có kinh nghiệm, trừ trường hợp cấp cứu.

Giống như đối với mọi thuốc mê, phải có sẵn các trang bị hồi sức để cấp cứu.

Các barbiturat và ketamin tương kỵ nhau về mặt hóa học do tạo thành tủa, vì vậy không tiêm cùng một bơm tiêm.

Dùng barbiturat và/hoặc thuốc ngủ cùng với ketamin có thể kéo dài thời gian hồi phục.

Trong thời gian hồi phục có thể có hiện tượng mê sáng cấp. Tỷ lệ phản ứng này có thể giảm bớt nếu giảm thiểu kích thích người bệnh bằng lời và bằng xúc giác, nhưng vẫn phải theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Không nên dùng ketamin cho những người dễ bị ảo giác hoặc rối loạn tâm thần.

Ketamin có thể gây tăng nhãn áp và không dùng khi có tổn thương ở mắt hay tăng nhãn áp.

Thận trọng ở bệnh nhân có hội chứng trào ngược. Vì các phản xạ họng và thanh quản thường vẫn hoạt động, nên tránh kích thích họng bằng cơ học, trừ khi đã dùng thuốc giãn cơ.

Mặc dù đã có báo cáo về khả năng hít phải chất cản quang khi dùng ketamin trong gây mê thực nghiệm, song trên thực tế lâm sàng ít khi có vấn đề này.

Nên theo dõi liên tục chức năng tim trong quá trình gây mê ở những người bệnh có tăng huyết áp, bệnh mạch vành, nhịp tim nhanh hay suy tim mất bù.

Vì đã có trường hợp tăng áp lực nội sọ trong khi gây mê bằng ketamin, nên cần phải lưu ý đặc biệt đối với những người bệnh có áp lực nội sọ tăng trước khi gây mê.

Nên tiêm liều tĩnh mạch trong thời gian 60 giây, nếu nhanh hơn có

thể gây hiện tượng suy hô hấp tạm thời hoặc ngừng thở. Trong các phẫu thuật có gây đau nội tạng, nên dùng ketamin phối hợp với một thuốc giảm đau khác.

Dùng thận trọng đối với người rối loạn chức năng gan, nghiện rượu và nhiễm độc rượu cấp.

Khi dùng ketamin cho người bệnh ngoại trú, không nên cho về khi chưa hồi phục hoàn toàn tri giác.

Người vận hành máy móc, tàu xe không nên làm việc trong vòng 24 giờ sau sử dụng ketamin.

Thời kỳ mang thai

Độ thanh thải ketamin giảm trong thời kỳ mang thai, có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu sử dụng trong thời kỳ mang thai. Nghiên cứu ảnh hưởng của ketamin trên thai nhi khi dùng thuốc trong lúc đẻ cho thấy liều lớn hơn 2 mg/kg có thể gây suy yếu và làm tăng trương lực cơ trẻ sơ sinh. Với liều thấp hơn (0,25 - 0,5 mg/kg) tuy an toàn trong giảm đau, song vẫn phải thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nào nói về những tai biến xảy ra ở người. Tuy nhiên vì nửa đời thải trừ của ketamin là 2,17 giờ ở những người bệnh không dùng thuốc trước đó, cho nên sau khoảng 11 giờ, không còn thấy thuốc trong huyết tương của người mẹ nữa. Vì vậy, cho bú sau 12 giờ thì lượng ketamin còn không đáng kể để gây tác dụng dược lý ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp và rất thường gặp

Tim mạch: huyết áp có thể tăng. Mức độ tăng huyết áp thay đổi từ 20 - 25% so với trước khi gây mê. Nhịp tim nhanh cũng thường thấy sau khi dùng ketamin.

Thần kinh: tăng trương lực cơ, có các biểu hiện cử động cơ cứng và giật rung đôi khi giống như cơn động kinh. Những biểu hiện này không phải do mức độ gây mê còn nhẹ và không cần tăng thêm thuốc mê.

Tâm thần: Các phản ứng cấp gồm mê sảng, đặc trưng bởi những giấc mơ sống động (vui vẻ hay không vui vẻ) hoặc ảo giác có hay không kèm theo hoạt động tâm thần vận động, được biểu hiện bằng lú lẫn và hành vi kích động, ảo thị giác. Có thể xảy ra trong vòng 24 giờ sau sử dụng, gặp ở 12% bệnh nhân. Thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh trong khoảng 15 - 45 tuổi. Mặc dù những giấc mơ và ảo giác thường bị mất đi khi tỉnh dậy nhưng một số người có thể hồi tưởng lại vài tuần sau phẫu thuật.

Biểu hiện khác: run, phát âm ngọng.

Ít gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm, hạ huyết áp.

Hô hấp: suy hô hấp, có thể dẫn tới ngừng thở nếu tiêm tĩnh mạch quá nhanh hoặc tiêm liều cao.

Tâm lý: giống như ở trên đối với những người bệnh dưới 15 tuổi và trên 65 tuổi.

Tiêu hóa: nôn nhưng thường không nặng, tăng enzym gan.

Hiếm gặp và rất hiếm gặp

Tim mạch: loạn nhịp tim.

Hô hấp: co thắt thanh quản hay các dạng tắc đường hô hấp khác.

Tiêu hóa: ăn không thấy ngon, buồn nôn hoặc nôn.

Nhãn khoa: nhìn đôi, rung giật nhãn cầu (nháy mắt), tăng nhẹ nhãn áp.

Biểu hiện khác: đau chỗ tiêm, ban đỏ tạm thời và/hoặc ban dạng sởi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có một số biện pháp có thể làm giảm các phản ứng cấp:

Cho uống trước lorazepam 4 mg hoặc diazepam 10 mg.

Tiêm tĩnh mạch diazepam 0,15 - 0,3 mg/kg vào cuối thời gian gây

mê hay midazolam 125 microgam/kg 3 phút trước lúc khởi mê.

Dùng liều khởi đầu không quá 2 mg/kg và duy trì mê với liều 0,5 - 1 mg/kg.

Truyền tĩnh mạch nhỏ giọt liều thấp.

Dùng glycopyrolat thay cho atropin hoặc scopolamin trong tiền mê.

Duy trì gây mê bằng các thuốc khác.

Điều trị các ADR:

Đối với suy hô hấp hay ngừng thở: Nên hỗ trợ hô hấp bằng máy trước khi dùng các thuốc hồi sức.

Đối với phản ứng cấp nguy kịch: Dùng barbiturat có tác dụng ngắn hay cực ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cho người lớn, người cao tuổi và trẻ em

Gây mê toàn thân:

Liều khởi đầu:

Tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 1 - 2 mg/kg trong 60 giây hoặc truyền tĩnh mạch nhỏ giọt dung dịch ketamin 0,1% trong dextrose 5% hay natri clorid 0,9% với tốc độ truyền nhỏ giọt trong khoảng 20 ml/phút bằng kỹ thuật nhỏ giọt (microdrop). Không nên dùng quá 4,5 mg/kg.

Tiêm bắp: 5 - 10 mg/kg, không nên dùng quá 13 mg/kg.

Liều duy trì:

Tiêm tĩnh mạch một lần, tiêm nhắc lại nửa liều khởi đầu nếu cần; hoặc truyền nhỏ giọt với tốc độ 10 - 50 microgam/kg với tốc độ 1 - 2 mg/phút. Liều duy trì phụ thuộc vào yêu cầu gây mê của người bệnh và dùng thêm thuốc mê khác. Những vận động cơ cứng và giật rung có thể xảy ra trong khi gây mê không có nghĩa là cần phải dùng thêm ketamin.

Tiêm bắp lặp lại một nửa liều khởi đầu khi cần thiết.

Gây mê bổ sung vào gây tê tại chỗ: Tiêm tĩnh mạch 5 - 30 mg (tối đa 30 mg) trước khi dùng thuốc tê tại chỗ. Có thể tiêm nhắc lại khi cần thiết.

Tác dụng dịu thần kinh và giảm đau:

Tiêm tĩnh mạch khởi đầu là 200 - 750 microgam (0,2 - 0,75 mg)/kg trong 2 - 3 phút, sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch 5 - 20 microgam (0,005 - 0,02 mg)/kg/phút.

Tiêm bắp khởi đầu là 2 - 4 mg/kg, sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch 5 - 20 microgam/kg/phút.

Đường uống: 5 - 8 mg/kg cho một liều, dùng 30 phút trước điều trị.

Lưu ý: Loại 100 mg/ml không dùng để tiêm tĩnh mạch trừ khi pha loãng thích hợp, loại 10 mg/ml không khuyến cáo pha loãng.

Tương tác thuốc

Khi dùng phối hợp với tubocurarin và atracurium, ketamin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ của các thuốc này.

Dùng ketamin cùng với theophylin làm tăng nguy cơ gây cơn động kinh và nhịp tim nhanh.

Nên dùng thận trọng ketamin đối với người bệnh đang dùng hormon giáp trạng vì có nguy cơ tăng huyết áp và nhịp tim nhanh.

Ketamin làm tăng tác dụng của các tác nhân kháng cholinergic.

Không khuyến cáo dùng ketamin với ergometrin trong sản khoa.

Các thuốc mê đường hô hấp loại halogen như enfluran, halothan, isofluran và methoxyfluran có thể kéo dài nửa đời thải trừ của ketamin. Vì vậy, khi dùng phối hợp với các thuốc này có thể làm chậm sự hồi phục của người bệnh sau gây mê.

Các thuốc chống tăng huyết áp hay ức chế TKTW kể cả những thuốc dùng để tiền mê hay khởi mê, bổ sung hoặc duy trì mê có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và/hoặc ức chế hô hấp khi dùng kết hợp với ketamin.

Dùng ketamin (đặc biệt ở liều cao) cùng với các thuốc gây tê halogen: Tăng nguy cơ nhịp tim chậm, hạ huyết áp và giảm cung

lượng tim.

Ketamin có thể đối kháng tác dụng gây ngủ của thiopental.

Tương kỵ

Không tiêm ketamin và barbiturat trong cùng một bơm tiêm vì 2 chất này tương kỵ nhau, sẽ tạo thành tủa. Các nhà sản xuất Mỹ đề nghị khi cần phối hợp ketamin với diazepam, nên dùng riêng biệt từng loại và không trộn lẫn trong cùng một dụng cụ.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều có thể gây ức chế hô hấp, vì vậy nên luôn sẵn sàng biện pháp thông khí để hỗ trợ. Trợ hô hấp bằng máy để duy trì độ bão hòa oxygen thích hợp trong máu và đào thải carbon dioxide thường được sử dụng hơn là dùng thuốc hồi sức.

Ketamin có độ an toàn lớn, một số trường hợp dùng quá liều ketamin không chủ định (gấp 10 lần liều thường dùng) đã được theo dõi trong một thời gian dài song vẫn được hồi phục hoàn toàn.

Cập nhật lần cuối: 2018.

KETOCONAZOL

Tên chung quốc tế: Ketoconazole.

Mã ATC: D01AC08, G01AF11, J02AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm, nhóm imidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem bôi ngoài da: ≤ 2%.

Dầu gội đầu: 1 - 2%.

Dược lực học

Cơ chế tác dụng: Ketoconazol là một thuốc chống nấm tổng hợp thuộc nhóm imidazol. Thuốc có tác dụng kìm hãm nấm ở nồng độ đạt được trong lâm sàng nhưng thuốc cũng có thể diệt nấm ở nồng độ cao sau khi ủ kéo dài. Cũng như các dẫn chất azol chống nấm khác, ketoconazol ức chế hoạt tính của cytochrom P450 là hệ enzym cần thiết cho quá trình khử methyl các 14 alpha-methyl-sterol (ví dụ, lanosterol) thành ergosterol là sterol chính của màng tế bào nấm, lượng ergosterol bị giảm sẽ làm thay đổi tính thấm và chức năng của màng tế bào. Tác dụng diệt nấm của ketoconazol ở nồng độ cao có thể là do tác dụng hóa lý trực tiếp của thuốc trên màng tế bào nấm. *In vitro*, ketoconazol nồng độ thấp 0,01 microgam/ml đã ngăn *Candida albicans* hình thành giả sợi nấm (pseudohyphae). Tác dụng này làm tăng khả năng nấm dễ bị thực bào khi cho thêm bạch cầu đa nhân vào môi trường nuôi cấy vì bạch cầu có khả năng thực bào dễ hơn ở pha nấm men (yeastphase) so với pha thể sợi nấm (mycelium).

Phổ tác dụng: Ketoconazol là thuốc chống nấm có phổ rộng, tác dụng trên nhiều loại nấm gây bệnh như *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* và *T. rubrum*, một vài chủng *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* và *Sporothrix schenckii*. Thuốc còn tác dụng trên một vài vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *enterococci*, *Nocardia* và *Actinomyces*.

Kháng thuốc: Một số chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol đã được phân lập ở một số người bệnh dùng thuốc. *C. albicans* kháng ketoconazol cũng có thể kháng chéo với các thuốc chống nấm azol khác (như fluconazol, itraconazol).

Ketoconazol trước đây đã được dùng đường uống để điều trị hội chứng Cushing (tăng năng vỏ tuyến thượng thận) do u tuyến thượng thận hoặc tuyến yên hoặc do các u lạc chỗ tiết corticotropin. Nhưng

hiện nay, do nguy cơ độc tính trên gan nên Cục Quản lý dược đã ra công văn số 5869/QLD-ĐK ngày 24/4/2012 ngừng cấp số đăng ký và lưu hành đối với thuốc có chứa ketoconazol dạng uống.

Dược động học

Hấp thu: Khi sử dụng ketoconazol tại chỗ ở người lớn, như kem bôi hay dầu gội đầu, không phát hiện được nồng độ ketoconazol trong cơ thể. Ở trẻ nhỏ, trong 1 nghiên cứu sử dụng kem ketoconazol bôi hàng ngày trên 40% diện tích da cơ thể ở 19 trẻ, nồng độ ketoconazol có thể phát hiện trên 5 trẻ, dao động từ 32 - 133 nanogam/ml.

Chỉ định

Điều trị các bệnh nấm da ở người lớn bao gồm: nấm bàn chân, nấm da đầu, hăm da do *Candida*.

Phòng và điều trị các tình trạng gàu, viêm da bã nhờn trên da đầu ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Kem bôi ngoài da: Không dùng ketoconazol dạng kem để bôi lên mắt. Trường hợp điều trị phối hợp với corticosteroid ngoài da, để tránh hiệu ứng tái lại sau khi ngừng điều trị kéo dài bằng corticosteroid, nên tiếp tục sử dụng corticosteroid bôi ngoài da mức độ nhẹ vào buổi sáng và bôi kem ketoconazol vào buổi tối sau đó rút dần corticosteroid ngoài da trong 2 - 3 tuần.

Dầu gội đầu: Không để dầu gội bắn vào mắt. Rửa sạch nếu bắn vào mắt. Trường hợp bệnh nhân điều trị kéo dài cùng corticosteroid dùng ngoài, cần giảm liều từ từ corticosteroid trong 2 - 3 tuần trong khi sử dụng dầu gội ketoconazol để tránh hiệu ứng tái phát.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đủ lớn trên phụ nữ mang thai. Dữ liệu hạn chế về phơi nhiễm thuốc trong thời kỳ mang thai không ghi nhận ảnh hưởng có hại nào của ketoconazol dạng kem bôi/dầu gội đầu trên phụ nữ mang thai hay thai nhi và trẻ sơ sinh. Dữ liệu trên động vật không cho thấy độc tính trên sinh sản của ketoconazol bôi ngoài da, dầu gội đầu. Chỉ sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu đủ lớn trên phụ nữ cho con bú. Dữ liệu hạn chế về phơi nhiễm thuốc trong thời kỳ cho con bú không ghi nhận ảnh hưởng có hại nào của ketoconazol dạng kem bôi, dầu gội đầu. Dữ liệu trên động vật không cho thấy độc tính trên sinh sản của ketoconazol bôi ngoài da, dầu gội đầu. Đối với kem bôi, nên ngừng thuốc trong thời kỳ cho con bú hoặc ngừng cho con bú khi dùng thuốc. Đối với dầu gội đầu, cần sử dụng thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: bọng rộp, ban đỏ tại chỗ.

Ít gặp: mẫn cảm, ban ngứa, xuất huyết, khó chịu, khô da, viêm hay kích ứng tại chỗ bôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện ban đỏ, phù, cảm giác nóng rát vùng bôi thuốc, cần ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị nấm bàn chân: Bôi kem lên vùng da bị nấm 2 lần/ngày. Thời gian điều trị trong trường hợp nhẹ là 1 tuần. Trường hợp nặng hơn, lan rộng hơn (bàn chân hoặc dưới bàn chân) thì tiếp tục điều trị 2 - 3 ngày sau khi hết dấu hiệu nhiễm trùng để tránh tái phát.