

thuốc chống viêm không steroid khác hoặc corticoid vì làm tăng tác dụng có hại.

Thuốc lợi tiểu: Ketoprofen dùng đồng thời với hydrochlorothiazid gây giảm thải trừ clo và kali ra nước tiểu so với chỉ dùng hydrochlorothiazid đơn độc. Người dùng thuốc lợi niệu đồng thời với ketoprofen có nguy cơ cao dẫn đến suy thận thứ phát do giảm dòng máu đến thận gây ra bởi ức chế tổng hợp prostaglandin. Do đó, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ, điều chỉnh liều khi cần và theo dõi cân bằng nước/điện giải khi dùng đồng thời ketoprofen với thuốc lợi niệu.

Warfarin: Khi điều trị đồng thời ketoprofen với warfarin, cần phải theo dõi người bệnh chặt chẽ về cả 2 thuốc, vì có thể tăng nguy cơ chảy máu do prostaglandin có vai trò quan trọng trong cầm máu và ketoprofen ức chế tổng hợp prostaglandin.

Probenecid: Không nên dùng đồng thời ketoprofen và probenecid, vì probenecid có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của ketoprofen do làm giảm thanh thải ketoprofen trong huyết tương khoảng một phần ba.

Methotrexat: Không nên dùng đồng thời ketoprofen và methotrexat, vì ketoprofen cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác có thể làm thay đổi thải trừ methotrexat dẫn đến tăng nồng độ trong huyết thanh của methotrexat và tăng độc tính.

Lithi: Khi sử dụng đồng thời ketoprofen và lithi, phải theo dõi nồng độ lithi trong huyết tương vì có sự tăng độc tính của lithi do tăng nồng độ chất này trong huyết tương.

Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và chẹn angiotensin II-receptor: Ketoprofen làm giảm tác dụng trên huyết áp của các thuốc nhóm này.

Tương kỵ

Không nên pha trộn dung dịch thuốc tiêm ketoprofen với bất kỳ dung dịch nào.

Quá liều và xử trí

Như các dẫn chất của acid propionic khác, ketoprofen ít độc hơn aspirin. Phần lớn triệu chứng quá liều ketoprofen có thể là ngủ gà, đau bụng và nôn, nhưng cũng có thể hạ huyết áp, co thắt phế quản và chảy máu đường tiêu hóa.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị quá liều thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể gây nôn, rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để làm giảm sự hấp thu và tái hấp thu của ketoprofen. Không thể áp dụng biện pháp gây lợi niệu mạnh, kiềm hóa nước tiểu, thẩm tách máu hoặc truyền máu, vì ketoprofen gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Cập nhật lần cuối: 2017.

KETOROLAC

Tên chung quốc tế: Ketorolac.

Mã ATC: M01AB15, S01BC05.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (ketorolac trometamol): 10 mg.

Ống tiêm (ketorolac trometamol): 10 mg/ml, 15 mg/ml, 30 mg/ml.

Dung dịch tra mắt (ketorolac trometamol): 0,4%; 0,5%.

Dược lực học

Ketorolac là dẫn xuất của acid pyrrolizin carboxylic có cấu trúc hóa học giống indomethacin và tolmetin. Do ức chế enzym cyclooxygenase (COX) làm giảm sinh tổng hợp prostaglandin nên ketorolac có tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ sốt. Ngoài ức chế

COX, ketorolac còn có thể ức chế hóa hướng động bạch cầu, thay đổi hoạt động các tế bào lympho, giảm các cytokin là những yếu tố tiền viêm góp phần làm giảm viêm. Vì ketorolac ức chế không chọn lọc enzym COX nên làm tăng nguy cơ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu và có thể gây giảm dòng máu chảy qua thận làm giảm sức lọc cầu thận. Ngoài ra, ketorolac còn có tác dụng chống viêm khi dùng tại chỗ ở mắt.

Ketorolac là thuốc không steroid có tác dụng giảm đau mạnh và chống viêm vừa phải, được dùng thay thế cho các thuốc nhóm opioid và các thuốc giảm đau không steroid khác, trong điều trị giảm đau vừa đến nặng sau phẫu thuật có thể dùng trong điều trị đau cơ xương khớp cấp hoặc một số trường hợp đau khác.

Thuốc dưới dạng muối trometamol (muối tromethamin), dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch và tra mắt. Sau khi tiêm bắp khoảng 10 phút, tác dụng giảm đau xuất hiện, sau 2 - 3 giờ có tác dụng giảm đau mạnh nhất và kéo dài 6 - 8 giờ.

Dược động học

Sau khi tiêm bắp hoặc uống, ketorolac hấp thu nhanh, hoàn toàn và đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương trong vòng 30 - 60 phút. Tốc độ hấp thu giảm khi uống thuốc cùng bữa ăn có nhiều chất béo, làm giảm nồng độ tối đa trong huyết tương. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với các thuốc kháng acid. Khi dùng tại mắt, thuốc cũng có thể được hấp thu vào máu nhưng với lượng rất nhỏ. Trong máu ketorolac có tỷ lệ gắn protein rất cao (> 99%), rất ít đi qua hàng rào máu - não và thể tích phân bố khoảng 13 lít. Dưới 50% liều thuốc được chuyển hóa ở gan tạo ra chất chuyển hóa có tác dụng chống viêm bằng 20% ketorolac. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người lớn có chức năng thận bình thường khoảng 5,3 giờ, ở người già khoảng 6 - 7 giờ và kéo dài hơn ở người giảm chức năng thận (khoảng 10,3 - 10,8 giờ hoặc hơn). Thuốc đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ với lượng rất nhỏ.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày cho các trường hợp đau vừa tới nặng sau phẫu thuật. Dùng tại chỗ để điều trị triệu chứng viêm kết mạc dị ứng theo mùa, giảm viêm sau phẫu thuật thay thủy tinh thể.

Chống chỉ định

Tiền sử viêm loét dạ dày hoặc chảy máu đường tiêu hóa.

Xuất huyết não hoặc có nghi ngờ. Cơ địa chảy máu, có rối loạn đông máu. Người bệnh phải phẫu thuật, có nguy cơ cao chảy máu hoặc cầm máu không hoàn toàn. Người bệnh đang dùng thuốc chống đông.

Quá mẫn với ketorolac hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác; người bệnh bị dị ứng với các chất ức chế tổng hợp prostaglandin hoặc aspirin.

Hội chứng polyp mũi, phù mạch hoặc co thắt phế quản.

Giảm thể tích máu lưu thông do mất nước hoặc bất kỳ nguyên nhân nào.

Giảm chức năng thận vừa và nặng.

Người suy tim nặng.

Người bệnh đang sử dụng thuốc chống đông, aspirin hoặc các thuốc ức chế đặc hiệu COX-2 khác, probenecid, lithi, oxpentifyllin.

Không dùng để dự phòng giảm đau trước và trong khi phẫu thuật.

Người mang thai, lúc đau đẻ và sổ thai hoặc cho con bú.

Trẻ em dưới 16 tuổi: Không nên dùng ketorolac cho lứa tuổi này vì an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, ở Mỹ, ketorolac có thể tiêm bắp liều duy nhất 1 mg/kg, tối đa 30 mg hoặc tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 0,5 mg/kg, tối đa 15 mg cho trẻ em từ 2 - 16 tuổi. Ở Anh, có thể truyền tĩnh mạch chậm ketorolac trometamol trong thời gian 2 ngày để điều trị đau

trung bình hoặc nặng sau phẫu thuật ở trẻ em 6 tháng tuổi đến 16 tuổi với liều khởi đầu 0,5 - 1 mg/kg, sau đó cứ cách 6 giờ tiêm 0,5 mg/kg và tối đa không vượt quá 60 mg/ngày. Dung dịch nhỏ mắt có thể dùng cho trẻ em trên 3 tuổi.

Thận trọng

Thận trọng nếu thấy chóng mặt hoặc buồn ngủ; không lái xe, vận hành máy móc hoặc làm các công việc cần tinh táo.

Khi điều trị người bệnh bị giảm chức năng thận, suy tim vừa hoặc bệnh gan, đặc biệt trong trường hợp dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, cần xem xét nguy cơ giữ nước và nguy cơ làm chức năng thận xấu hơn. Giảm liều đối với người có trọng lượng dưới 50 kg.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì ở người bệnh này ketorolac thải trừ chậm hơn và họ nhạy cảm hơn với các tác dụng độc với thận và có hại ở đường tiêu hóa.

Nguy cơ huyết khối tim mạch: Các thuốc NSAID, không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao. Cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Người bệnh cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi có các triệu chứng này. Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng thuốc ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

NSAID có thể gây hạ huyết áp hoặc làm nặng thêm tình trạng hạ huyết áp. Cần thận trọng khi sử dụng NSAID cho bệnh nhân hạ huyết áp, cần theo dõi huyết áp của bệnh nhân thường xuyên trong khi dùng NSAID.

Dùng kéo dài ketorolac có thể gây suy thận cấp, viêm thận kẽ nên cần thận trọng với bệnh nhân suy thận hoặc có tiền sử bệnh thận. Sử dụng thận trọng ketorolac tromethamin và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có nguy cơ gặp ADR làm kéo dài thời gian chảy máu (như bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, mắc bệnh tan máu, bệnh Von Willebrand, hoặc giảm tiểu cầu) và chỉ dùng khi lợi ích lớn hơn hẳn nguy cơ do thuốc có thể ức chế chức năng của tiểu cầu và gây chảy máu.

Thời kỳ mang thai

Không có đầy đủ dữ liệu về sử dụng ketorolac ở phụ nữ mang thai. Không dùng thuốc này cho người mang thai. Trong thai kỳ cuối hoặc trong quá trình đẻ, tác dụng ức chế prostaglandin của thuốc có thể gây ADR trên hệ tim mạch của thai, có thể dẫn đến tử vong.

Thời kỳ cho con bú

Do ketorolac tiết qua sữa mẹ có thể gây ADR do ức chế prostaglandin ở trẻ bú mẹ. Nên không dùng ketorolac cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng bất lợi của thuốc có triệu chứng ở hệ TKTW như đau đầu, chóng mặt và buồn ngủ. Ngoài ra, một số phản ứng ở đường tiêu hóa thường gặp như khó tiêu, buồn nôn, đau và kích ứng. Cần lưu ý rằng người bệnh điều trị bằng thuốc NSAID như ketorolac có thể bị suy thận cấp hoặc tăng kali huyết hoặc cả hai. Đặc biệt thận trọng trong trường hợp người bệnh đã bị suy thận trước đó. Ketorolac dùng đường toàn thân có nguy cơ xảy ra huyết khối tim mạch (Xem mục Thận trọng).

Thường gặp

Toàn thân: phù, đau đầu, chóng mặt.

TKTW: mệt mỏi, ra mồ hôi.

Tiêu hóa: buồn nôn, khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, táo bón.

Đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp

Toàn thân: suy nhược, xanh xao.

Máu: ban xuất huyết.

TKTW: trầm cảm, phản kích, khó tập trung tư tưởng, mất ngủ, tình trạng kích động, dị cảm.

Tiêu hóa: phân đen, nôn, viêm miệng, loét dạ dày, táo bón dai dẳng, đầy hơi, chảy máu trực tràng.

Da: ngứa, mề đay, nổi ban.

Hô hấp: hen, khó thở.

Cơ xương: đau cơ.

Tiết niệu: đi tiểu nhiều, thiếu niệu, bí tiểu.

Mắt: rối loạn thị giác.

Phản ứng khác: khô miệng, khát, thay đổi vị giác.

Hiếm gặp

Toàn thân: phản ứng phản vệ, bao gồm co thắt phế quản, phù thanh quản, tăng huyết áp, nổi ban da, phù phổi, tăng enzym gan.

Máu: thiếu máu, ức chế sự kết tập tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu.

TKTW: ảo giác, mê sảng.

Da: hội chứng Lyell, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, ban da dát sần.

Cơ, xương: co giật, tăng vận động.

Tiết niệu: suy thận cấp, tiểu tiện ra máu, urê niệu cao, viêm thận kẽ.

Tai: nghe kém.

Khi dùng tại mắt có thể gặp một số phản ứng có hại: bỏng rát, kích thích như kim châm thoáng qua, sung huyết kết mạc, thâm nhiễm giác mạc, viêm mống mắt, phù, viêm, kích ứng, đau nhãn cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu thấy có phản ứng phụ xảy ra.

Liều lượng, cách dùng

Cách dùng

Liệu pháp ketorolac phải bắt đầu bằng tiêm, sau đó liều thêm có thể tiêm hoặc uống. Tuy nhiên, thời gian điều trị bằng bất cứ đường nào hoặc phối hợp các đường (uống, tiêm) cũng không được quá 5 ngày. Người bệnh phải được chuyển sang điều trị bằng 1 thuốc giảm đau khác càng nhanh khi có thể.

Uống thuốc trong bữa ăn hoặc ăn nhẹ hoặc uống sữa để giảm kích ứng dạ dày, mặc dù có thể uống 2 liều đầu vào lúc đói để tác dụng nhanh hoặc dùng với thuốc kháng acid.

Uống thuốc với một cốc nước đầy và giữ ở tư thế đứng thẳng trong 15 - 30 phút để giảm nguy cơ kích ứng thực quản.

Liều tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm ít nhất 15 giây. Liều tiêm bắp phải tiêm chậm, sâu vào trong cơ.

Liều lượng

Để giảm đau, dùng dạng tiêm hoặc uống.

Tiêm

Người lớn có cân nặng trên 50 kg và có chức năng thận bình thường

Tiêm bắp: 1 lần duy nhất 60 mg, nếu cần, có thể sử dụng thêm ketorolac dạng uống hoặc 1 thuốc giảm đau khác, hoặc: 30 mg cách 6 giờ/lần, tối đa: 120 mg/ngày, 5 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 1 lần duy nhất 30 mg hoặc 30 mg cách 6 giờ/lần, tối đa: 120 mg/ngày, 5 ngày.

Người lớn có cân nặng < 50 kg và/hoặc có chức năng thận bị suy giảm, người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Sử dụng liều bằng nửa liều của người lớn có cân nặng trên 50 kg.

Ghi chú: Liều và số lần dùng thuốc được khuyến cáo ở trên không được tăng nếu đau không đỡ hoặc đau trở lại trong khi dùng thuốc.

Uống:

Người lớn có cân nặng ≥ 50 kg, chức năng thận bình thường, tiếp sau liệu pháp tiêm ban đầu: Khởi đầu 20 mg, nếu cần, dùng các liều tiếp theo là 10 mg/lần, cách nhau 4 - 6 giờ/lần mỗi ngày. Tối đa: 40 mg/ngày.

Người lớn có cân nặng < 50 kg và/hoặc có chức năng thận bị suy giảm, người cao tuổi (≥ 65 tuổi), tiếp sau liệu pháp tiêm ban đầu: Khởi đầu 10 mg, nếu cần, dùng các liều tiếp theo là 10 mg/lần, cách nhau 4 - 6 giờ/lần mỗi ngày. Tối đa: 40 mg/ngày.

Nhỏ mắt: 1 giọt/lần, ngày 4 lần. Đối với trường hợp thay thủy tinh thể, bắt đầu nhỏ thuốc sau phẫu thuật 24 giờ và kéo dài liên tục 2 tuần.

Liều lượng thuốc cho trẻ em:

Xem mục Chống chỉ định.

Tương tác thuốc

Hầu hết các tương tác dưới đây chưa được thông báo đối với ketorolac, nhưng đã có thông báo đối với các thuốc NSAID khác, do vậy cũng cần cân nhắc và thận trọng khi dùng ketorolac, đặc biệt khi dùng thuốc dài ngày.

Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát ở người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu, do giảm dòng máu qua thận.

Dùng đồng thời ketorolac và probenecid, làm giảm độ thanh thải và làm tăng nồng độ trong huyết tương, tăng diện tích dưới đường cong (AUC) toàn phần và tăng nửa đời của ketorolac.

Dùng đồng thời ketorolac với các thuốc chống đông máu, chống kết tập tiểu cầu các thuốc chống viêm không steroid, pentoxifylin sẽ kéo dài thời gian chảy máu.

Ketorolac làm giảm nồng độ hoặc tác dụng khi dùng cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, chẹn thụ thể angiotensin II, thuốc chống co giật, thuốc lợi niệu, chẹn thụ thể beta, lanatoprost, hydralazin, salicylat. Ngược lại ketorolac làm tăng nồng độ hoặc độc tính của một số thuốc: kháng sinh nhóm aminosid, lithi, cyclosporin, các thuốc ức chế thần kinh cơ loại không khử cực, thuốc tiêu fibrin, vancomycin.

Một số thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của ketorolac: chống trầm cảm, corticoid dùng đường toàn thân, các thuốc ức chế sự tái nhập serotonin và noradrenalin, các đồng đẳng của prostacyclin.

Tương kỵ

Không được trộn thuốc tiêm ketorolac trong cùng bơm tiêm với morphin sulfat, pethidin hydroclorid, promethazin hydroclorid hoặc hydroxyzin hydroclorid hoặc dung dịch có pH tương đối thấp vì có thể gây kết tủa ketorolac.

Có thể pha thuốc với các dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer, Ringer lactat.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều có thể gây đau bụng và loét đường tiêu hóa, thường khỏi sau khi ngừng thuốc. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị theo các triệu chứng. Nếu suy thận, có thể cần thẩm tách máu. Tuy nhiên, thẩm tách không chắc đã loại được ketorolac ra khỏi cơ thể sau khi dùng quá liều; đã có thông báo ở người bệnh đang thẩm tách, có giảm độ thanh thải và kéo dài nửa đời của ketorolac.

Cập nhật lần cuối: 2017.

KETOTIFEN

Tên chung quốc tế: Ketotifen.

Mã ATC: R06AX17, S01GX08.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch thuốc nhỏ mắt: 0,025%; 0,035%.

Dung dịch uống: 1 mg/5 ml.

Viên nang: 1 mg.

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài: 2 mg.

Dược lực học

Ketotifen fumarat là một chất đối kháng thụ thể histamin H₁ tương đối chọn lọc và ổn định tế bào mast. Ketotifen ngăn chặn sự giải phóng các chất trung gian từ các tế bào do phản ứng quá mẫn, giảm các chất hóa học và kích hoạt bạch cầu ái toan.

Dược động học

Hấp thu: Hấp thu tối thiểu và khởi phát tác dụng trong vòng vài phút sau khi nhỏ thuốc vào mắt. Thuốc hấp thu tốt và nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng khi dùng đường uống khoảng 50%. Thời gian đạt nồng độ trong huyết tương của dạng viên nang: 2 đến 4 giờ. So với dạng viên nang giải phóng tức thời, viên nén bao phim giải phóng kéo dài ketotifen được hấp thu chậm. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của dạng viên nén bao phim giải phóng kéo dài đạt được 4 đến 8 giờ sau khi dùng.

Phân bố: Liên kết 75% với protein huyết tương. Thể tích phân bố 2,7 lít/kg.

Chuyển hóa: Chuyển hóa qua gan thông qua N-glucuronic hóa thành chất chuyển hóa không hoạt tính ketotifen-N-glucuronid; qua N-demethyl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính nor-ketotifen; và khử keto thành dẫn xuất hydroxyl.

Thải trừ: Thanh thải tăng ở trẻ > 3 tuổi; giảm ở trẻ ≤ 3 tuổi. Nửa đời thải trừ: Pha phân bố: 3 đến 5 giờ; pha thải trừ: 21 giờ. Thải trừ qua nước tiểu ($> 60\%$ dưới dạng chất chuyển hóa, 1% dưới dạng thuốc không đổi).

Chỉ định

Điều trị triệu chứng viêm kết mạc dị ứng theo mùa.

Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 4 tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Tiền sử động kinh hoặc co giật.

Đang sử dụng các thuốc viên điều trị đái tháo đường.

Đang cho con bú.

Thận trọng

Dạng dung dịch nhỏ mắt chỉ dùng tại chỗ trong nhãn khoa. Không nên dùng nếu dung dịch thay đổi màu sắc hoặc trở nên vẩn đục.

Nếu có bội nhiễm phế quản hoặc tai mũi họng cần phải sử dụng thêm các thuốc chống nhiễm khuẩn khác. Không sử dụng thuốc cùng với rượu hoặc thuốc có chứa cồn.

Đã có báo cáo các trường hợp co giật khi sử dụng ketotifen, đặc biệt là ở trẻ em nên chống chỉ định sử dụng ketotifen ở người có tiền sử động kinh hoặc co giật. Sử dụng đồng thời ketotifen với thuốc trị đái tháo đường đường uống (biguanid) có nguy cơ giảm tiểu cầu. Nên chống chỉ định sử dụng đồng thời ketotifen và các thuốc này. Trong trường hợp rối loạn ý thức có thể do tác dụng an thần của ketotifen, nên giảm liều ketotifen. Không khuyến cáo sử dụng ketotifen đường uống cho trẻ < 4 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng thuốc nhỏ mắt ketotifen ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật sử dụng liều uống độc hại cho mẹ cho thấy tỷ lệ tử vong trước và sau sinh tăng lên, nhưng không gây quái thai. Nồng độ toàn thân sau khi dùng qua đường nhỏ mắt thấp hơn nhiều so với sau khi sử dụng đường uống.