

LABETALOL HYDROCHLORID

Tên chung quốc tế: Labetalol hydrochloride.

Mã ATC: C07AG01.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể beta và alpha.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 5 mg/ml, trong lọ 20 ml, 40 ml, 50 ml hoặc trong ống tiêm chứa sẵn thuốc đơn liều, 4 ml hoặc 8 ml.

Được lực học

Labetalol là đại diện cho loại thuốc có tác dụng đối kháng cạnh tranh ở cả các thụ thể adrenergic α_1 và β . Thuốc dùng trong lâm sàng là một hỗn hợp racemic của 4 chất đồng phân lập thể. Tác dụng dược lý của thuốc phức tạp, vì mỗi chất đồng phân có hoạt tính tương đối khác nhau. Tác dụng của hỗn hợp gồm chẹn chọn lọc thụ thể α_1 (so sánh với thụ thể α_2), chẹn thụ thể β trong cơ tim (β_1), trong cơ trơn phế quản và mạch máu (β_2). Ngoài ức chế các catecholamin nội hoặc ngoại sinh tới thụ thể β , labetalol có một vài hoạt tính chủ vận β_2 nội tại, tuy vậy thuốc có rất ít, nếu có, hoạt tính chủ vận β_1 nội tại. Labetalol không có hoạt tính nội tại α -adrenergic, thuốc có tác dụng giãn mạch có thể là do tác dụng trực tiếp hoặc do tác dụng chủ vận β_2 . Tác dụng chẹn β của labetalol xấp xỉ gấp 3 lần tác dụng chẹn α sau khi uống và gấp 7 lần sau khi tiêm tĩnh mạch. Chưa rõ tỷ lệ này có thay đổi theo liều dùng hoặc sau khi dùng lâu dài.

Tác dụng của labetalol trên cả các thụ thể adrenergic α_1 và β góp phần làm hạ huyết áp ở người tăng huyết áp mà không làm giảm nhiều tần số tim lúc nghỉ, cung lượng tim và lượng máu tổng ra sau mỗi lần tim co bóp. Chẹn thụ thể α_1 dẫn đến giãn cơ trơn động mạch và giãn mạch, đặc biệt ở tư thế đứng. Chẹn β_1 cũng góp phần vào tác dụng hạ huyết áp, một phần do chẹn kích thích phản xạ giao cảm tim. Thêm vào đó, hoạt tính giống thần kinh giao cảm nội tại của labetalol ở thụ thể β_2 có thể góp phần làm giãn mạch.

Labetalol được dùng có hiệu quả dưới dạng uống để điều trị tăng huyết áp mạn tính, tăng huyết áp kèm đau thắt ngực, tăng huyết áp do u tủy thượng thận và tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai; và dưới dạng tiêm tĩnh mạch để điều trị cấp cứu tăng huyết áp và tăng huyết áp kèm theo nhồi máu cơ tim. Labetalol làm hạ huyết áp nhanh hơn so với các loại chẹn β khác. Tác dụng hạ huyết áp đầy đủ thấy trong vòng 1 - 3 giờ sau khi uống 1 liều.

Được động học

Hấp thu: Labetalol được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng vì có chuyển hóa qua gan lần đầu mạnh, nên sinh khả dụng khi uống trung bình chỉ bằng $18 \pm 5\%$ và thay đổi nhiều. Sinh khả dụng có thể tăng khi uống thuốc với thức ăn. Gắn với protein huyết tương ở mức độ vừa: 50%. Sau khi uống, C_{max} đạt được trong vòng 40 phút đến 2 giờ; tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 20 phút đến 2 giờ, đạt tối đa trong vòng 1 - 4 giờ và kéo dài tùy theo liều trong khoảng 8 - 12 giờ hoặc 12 - 24 giờ tương ứng với liều 200 hoặc 300 mg. Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 2 - 5 phút, đạt tối đa trong vòng 5 - 15 phút và kéo dài 2 - 4 giờ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 3,2 - 15,7 lít/kg, giảm ở người suy gan nhưng không thay đổi ở người suy thận và mang thai. Trên động vật thuốc phân bố nhiều nhất ở phổi, gan và thận, một lượng nhỏ qua hàng rào máu - não. Labetalol qua được nhau thai và xuất hiện một lượng nhỏ trong sữa. Nửa đời thải trừ là $4,9 \pm 2$ giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc có vẻ không thay đổi ở người suy thận hoặc gan, nhưng có thể tăng ở người suy thận nặng. Độ thanh thải toàn phần: 19 - 33 ml/phút cho

1 kg, giảm ở trẻ sơ sinh và trẻ em.

Chuyển hóa: Labetalol chuyển hóa nhanh và nhiều ở gan do biến đổi oxy hóa và liên hợp glucuronid; tốc độ chuyển hóa bị ảnh hưởng bởi những thay đổi về lưu lượng máu ở gan.

Thải trừ: Khoảng 55 - 60% liều thuốc bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất liên hợp glucuronid, trong vòng 24 giờ và khoảng 30% bài tiết qua phân trong vòng 4 ngày. Dưới 5% liều thuốc bài tiết qua nước tiểu ở dạng không thay đổi. Labetalol không bị loại ra (< 1%) khi thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc.

Chỉ định

Tăng huyết áp, tăng huyết áp kèm đau thắt ngực, tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai.

Thuốc tiêm labetalol hydrochlorid được chỉ định để điều trị tăng huyết áp nặng (bao gồm tăng huyết áp nặng ở phụ nữ mang thai), cơn tăng huyết áp cấp cứu, tăng huyết áp sau nhồi máu cơ tim cấp. Hạ huyết áp có kiểm soát trong gây mê.

Chống chỉ định

Hen phế quản hoặc bệnh tắc nghẽn đường thở.

Hội chứng suy nút xoang (bao gồm cả block xoang nhĩ), block nhĩ thất độ II và III, sốc do tim, đau thắt ngực Prinzmetal, nhịp tim chậm nhiều, suy tim không được kiểm soát, suy tim giai đoạn đầu hoặc suy tim kháng digitalis.

U tế bào ưa crôm không được điều trị, nhiễm toan chuyển hóa, hạ huyết áp, rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng, người có tiền sử quá mẫn thuốc.

Thận trọng

Đã có báo cáo về phát ban da và/hoặc khô mắt liên quan đến việc sử dụng thuốc chẹn β -adrenoceptor. Tỷ lệ mắc bệnh được báo cáo là nhỏ và trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng đã hết khi ngừng điều trị. Việc ngừng sử dụng thuốc dần dần nên được xem xét nếu có bất kỳ phản ứng nào như vậy không thể giải thích được. Sự xuất hiện của hội chứng móng mắt nhẽo trong quá trình phẫu thuật nội nhãn (IFIS, một biến thể của hội chứng Horner) đã được quan sát thấy trong các ca phẫu thuật đục thủy tinh thể ở một số bệnh nhân đang điều trị bằng tamsulosin hoặc đã được điều trị bằng tamsulosin trong quá khứ. IFIS cũng đã được báo cáo khi các thuốc chẹn α_1 khác đang được sử dụng và khả năng của một tác dụng nhóm không thể loại trừ. Vì IFIS có thể dẫn đến nguy cơ biến chứng cao hơn trong phẫu thuật đục thủy tinh thể, bác sĩ nhãn khoa cần được thông báo nếu thuốc chẹn α_1 hiện đang được sử dụng hoặc đã được sử dụng trong quá khứ.

Người có suy giảm chức năng gan, vì có thể thúc đẩy suy tim sung huyết; người có suy giảm chức năng gan, vì chuyển hóa của thuốc có thể giảm. Khi dự kiến ngừng thuốc sau thời gian dài điều trị với labetalol, đặc biệt ở người có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, phải giảm dần liều trong thời gian 1 - 2 tuần; theo dõi cẩn thận và khuyến người bệnh tạm thời hạn chế hoạt động thể lực.

Thuốc chẹn β có thể gây nhịp tim chậm. Nếu nhịp tim giảm xuống dưới 50 - 55 nhịp/phút khi nghỉ ngơi và bệnh nhân gặp các triệu chứng liên quan đến nhịp tim chậm, nên giảm liều.

Ở những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên (bệnh hoặc hội chứng Raynaud, đau cách hời), nên sử dụng thuốc chẹn β một cách thận trọng vì có thể làm nặng thêm các rối loạn này.

Thuốc chẹn β , ngay cả những thuốc có tác dụng chọn lọc trên tim, không nên sử dụng ở những bệnh nhân bị hen hoặc có tiền sử bệnh đường thở tắc nghẽn trừ khi không có phương pháp điều trị thay thế. Trong những trường hợp như vậy, nguy cơ gây co thắt phế quản nên được xem xét cẩn thận và thực hiện các biện pháp

phòng ngừa thích hợp. Nếu dùng labetalol uống cho người bị co thắt phế quản không do dị ứng (ví dụ, viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng), phải sử dụng liều thấp nhất để ức chế ít nhất hoạt tính chủ vận beta-adrenergic.

Dùng thận trọng cho người bị đái tháo đường đang dùng thuốc hạ đường huyết, đặc biệt ở người có bệnh không ổn định, vì labetalol có thể che lấp dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết cấp tính; cần điều chỉnh liều thuốc hạ đường huyết.

Nếu tiếp tục dùng labetalol ở người phải mổ lớn, phải báo cho bác sĩ gây mê biết, vì có thể xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng, kéo dài và khó khăn trong việc phục hồi hoặc duy trì nhịp đập của tim.

Chỉ dùng labetalol đường tĩnh mạch cho người bệnh nằm trong bệnh viện; ở người tăng huyết áp nặng, phải dùng liều thích hợp để đạt mức giảm huyết áp mong muốn trong thời gian dài bao nhiêu tùy theo trạng thái lâm sàng của người bệnh. Người bệnh phải nằm lâu có thể tới 3 giờ sau khi tiêm, truyền thuốc đường tĩnh mạch, vì triệu chứng hạ huyết áp thể đứng có thể xảy ra.

Đã có những báo cáo hiếm hoi về tổn thương tế bào gan nặng với liệu pháp labetalol. Tổn thương gan thường hồi phục và đã xảy ra sau cả điều trị ngắn và dài hạn. Nên thường xuyên làm các xét nghiệm theo dõi chức năng gan khi dùng thuốc. Nếu có bằng chứng xét nghiệm về tổn thương gan hoặc bệnh nhân bị vàng da, nên ngừng điều trị bằng labetalol và không bắt đầu lại.

Thuốc đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc hạ huyết áp và làm giảm các triệu chứng cho người bị u tủy thượng thận (u tế bào ưa crom). Tuy nhiên cũng cần thận trọng với phản ứng tăng huyết áp nghịch thường ở một số ít bệnh nhân này; do đó, thận trọng khi dùng labetalol cho bệnh nhân mắc u tủy thượng thận.

Labetalol có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm về catecholamin.

Thời kỳ mang thai

Nồng độ labetalol trong nước ối và trong huyết tương thai nhi thấp hơn nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Tỷ lệ thuốc ở con trên thuốc ở mẹ là 0,2 - 0,8. Trong một nghiên cứu khác, nồng độ thuốc ở con (lấy ở cuống nhau thai) cao hơn ở mẹ.

Labetalol uống đã được dùng để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai và thuốc tiêm đã được dùng để điều trị tăng huyết áp nặng đòi hỏi phải giảm huyết áp cấp cứu ở phụ nữ mang thai. Labetalol có hiệu quả để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai và được coi là thuốc thích hợp để thay thế methyldopa. Trẻ nhỏ sinh ra từ mẹ dùng labetalol không bị ảnh hưởng xấu, tuy nhiên, giảm huyết áp nhất thời (bao gồm giảm nhẹ huyết áp toàn thân trong 24 giờ đầu sau khi sinh), tim đập chậm, suy hô hấp và hạ glucose huyết đã xảy ra tuy hiếm ở trẻ sơ sinh. Dùng labetalol ở người mang thai tăng huyết áp không ảnh hưởng đến chuyển dạ và lúc sổ nhau. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất ở người mang thai tiền sản giật, huyết áp của mẹ giảm nhưng không ảnh hưởng đến thai nhi. Tuy vậy nhà sản xuất cho rằng chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng trên phụ nữ mang thai nên chỉ dùng labetalol khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ labetalol phân bố trong sữa mẹ (0,004% liều dùng của mẹ), nhưng không chắc có nguy cơ tác dụng không mong muốn trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Phải dùng thận trọng labetalol ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn tác dụng không mong muốn của labetalol đều nhẹ, nhất thời và xảy ra sớm trong tiến trình điều trị. Có thể chia ADR thành 3 nhóm (theo thứ tự tần suất giảm dần): Tác dụng không đặc hiệu, tác dụng liên quan tới hoạt tính chẹn alpha-adrenergic và chẹn beta-adrenergic của thuốc.

Rất thường gặp

Miễn dịch: Xét nghiệm kháng thể kháng nhân dương tính không liên quan tới bệnh.

Thường gặp

Toàn thân: mệt mỏi.

Miễn dịch: quá mẫn, phát ban dạng lichen hóa, sốt do thuốc.

TKTW: chóng mặt, nhức đầu, dị cảm, run, mất ngủ, ác mộng.

Mắt: rối loạn thị giác.

Tim mạch: suy tim sung huyết, hạ huyết áp tư thế.

Hô hấp: ngạt mũi.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Gan: tăng enzym gan.

Tiết niệu: rối loạn tiểu tiện.

Sinh sản: rối loạn chức năng tình dục.

Ít gặp

Tâm thần: trầm cảm.

Hô hấp: co thắt phế quản.

Tiêu hóa: nôn, đau thượng vị.

Da và tổ chức dưới da: tăng tiết mồ hôi.

Cơ xương: co thắt cơ.

Hiếm gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết.

Tim mạch: nhịp tim chậm.

Da và tổ chức dưới da: viêm da dạng vảy nến, vảy nến, phát ban da.

Rất hiếm gặp

Toàn thân: phù ngoại biên.

Mắt: kích ứng mắt.

Tim mạch: block nhĩ thất, hạ huyết áp, hội chứng Raynaud.

Gan mật: viêm gan, vàng da ứ mật, hoại tử gan.

Cơ xương: bệnh cơ nhiễm độc, lupus ban đỏ hệ thống.

Tiết niệu: bí tiểu.

Chưa xác định được tần suất

Mắt: khô mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên gây ra suy tim trong khi điều trị bằng labetalol, hãy dùng liệu pháp thích hợp (ví dụ, glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu) và theo dõi chặt chẽ người bệnh; nếu suy tim vẫn tiếp tục, phải ngừng labetalol, nếu có thể thì giảm liều dần dần trước khi ngừng. Nếu đau thắt ngực tăng lên hoặc có suy động mạch vành cấp tính sau khi tạm ngừng hoặc ngừng điều trị bằng labetalol, phải nhanh chóng dùng thuốc lại, ít nhất là tạm thời và áp dụng biện pháp thích hợp để điều trị đau thắt ngực không ổn định. Điều trị hạ huyết áp nhất thời do dùng labetalol đường tĩnh mạch bằng cách đặt người bệnh ở tư thế đầu thấp chân cao, truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc tạm thời ngừng thuốc.

Có thể phòng ngừa ADR về thần kinh của labetalol bằng cách giảm liều hoặc thay đổi thời gian biểu dùng thuốc.

Phải ngừng thuốc ngay nếu có vàng da hoặc kết quả xét nghiệm biểu hiện thương tổn gan. Vàng da và rối loạn chức năng gan thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Làm xét nghiệm chức năng gan khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên về rối loạn chức năng gan (ví dụ, ngứa, nước tiểu sẫm màu, chán ăn kéo dài, vàng da, hội chứng giống cúm).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống chia 2 lần/ngày, uống cùng với thức ăn. Nếu có tác dụng phụ (như nôn, chóng mặt) nhất là khi liều 1,2 g/ngày thì chia làm 3 - 4 lần.

Tiêm tĩnh mạch: Tiêm trực tiếp trong 2 phút, cách nhau 10 phút.

Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục dung dịch có nồng độ thích hợp,

ví dụ 1 mg/ml. Phải theo dõi huyết áp, người bệnh phải nằm ngửa trong khi tiêm và kéo dài 3 giờ sau, để tránh hạ huyết áp thể đứng. Sau khi tiêm tĩnh mạch cả liều, thường đạt tác dụng tối đa trong vòng 5 phút và thường kéo dài 6 giờ, có thể đến 18 giờ.

Liều lượng

Tăng huyết áp: Labetalol dùng theo đường uống.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 100 mg/lần $\times$ 2 lần/ngày, dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc lợi tiểu. Sau 2 - 3 ngày, dựa vào giá trị huyết áp lúc đứng, liều dùng có thể được điều chỉnh tăng thêm 100 mg $\times$ 2 lần/ngày cho đến khi đạt được đáp ứng huyết áp tối ưu. Liều duy trì thông thường của labetalol là 200 - 400 mg/lần $\times$ 2 lần/ngày.

Bệnh nhân tăng huyết áp nặng có thể cần liều 1200 - 2400 mg mỗi ngày, có hoặc không có thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu các tác dụng phụ (chủ yếu là buồn nôn hoặc chóng mặt) xảy ra khi dùng mức liều này chia 2 lần mỗi ngày, thì tổng liều hàng ngày được chia 3 - 4 lần có thể cải thiện khả năng dung nạp và tạo điều kiện thuận lợi cho việc chuẩn liều thêm. Mức liều tăng thêm không được vượt quá 200 mg $\times$ 2 lần/ngày.

Khi bắt đầu điều trị lợi tiểu ở bệnh nhân đã dùng labetalol hydroclorid, có thể cần điều chỉnh liều labetalol. Liều uống duy trì tối ưu của labetalol hydroclorid thường thấp hơn ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu.

Khi bệnh nhân được chuyển từ liệu pháp điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp khác sang labetalol, nên bắt đầu điều trị bằng đường uống với labetalol hydroclorid với liều lượng khởi đầu thông thường và giảm dần liều lượng của thuốc hạ huyết áp hiện đang sử dụng.

Người cao tuổi: Liều uống khởi đầu thấp hơn: 50 - 100 mg, ngày 2 lần; liều duy trì 100 - 200 mg, ngày 2 lần.

Suy thận: Không cần thiết phải điều chỉnh liều labetalol hydroclorid ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Ở người suy thận nặng ($Cl_{cr} < 10$ ml/phút) đang lọc máu, có thể kiểm soát huyết áp đầy đủ bằng cách dùng thuốc 1 lần mỗi ngày.

Suy gan: Mặc dù hiện chưa có dữ liệu cụ thể, nhưng việc giảm liều có thể cần thiết ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan vì chuyển hóa của thuốc có thể bị giảm ở những bệnh nhân này.

Tăng huyết áp cấp cứu và cơn tăng huyết áp

Tiêm tĩnh mạch chậm: Liều khuyến cáo ở người lớn là 20 mg hoặc 0,3 - 1 mg/kg (tối đa 20 mg) tiêm ít nhất trong 2 phút, các liều sau 40 - 80 mg cách nhau 10 phút cho tới tổng liều tối đa 300 mg. Tác dụng tối đa thường xảy ra trong vòng 5 phút sau khi tiêm.

Truyền tĩnh mạch: Tốc độ truyền labetalol hydroclorid ở người lớn nên vào khoảng 2 mg mỗi phút, cho đến khi đạt được đáp ứng huyết áp mong muốn; sau đó nên ngừng truyền. Liều hiệu quả thường nằm trong khoảng 50 - 200 mg tùy theo mức độ tăng huyết áp. Đối với hầu hết bệnh nhân, không cần thiết phải dùng liều lớn hơn 200 mg nhưng một số trường hợp có thể cần liều lớn hơn, đặc biệt ở những bệnh nhân bị u tế bào ưa crôm. Tốc độ truyền có thể được điều chỉnh theo đáp ứng, theo quyết định của bác sĩ. Huyết áp và nhịp tim phải được theo dõi trong suốt quá trình truyền.

Tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai

Uống: Liều khởi đầu 100 mg $\times$ 2 lần/ngày, nếu cần có thể tăng liều 100 mg $\times$ 2 lần/ngày với khoảng cách tăng liều là 1 tuần. Trong quý hai và quý ba của thai kỳ, mức độ nghiêm trọng của tăng huyết áp có thể cần điều chỉnh chia các liều tiếp theo thành 3 lần mỗi ngày, uống 100 - 400 mg $\times$ 3 lần/ngày. Tổng liều hàng ngày không được vượt quá 2 400 mg. Bệnh nhân điều trị nội trú bị tăng huyết áp nặng có thể phải tăng liều hàng ngày.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Để kiểm soát tăng huyết áp nặng cấp tính ở phụ nữ mang thai, bao gồm tiền sản giật.

Tiêm tĩnh mạch: Liều khuyến cáo ban đầu là 10 - 20 mg tiêm tĩnh

mạch trực tiếp, sau đó là 20 - 80 mg mỗi 20 - 30 phút khi cần thiết cho đến liều tích lũy tối đa là 300 mg.

Truyền tĩnh mạch: Bắt đầu với tốc độ 20 mg/giờ, sau đó tăng liều gấp đôi cách nhau 30 phút cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng. Liều tối đa thường dùng là 160 mg/giờ. Đôi khi, liều cao hơn có thể cần thiết.

Tăng huyết áp sau nhồi máu cơ tim: Truyền labetalol có thể bắt đầu với tốc độ 15 mg/giờ và tăng dần cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng hoặc tới liều 120 mg/giờ.

Hạ huyết áp có kiểm soát trong gây mê: Để hạ huyết áp có kiểm soát trong gây mê với halothan ở người lớn, liều khởi đầu được khuyến cáo của labetalol hydroclorid là 10 - 20 mg tiêm tĩnh mạch tùy thuộc vào tuổi và tình trạng của bệnh nhân. Trong trường hợp gây mê với các thuốc gây mê khác thường yêu cầu liều labetalol hydroclorid ban đầu cao hơn (25 - 30 mg). Nếu không đạt được mức hạ huyết áp thỏa đáng sau 5 phút, thì nên tăng thêm 5 - 10 mg cho đến khi đạt được mức huyết áp mong muốn.

Tương tác thuốc

Không nên sử dụng đồng thời

Các chất đối kháng calci như verapamil và ở mức độ thấp hơn là diltiazem làm giảm sự co bóp và dẫn truyền nhĩ thất.

Các digitalis glycosid được sử dụng kết hợp với các thuốc chẹn beta có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất.

Clonidin: Thuốc chẹn beta làm tăng nguy cơ tăng huyết áp hồi ứng. Khi clonidin được sử dụng kết hợp với các thuốc chẹn beta không chọn lọc, như propranolol, nên tiếp tục điều trị bằng clonidin trong một thời gian sau khi ngừng điều trị bằng thuốc chẹn beta.

Thuốc ức chế monoamin oxidase (trừ thuốc ức chế MAO-B).

Sử dụng thận trọng

Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (ví dụ disopyramid, quinidin) và amiodaron có thể ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền nhĩ và gây ra tác dụng giảm lực co bóp của cơ tim.

Insulin và thuốc uống điều trị đái tháo đường có thể tăng tác dụng hạ đường huyết, đặc biệt là các thuốc chẹn beta không chọn lọc. Ức chế beta có thể che lấp sự xuất hiện của các dấu hiệu hạ đường huyết (nhịp tim nhanh).

Thuốc gây mê có thể gây giảm nhịp nhanh phản xạ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Tiếp tục phong tỏa beta làm giảm nguy cơ rối loạn nhịp tim trong quá trình đặt nội khí quản. Bác sĩ gây mê nên được thông báo khi bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta. Các tác nhân gây mê gây ức chế cơ tim, như cyclopropan và trichloroethylen, tốt nhất nên tránh phối hợp.

Cimetidin, hydralazin và rượu có thể làm tăng sinh khả dụng của labetalol.

Một số loại thuốc hoặc nhóm thuốc khác nhau có thể tăng cường tác dụng hạ huyết áp của labetalol: thuốc ức chế men chuyển; thuốc đối kháng angiotensin-II; aldesleukin, alprostadil; thuốc giải lo âu; thuốc ngủ; moxislyt; thuốc lợi tiểu; thuốc chẹn alpha.

Một số loại thuốc hoặc nhóm thuốc khác nhau có thể đối kháng với tác dụng hạ huyết áp của labetalol: các NSAID; corticosteroid; oestrogen; progesteron.

Cần xem xét khi phối hợp

Thuốc đối kháng calci: Dẫn xuất dihydropyridin như nifedipin. Nguy cơ hạ huyết áp có thể tăng lên. Ở những bệnh nhân bị suy tim tiềm ẩn, điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể dẫn đến suy tim.

Thuốc ức chế prostaglandin synthetase có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta.

Các tác nhân giống giao cảm có thể chống lại tác dụng của thuốc ức chế beta-adrenergic.

Sử dụng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin hoặc các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm

tăng tác dụng hạ huyết áp của labetalol. Sử dụng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây tăng tỷ lệ run.

Labetalol đã được chứng minh là làm giảm sự hấp thu các đồng vị phóng xạ của metaiodobenzylguanidin (MIBG) và có thể làm tăng khả năng kết quả âm tính giả. Do đó, cần thận trọng trong việc diễn giải kết quả từ xạ hình MIBG. Cần cân nhắc việc ngừng labetalol trong ít nhất vài ngày trước khi chụp xạ hình MIBG và thay thế các loại thuốc chẹn beta hoặc alpha khác.

Thuốc chống sốt rét như mefloquin hoặc quinin có thể làm tăng nguy cơ nhịp tim chậm.

Các dẫn xuất ergot có thể làm tăng nguy cơ co mạch ngoại vi.

Labetalol có thể đối kháng với tác dụng giãn phế quản do thuốc chủ vận beta-adrenergic ở người bệnh bị co thắt phế quản; có thể cần dùng liều lớn hơn thuốc giãn phế quản chủ vận beta-adrenergic ở người bệnh dùng labetalol.

Chất chuyển hóa của labetalol trong nước tiểu làm tăng tỷ lệ dương tính giả của xét nghiệm catecholamin trong nước tiểu.

Tương kỵ

Labetalol tương kỵ với dịch truyền natri bicarbonat 5% gây tua. Tua còn xuất hiện khi labetalol 5 mg/ml trong glucose 5% trộn với các thuốc như: ceftriaxon, furosemid, heparin, insulin, pantoprazol, thiopental.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng chủ yếu của quá liều labetalol có liên quan với hệ tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tim, co thắt phế quản, buồn nôn, nôn, nhức đầu.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Uống quá liều cấp tính, cần làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày. Dùng than hoạt sau khi gây nôn hoặc rửa dạ dày có tác dụng ngăn ngừa hấp thu labetalol. Phải để người bệnh nằm, nếu cần chân nâng cao để tăng cung cấp máu cho não. Nếu nhịp tim chậm, có thể dùng atropin hoặc adrenalin. Có thể dùng thuốc nâng huyết áp (ví dụ, noradrenalin, dopamin) nếu hạ huyết áp nghiêm trọng. Với suy tim, có thể dùng thuốc trợ tim và thuốc lợi tiểu; dopamin hoặc dobutamin cũng có thể có tác dụng tốt. Glucagon cũng có thể có hiệu quả điều trị suy cơ tim và hạ huyết áp.

Có thể dùng thuốc chủ vận beta₂-adrenergic để điều trị co thắt phế quản. Với cơn co giật, có thể dùng diazepam. Thảm tách thận nhân tạo hoặc thảm tách phúc mạc không loại trừ được labetalol ở mức đáng kể. Nếu xuất hiện triệu chứng động kinh thì cho dùng diazepam.

Cập nhật lần cuối: 2020.

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS

Tên chung quốc tế: *Lactobacillus acidophilus*.

Mã ATC: A07FA01.

Loại thuốc: Vi khuẩn sinh acid lactic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gói thuốc dạng bột hoặc cốm có 100 triệu hoặc 1 tỷ vi khuẩn đông khô. Viên nén có 300 - 600 triệu vi khuẩn đông khô (viên thường hoặc viên tan trong ruột).

Nang có 1 - 6 tỷ vi khuẩn đông khô (nang thường hoặc nang tan trong ruột).

Ông hỗn dịch có 350 - 500 triệu vi khuẩn (7 ml).

Dược lực học

L. acidophilus là một trực khuẩn vẫn thường cư trú ở đường tiêu hóa, có khả năng sinh ra acid lactic, do đó tạo ra một môi trường không thuận lợi cho sự phát triển của các vi khuẩn và nấm gây bệnh kể cả các vi khuẩn gây thối rữa. *L. acidophilus* đã được dùng

trong nhiều năm để điều trị ỉa chảy chưa có biến chứng, đặc biệt do vi khuẩn chỉ ở ruột bị biến đổi do dùng kháng sinh.

Chế phẩm *L. acidophilus* được điều chế từ môi trường nuôi cấy đậm đặc, làm khô và có khả năng sống và phát triển khi uống.

Các hoạt chất là những sản phẩm chuyển hóa của *Lactobacillus acidophilus* bất hoạt do nhiệt độ.

In vitro và nghiên cứu ở động vật cho thấy có 4 loại cơ chế tác dụng là: Tác dụng kim khuẩn trực tiếp do các chất hóa học do *Lactobacillus* tạo ra (acid lactic, một số chất kháng sinh còn chưa rõ công thức); kích thích miễn dịch không đặc hiệu ở niêm mạc (tăng tổng hợp IgA); kích thích tăng trưởng vi khuẩn chỉ sinh acid để bảo vệ, chủ yếu là do có nhiều vitamin nhóm B; bám dính của *Lactobacillus* bất hoạt vào các tế bào ruột người trong môi trường nuôi cấy tế bào. Nhưng cho đến nay chưa có đủ dữ liệu mang tính chất khoa học để chứng minh tính hiệu quả của *L. acidophilus* trong điều trị ỉa chảy. Sữa chua (yoghurt) là 1 nguồn phổ biến cung cấp vi sinh tạo acid lactic. Nhiều nước đã coi các chế phẩm này là một thực phẩm, hoặc thực phẩm bổ sung và không còn nói đến ích lợi trong điều trị ỉa chảy. Các chế phẩm có *L. acidophilus* không có trong phác đồ điều trị ỉa chảy cấp ở trẻ em của Tổ chức Y tế thế giới và của Bộ Y tế.

Nghiên cứu có giới hạn cho thấy *Lactobacillus acidophilus* có thể kết hợp làm giảm bệnh viêm ruột, mụn nước có sốt, viêm loét miệng, trứng cá tuổi thiếu niên, nhưng kết quả chưa rõ ràng. Lợi khuẩn (probiotic) đã được dùng cho trẻ đẻ non nhẹ cân (dưới 34 tuần thai và cân nặng < 1,5 kg) trong 6 tuần, đã làm giảm tần suất và mức độ nặng viêm ruột hoại tử, nhưng cần nghiên cứu thêm trước khi dùng thường quy.

Dược động học

Thuốc không hấp thu qua đường uống, tác dụng tại chỗ, chủ yếu ở đại tràng, thuốc thải trừ qua phân.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ trong ỉa chảy không biến chứng, đặc biệt ỉa chảy do dùng kháng sinh, cùng với biện pháp tiếp nước và điện giải.

Thiết lập cân bằng vi khuẩn chí đường ruột.

Thay thế vi khuẩn chí bị mất do dùng kháng sinh.

Chống chỉ định

Không dùng cho người sốt cao trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

Nếu chế phẩm của *L. acidophilus* có lactose, không được dùng cho người có galactose huyết bẩm sinh hoặc thiếu lactase.

Dị ứng với sữa hoặc lactose.

Thận trọng

L. acidophilus có thể làm tăng sinh hơi đường ruột khi mới bắt đầu điều trị. Với bệnh nhân tự điều trị, không dùng thuốc quá 2 ngày hoặc có sốt cao trừ khi có sự hướng dẫn của thầy thuốc.

Cần giám sát theo dõi khi dùng chế phẩm chứa *L. acidophilus* cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 3 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa thấy thuốc gây dị ứng hoặc độc cho thai. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên người mang thai. Tốt nhất là không dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi bắt đầu dùng thuốc có hiện tượng sinh hơi trong ruột, nhưng hiện tượng này giảm dần trong quá trình điều trị. Nhiễm acid chuyển hóa đã xảy ra khi dùng viên nén; đôi khi táo bón.