

Lansoprazol làm giảm chuyển hóa clopidogrel qua CYP2C19 thành chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng không có ảnh hưởng ghi nhận trên lâm sàng.

Lansoprazol làm tăng nồng độ methotrexat, nguy cơ tăng độc tính khi dùng đồng thời (nguy cơ cao hơn khi dùng liều cao methotrexat). Cần nhắc không dùng lansoprazol trước, trong khi dùng và sau vài ngày dùng methotrexat, có thể chuyển sang dùng thuốc kháng H₂ (ranitidin, famotidin) trong trường hợp cần dùng thuốc ức chế tiết acid. Sucralfat làm chậm và giảm hấp thu lansoprazol (khoảng 17%) do đó nên uống lansoprazol ít nhất 30 phút trước khi uống sucralfat.

Lansoprazol có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu, đặc biệt ở người có chuyển hóa qua CYP 2C19 kém hoặc trung bình.

Độ thanh thải của theophyllin có thể tăng nhẹ (10%) khi dùng đồng thời với lansoprazol. Có thể phải hiệu chỉnh liều theophyllin khi bắt đầu hoặc chấm dứt điều trị với lansoprazol.

Bệnh nhân dùng đồng thời warfarin với lansoprazol có thể bị tăng INR và thời gian prothrombin, cần theo dõi chặt chẽ.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: hạ thân nhiệt, an thần, co giật, giảm tần số hô hấp.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ. Phương pháp thẩm tách không loại được thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2016.

LATANOPROST

Tên chung quốc tế: Latanoprost.

Mã ATC: S01EE01.

Loại thuốc: Thuốc tương tự prostaglandin, thuốc điều trị glôcôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt: 50 microgam/ml.

Dược lực học

Latanoprost, một chất tương tự prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), chủ vận chọn lọc trên receptor prostanoid FP. Thuốc có tác dụng tương tự các prostamid nội sinh nhưng ít hoặc không ảnh hưởng trên các receptor prostaglandin đã biết. Thuốc có tác dụng làm giảm nhãn áp bằng cách tăng dòng chảy thủy dịch thông qua hệ thống dẫn lưu hình lưới ở góc tiền phòng và các con đường tăng cường thoát thủy dịch.

Tương tự các thuốc chẹn beta-adrenergic, latanoprost làm giảm nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm góc mở mà không gây co đồng tử hoặc co thắt thể mi như các thuốc co đồng tử. Hiệu quả giảm nhãn áp của latanoprost tốt hơn unoproston, bằng travoprost nhưng kém bimatoprost. Tuy nhiên nguy cơ sung huyết kết mạc của latanoprost lại thấp hơn bimatoprost.

Dược động học

Hấp thu: Latanoprost là một tiền thuốc. Trong cơ thể, thuốc được thủy phân thành acid latanoprost, chất chuyển hóa có hoạt tính. Lượng thuốc hấp thu vào hệ thống tuần hoàn và mất sau khi nhỏ mắt vẫn chưa được đánh giá đầy đủ. Các nghiên cứu cho thấy chỉ khoảng 1% liều dùng được thâm nhập vào mắt, phần còn lại được hấp thu vào hệ thống tuần hoàn thông qua hệ thống mạch máu trong kết mạc và màng nhầy của mũi, họng, thực quản và đường tiêu hóa. Lượng thuốc hấp thu qua giác mạc nhanh chóng bị thủy phân hoàn toàn thành acid latanoprost bởi esterase trong mắt. Acid latanoprost đạt nồng độ đỉnh trong thủy dịch sau 2 giờ nhỏ mắt. Nhãn áp giảm trong vòng 3 - 4 giờ sau khi dùng thuốc và đạt tác dụng tối đa trong vòng 8 - 12 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài ít nhất 24 giờ. Mặc dù được hấp thu toàn thân, latanoprost dùng dưới dạng

nhỏ mắt ít có nguy cơ ADR toàn thân. Lượng latanoprost sau khi hấp thu nhanh chóng thủy phân thành acid latanoprost bởi esterase có trong huyết tương.

Phân bố: Mức độ phân bố của acid latanoprost trong các mô của mắt và thủy dịch vẫn chưa được nghiên cứu. V_d khi dùng tại chỗ hoặc tĩnh mạch lần lượt là 0,36 hoặc 0,16 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 90% ngay sau tiêm tĩnh mạch, tỷ lệ liên kết giảm xuống còn 60% sau 2 giờ.

Chuyển hóa: Latanoprost nhanh chóng thủy phân thành acid latanoprost bởi esterase trong giác mạc và huyết tương. Trong mắt, acid latanoprost không bị chuyển hóa thêm trong các mô của mắt. Lượng acid latanoprost sau khi hấp thu toàn thân được chuyển hóa trong gan thành các chất chuyển hóa 1,2-dinor và 1,2,3,4-tetranor.

Thải trừ: Latanoprost được thải trừ qua thận 88% khi dùng dưới dạng nhỏ mắt, 98% khi dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nửa đời thải trừ của acid latanoprost từ thủy dịch vào khoảng 3 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương là 17 phút.

Chỉ định

Giảm nhãn áp trong glôcôm góc mở hoặc trên bệnh nhân tăng nhãn áp không dung nạp hoặc đáp ứng kém với các thuốc hạ nhãn áp khác. Thuốc thường dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ nhãn áp khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với latanoprost.

Đang mắc viêm giác mạc do *Herpes simplex*.

Tiền sử mắc viêm giác mạc tái phát do herpes liên quan đến sử dụng các thuốc tương tự prostaglandin.

Thận trọng

Thuốc có thể làm thay đổi từ từ màu mắt do tăng lượng sắc tố nâu trong mống mắt, thường gặp trên các bệnh nhân có mống mắt màu hỗn hợp: Xanh nước biển - nâu, nâu - xám, vàng - nâu và xanh lá cây - nâu. Sự thay đổi màu mắt thường nhẹ, ít quan sát thấy, không đi kèm với bất kỳ triệu chứng hoặc thay đổi bệnh lý trên lâm sàng, diễn ra trong 8 tháng đầu điều trị, giảm dần theo thời gian và ổn định trong 5 năm. Bệnh nhân cần được thông báo về khả năng đổi màu mắt vĩnh viễn trước khi điều trị.

Latanoprost chưa được nghiên cứu đầy đủ trên các bệnh nhân tăng nhãn áp góc đóng mạn tính, tăng nhãn áp trên bệnh nhân có đục thủy tinh thể giả bong bao, bệnh glôcôm sắc tố, glôcôm tân mạch, glôcôm do viêm màng bồ đào. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân này.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có tiền sử viêm giác mạc do virus herpes.

Thuốc có thể gây phù hoàng điểm. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân không có thể thủy tinh, bệnh nhân có thể thủy tinh nhân tạo hoặc bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đã biết cho phù hoàng điểm như bệnh nhân có bệnh lý võng mạc do đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ viêm mống mắt/viêm màng bồ đào.

Thuốc có thể gây cơn hen cấp hoặc khó thở. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân hen phế quản.

Thuốc có thể làm thay đổi màu da quanh hốc mắt. Tuy nhiên sự thay đổi này có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Thuốc có thể thay đổi từ từ lông mi và lông tơ quanh các mắt được điều trị và diện tích xung quanh bao gồm tăng độ dài, độ dày, màu sắc và số lượng lông mi, hướng mọc của lông mi. Sự thay đổi này có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Tăng tần suất đưa thuốc nhiều hơn 1 lần/ngày có thể làm giảm hiệu quả giảm nhãn áp. Bệnh nhân sử dụng đồng thời bimatoprost với

các thuốc tương tự prostaglandin khác nên được kiểm soát sự thay đổi trên nhãn áp.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai. Thuốc có thể có những ảnh hưởng nguy hiểm với phụ nữ mang thai, bào thai và trẻ sơ sinh. Không nên sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Latanoprost và các sản phẩm chuyển hóa của thuốc có thể được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên dùng thuốc với phụ nữ đang cho con bú hoặc ngừng cho con bú nếu mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR chính thường liên quan đến mắt, 33% bệnh nhân có thay đổi sắc tố mống mắt. Các ADR khác thường tạm thời, chỉ gặp khi dùng thuốc.

Rất thường gặp

Mắt: tăng sắc tố mống mắt từ nhẹ đến trung bình, sung huyết kết mạc, kích ứng mắt, thay đổi trên lông mi và lông tơ của mi mắt (tăng độ dài, độ dày, màu sắc và số lượng lông mi).

Thường gặp

Mắt: viêm giác mạc đốm (punctate keratitis) hầu hết không có triệu chứng, viêm mi mắt, đau mắt, sợ ánh sáng, viêm kết mạc, rối loạn tầm nhìn.

Ít gặp

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt.

Mắt: sưng mí mắt, nhìn mờ, phù hoàng điểm bao gồm phù hoàng điểm dạng nang, viêm màng bồ đào, khô mắt.

Tim: đau thắt ngực, hồi hộp.

Hô hấp: hen, khó thở.

Da: phát ban.

Cơ xương khớp: đau cơ, đau khớp.

Toàn thân: đau ngực.

Hiếm gặp

Nhiễm trùng: viêm giác mạc.

Mắt: viêm mống mắt, phù giác mạc, lắng cặn trên giác mạc, phù quanh hốc mắt, lông mi mọc xiên, lông mi mọc kép, nang mống mắt (iris cyst), phản ứng tại chỗ trên da trên mí mắt, sạm màu da trên vùng da thuộc mí mắt, giả bọng nước trên kết mạc.

Hô hấp: cơn hen cấp.

Da và mô dưới da: ngứa.

Chưa xác định được tần suất

Mắt: thay đổi quanh hốc mắt và mí mắt do các rãnh mí mắt sâu xuống.

Tim mạch: đau thắt ngực không ổn định.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu xuất hiện triệu chứng tăng sắc tố mống mắt, sung huyết kết mạc hoặc các thay đổi trên lông mi. Bệnh nhân cần tuân thủ chính xác kỹ thuật dùng thuốc, tránh để nhiễm các vi khuẩn thông thường gây nhiễm trùng mắt như viêm giác mạc do vi khuẩn. Thông báo cho bác sĩ điều trị nếu các ADR trên mắt tái đi tái lại (tổn thương, nhiễm trùng). Báo cáo ngay cho bác sĩ điều trị nếu xuất hiện các phản ứng trên mắt đặc biệt viêm kết mạc hoặc các phản ứng tại mí mắt. Ngừng thuốc nếu xuất hiện các ADR nặng hoặc dai dẳng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Lắc đều lọ thuốc trước khi sử dụng. Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt cần điều trị. Sau khi nhỏ thuốc vào mắt nên nhắm mắt lại trong 1 phút hoặc dùng tay ấn trên túi lệ 1 - 2 phút để giảm thiểu sự thoát dịch xuống mũi họng, điều này có thể làm giảm lượng thuốc hấp thu, do vậy làm giảm ADR toàn thân. Nên tháo kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc. Chỉ nên đeo lại kính áp tròng sau khi nhỏ thuốc ít

nhất 15 phút. Nếu bệnh nhân đang dùng nhiều hơn 1 thuốc nhỏ mắt, nên dùng các thuốc cách nhau ít nhất 5 phút. Nếu quên 1 liều, tiếp tục điều trị với liều tiếp theo như bình thường.

Liều lượng

Người lớn và trẻ em ≥ 1 tuổi: Nhỏ 1 giọt vào mắt cần điều trị, 1 lần/ngày vào buổi tối.

Trẻ em < 1 tuổi: Dữ liệu còn hạn chế, không khuyến cáo dùng thuốc.

Người suy thận, suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Do lượng thuốc được hấp thu toàn thân rất thấp, thuốc ít có nguy cơ tương tác với thuốc khác.

Tuy nhiên sử dụng đồng thời latanoprost với các thuốc tương tự prostaglandin khác có thể làm giảm hiệu quả hạ nhãn áp của thuốc. Do vậy không khuyến cáo sử dụng nhiều hơn 2 prostaglandin, các chất tương tự prostaglandin hoặc các chất có nguồn gốc từ prostaglandin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kích ứng mắt, sung huyết kết mạc.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2019.

LEFLUNOMID

Tên chung quốc tế: Leflunomide.

Mã ATC: L04AA13.

Loại thuốc: Thuốc điều hòa miễn dịch, chống thấp khớp tác dụng chậm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 100 mg.

Được lực học

Tác dụng quan trọng nhất của leflunomid là điều hòa miễn dịch với hoạt tính chống viêm và ức chế miễn dịch. Leflunomid được coi là "tiền thuốc" vì sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn thành chất chuyển hóa có tác dụng là A-771726 (tên thương mại là teriflunomid). Tất cả mọi tác dụng của thuốc đều nhờ chất A-771726 này.

Cơ chế tác dụng chính xác của leflunomid trong viêm khớp dạng thấp còn chưa rõ nhưng có thể chủ yếu là qua điều hòa các lympho tự miễn có vai trò trong bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp. Chất chuyển hóa A-771726 ức chế thuận nghịch enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể là enzym cần thiết cho quá trình tổng hợp mới pyrimidin ribonucleotid uridin monophosphat (rUMP). Các lympho hoạt hóa cần cả các pyrimidin ribonucleotid từ con đường tổng hợp mới và các con đường tổng hợp từ các sản phẩm thoái hóa trung gian của các ribonucleotid (con đường tận dụng) để chuyển từ pha G_1 sang pha S của chu kỳ tế bào. Ức chế con đường tổng hợp mới rUMP dẫn đến giảm tổng hợp DNA và RNA, giảm sự tăng sinh tế bào và làm ngừng chu kỳ tế bào ở pha G_1 . Do đó thuốc ức chế sự nhân lên của tế bào lympho T tự miễn và ức chế sự sản sinh kháng thể tự miễn của tế bào lympho B. Nồng độ rUMP thấp còn có tác dụng ngăn sự kết dính tế bào lympho hoạt hóa vào tế bào nội mạc mạch máu ở bao khớp và làm tăng tổng hợp các cytokin ức chế miễn dịch như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF-beta).

Leflunomid có tác dụng chống viêm do ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2), không ảnh hưởng lên khả năng thực bào của bạch cầu hạt. Ngoài tác dụng điều hòa miễn dịch, leflunomid còn có một số tác dụng khác như: Gây tăng bài xuất acid uric niệu do có tác dụng đặc hiệu lên diềm bàn chải ở ống lượn gần; kháng cytomegalovirus (CMV).