

LERCANIDIPIN

Tên chung quốc tế: Lercanidipine.

Mã ATC: C08CA13.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin, tác dụng chọn lọc chủ yếu trên mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg.

Dược lực học

Lercanidipin là một thuốc chẹn kênh calci, dẫn xuất 1,4-dihydropyridin. Thuốc ức chế dòng calci vào tế bào ở tim và cơ trơn mạch máu.

Thuốc có tác dụng giãn mạch trực tiếp, từ đó làm giảm sức cản ngoại biên. Mặc dù có nửa đời thải trừ ngắn nhưng thuốc có tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài do có hệ số phân chia qua màng cao. Thuốc không có tác dụng hướng cơ âm tính do tính chọn lọc trên mạch. Tác dụng giãn mạch của thuốc khởi đầu từ từ, do vậy hiếm khi quan sát thấy tụt huyết áp cấp kèm nhịp tim nhanh phản xạ xảy ra khi dùng lercanidipin trên bệnh nhân tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Lercanidipin hấp thu hoàn toàn sau khi uống 10 - 20 mg, đạt C_{max} sau 1,5 - 3 giờ. Do chuyển hóa bước đầu nhiều ở gan, sinh khả dụng tuyệt đối đạt được khi uống thuốc cùng bữa ăn chỉ khoảng 10% và giảm đi nếu uống thuốc lúc đói. Khi uống lercanidipin 2 giờ sau một bữa ăn nhiều chất béo, sinh khả dụng của thuốc tăng lên 4 lần, do vậy thuốc được khuyến dùng trước bữa ăn. Lercanidipin có đặc tính dược động học không tuyến tính, do vậy nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được không tỷ lệ thuận với liều dùng. Sinh khả dụng của thuốc tăng lên khi liều dùng tăng. **Phân bố:** Thuốc phân bố nhanh và rộng rãi vào dịch và mô cơ thể. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương trên 98%. Trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan nặng nồng độ protein huyết tương giảm, tỷ lệ thuốc ở dạng tự do có thể gia tăng.

Chuyển hóa và thải trừ: Lercanidipin chuyển hóa nhiều ở gan qua CYP3A4, tạo thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Khoảng 50% liều uống thải trừ qua thận. Không phát hiện thấy lercanidipin còn hoạt tính trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ cuối trung bình khoảng 8 - 10 giờ. Tác dụng dược lý duy trì ít nhất 24 giờ do thuốc liên kết nhiều với lipid màng tế bào. Thuốc không tích lũy khi dùng liều lặp lại.

Dược động học của thuốc không thay đổi trên người cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ - trung bình, suy giảm chức năng thận mức độ nhẹ - trung bình. Tuy nhiên, trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh nhân có thẩm tách máu chu kỳ, nồng độ thuốc có thể tăng 70%. Trên bệnh nhân suy gan trung bình - nặng, sinh khả dụng của lercanidipin có khả năng tăng vì thuốc chuyển hóa nhiều qua gan.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp.

Chống chỉ định

Tắc nghẽn đường ra thất trái.

Suy tim sung huyết chưa được điều trị.

Đau thắt ngực không ổn định.

Nhồi máu cơ tim gần đây trong vòng 1 tháng.

Suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

Sử dụng cùng: thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin), ciclosporin, nước bưởi chùm (xem thêm mục Tương tác thuốc).

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, trừ khi đã sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Hội chứng suy nút xoang (không đặt máy tạo nhịp): Cần thận trọng. Mặc dù các nghiên cứu có kiểm soát trên huyết động cho thấy chức năng thất không bị ảnh hưởng, cần thận trọng khi dùng trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái. Một số dihydropyridin tác dụng ngắn có thể có liên quan đến gia tăng nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân có thiếu máu cục bộ cơ tim. Mặc dù lercanidipin là dihydropyridin tác dụng dài, vẫn cần thận trọng trên đối tượng bệnh nhân này.

Đau thắt ngực: Mặc dù hiếm khi xảy ra, nhưng một vài dihydropyridin có thể gây đau thắt ngực. Trên bệnh nhân có bệnh lý đau thắt ngực, mặc dù hiếm khi xảy ra, nhưng thuốc có thể dẫn tới tăng tần số, tăng mức độ nặng và kéo dài cơn đau thắt ngực. Ở một số trường hợp đã có ghi nhận xảy ra nhồi máu cơ tim.

Lọc màng bụng: Lercanidipin có liên quan đến hình thành các dịch mờ đục trong màng bụng ở các bệnh nhân lọc màng bụng. Điều này là do tăng nồng độ triglycerid trong các dịch màng bụng. Các dịch này tan đi nhanh chóng khi ngừng lercanidipin. Hiện tượng này dễ bị nhầm lẫn với viêm phúc mạc nhiễm khuẩn.

Chế phẩm chứa lactose monohydrat: Nên tránh dùng cho bệnh nhân có hội chứng không dung nạp lactose, rối loạn chuyển hóa galactose, hội chứng rối loạn hấp thu glucose/galactose.

Thời kỳ mang thai

Không có đủ dữ liệu về việc dùng lercanidipin trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật chưa cho thấy bằng chứng gây quái thai ở chuột, thỏ cũng như bằng chứng gây độc tính sinh sản ở chuột. Do một số dihydropyridin khác có thể gây quái thai trên động vật, không nên dùng lercanidipin trên phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ trừ khi đã sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Thời kỳ cho con bú

Do lercanidipin thân dầu, thuốc có thể phân bố vào sữa mẹ. Vì vậy, không nên dùng lercanidipin trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt.

Tim mạch: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, phù ngoại biên, phù mạch ngoại vi (mu chân) khi sử dụng thuốc kéo dài, đỏ bừng mặt.

Hiếm gặp

Tâm thần: ngủ gà.

Tim mạch: đau thắt ngực.

Tiêu hóa: khó tiêu, tiêu chảy, đau bụng, nôn.

Da và mô mềm: ban da.

Cơ xương: đau cơ.

Thận tiết niệu: đa niệu.

Khác: mệt mỏi, suy nhược.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường xuất hiện lúc bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều. Đa số thường thoáng qua và hết ngay khi ngừng thuốc. Nếu thấy cơn đau thắt ngực lúc đầu điều trị, cần ngừng thuốc ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc uống ngày 1 lần, vào buổi sáng, trước khi ăn ít nhất 15 phút. Uống với nước, không được uống với nước bưởi chùm.

Liều lượng

Người lớn: 10 mg/lần, 1 lần/ngày. Liều có thể tăng lên tới 20 mg/ngày nếu cần thiết, sau ít nhất hai tuần. Nếu hiệu quả chưa đầy đủ,

có thể phối hợp thêm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Trẻ em: không khuyến cáo sử dụng trên trẻ dưới 18 tuổi vì không có dữ liệu lâm sàng liên quan.

Người cao tuổi: không cần hiệu chỉnh liều, tuy nhiên cần thận trọng khi khởi đầu điều trị

Suy gan hoặc suy thận: thận trọng khi khởi đầu điều trị hoặc khi tăng liều lên 20 mg trên bệnh nhân suy gan nhẹ - trung bình hoặc suy thận nhẹ - trung bình. Tác dụng điều trị có thể tăng, vì vậy cần cân nhắc chỉnh liều nếu cần thiết.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc chống chỉ định

Chất ức chế CYP3A4: Lercanidipin chuyển hóa qua enzym CYP3A4 và vì vậy các chất ức chế CYP3A4 khi dùng cùng có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa và thải trừ của lercanidipin. Một nghiên cứu về tương tác với ketoconazol là một chất ức chế mạnh CYP3A4 đã cho thấy tăng nồng độ lercanidipin đáng kể (tăng AUC và C_{max} lần lượt là 15 và 8 lần). Nên tránh sử dụng lercanidipin với thuốc ức chế CYP3A4 (ví dụ như: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin).

Ciclosporin: Đã ghi nhận nồng độ lercanidipin và ciclosporin tăng khi dùng đồng thời với nhau. Một nghiên cứu trên người tình nguyện trẻ, khỏe mạnh đã được tiến hành trong đó ciclosporin được dùng sau khi dùng lercanidipin 3 giờ, kết quả cho thấy nồng độ lercanidipin không thay đổi, trong khi AUC của ciclosporin tăng 27%. Tuy nhiên, sử dụng đồng thời lercanidipin và ciclosporin gây tăng nồng độ lercanidipin 3 lần, AUC của ciclosporin tăng 21%. Không nên dùng đồng thời cyclosporin và lercanidipin.

Buối chum hoặc nước ép bưởi chum: Tương tự như các thuốc dihydropyridin khác, lercanidipin nhạy cảm với tác động ức chế chuyển hóa bởi bưởi chum hoặc nước ép bưởi chum, hệ quả là sinh khả dụng tăng và tăng tác dụng hạ huyết áp. Không nên dùng cùng lercanidipin với bưởi chum hoặc nước ép bưởi chum.

Tương tác không khuyến cáo phối hợp

Chất cảm ứng CYP3A4: Sử dụng đồng thời lercanidipin và chất cảm ứng CYP3A4 như thuốc chống động kinh (Ví dụ: phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) và rifampicin có thể cần nhắc tuy nhiên cần thận trọng, vì tác dụng hạ huyết áp có thể giảm, do vậy cần theo dõi huyết áp thường xuyên hơn.

Rượu: Tránh dùng cùng rượu vì rượu có thể làm tăng tác dụng của thuốc hạ huyết áp giãn mạch.

Tương tác thận trọng khi phối hợp

Cơ chất của CYP3A4: Cần theo dõi khi phối hợp lercanidipin với các cơ chất khác của CYP3A4 như terfenadin, astemizol, thuốc chống loạn nhịp nhóm III như amiodaron, quinidin, sotalol.

Midazolam: Khi dùng lercanidipin 20 mg cùng với midazolam đường uống trên người tình nguyện cao tuổi, hấp thu lercanidipin tăng khoảng 40%, thời gian đạt nồng độ đỉnh trị hoãn từ 1,75 giờ còn 3 giờ. Nồng độ midazolam không thay đổi.

Metoprolol: Khi phối hợp lercanidipin cùng metoprolol, một thuốc chẹn beta chuyển hóa chủ yếu qua gan, sinh khả dụng của metoprolol không thay đổi, trong khi trị số này của lercanidipin giảm 50%. Ảnh hưởng này có thể do giảm lưu lượng máu qua gan gây ra bởi thuốc chẹn beta, vì vậy cũng có thể xảy ra với các thuốc khác trong nhóm này. Do đó, lercanidipin có thể dùng an toàn cùng thuốc chẹn beta, tuy nhiên có thể cần phải chỉnh liều.

Digoxin: Sử dụng đồng thời lercanidipin 20 mg ở bệnh nhân điều trị mạn tính với β -methyl digoxin chưa cho thấy tương tác làm thay đổi dược động học. Tuy nhiên, nồng độ C_{max} digoxin tăng trung bình 33%, trong khi đó AUC và độ thanh thải qua thận không thay

đổi đáng kể. Trong khi điều trị với digoxin, bệnh nhân cần được theo dõi về dấu hiệu ngộ độc digoxin.

Các tương tác khác

Fluoxetin: Không làm đổi đáng kể về dược động học của lercanidipin.

Cimetidin: Sử dụng đồng thời cimetidin 800 mg/ngày không làm thay đổi đáng kể nồng độ lercanidipin trong huyết tương, tuy nhiên ở mức liều cimetidin cao hơn cần phải sử dụng thận trọng do sinh khả dụng và tác dụng hạ huyết áp của lercanidipin có thể tăng.

Simvastatin: Khi sử dụng lercanidipin liều 20 mg lặp lại cùng simvastatin liều 40 mg, AUC của lercanidipin không thay đổi đáng kể, trong khi AUC của simvastatin tăng 56%, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính là β -hydroxy acid tăng 28%. Những sự thay đổi này ít ý nghĩa lâm sàng. Không có tương tác ghi nhận được khi dùng lercanidipin vào buổi sáng và simvastatin vào buổi tối - thời điểm sử dụng được khuyến cáo với thuốc này.

Thuốc lợi tiểu và ức chế men chuyển: Có thể phối hợp an toàn với lercanidipin.

Các thuốc khác ảnh hưởng lên huyết áp: Tác dụng hạ huyết áp có thể tăng khi dùng lercanidipin cùng các thuốc có tác động lên huyết áp, như thuốc chẹn alpha để điều trị các triệu chứng trên đường tiết niệu, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống động kinh. Ngược lại, tác dụng hạ huyết áp có thể giảm khi sử dụng đồng thời cùng corticosteroid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các trường hợp quá liều lercanidipin 150 mg, 280 mg và 800 mg đã được báo cáo.

Quá liều lercanidipin gây ra giãn mạch ngoại biên quá mức, hạ huyết áp và nhịp tim nhanh phản xạ.

Xử trí: Trong trường hợp huyết áp hạ mức độ nặng, nhịp tim chậm và bất tỉnh, xử trí bằng hỗ trợ tuần hoàn và atropin tĩnh mạch.

Do lercanidipin có tác dụng kéo dài nên trong trường hợp quá liều, cần theo dõi các tác dụng trên tim mạch trong ít nhất 24 giờ. Thăm tách máu không có hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2019.

LETROZOL

Tên chung quốc tế: Letrozole.

Mã ATC: L02BG04.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 2,5 mg.

Dược lực học

Letrozol là dẫn chất benzyltriazol, là chất ức chế aromatase chọn lọc không steroid. Letrozol khác biệt với aminoglutethimid về cấu trúc nhưng cùng chung tác dụng dược lý và ức chế cạnh tranh aromatase. Mặc dù cùng có tác dụng ức chế chọn lọc aromatase nhưng letrozol có tác dụng chọn lọc và mạnh hơn khi tính theo mol.

Cơ chế tác dụng: Aromatase là enzym chuyển androgen thành estrogen, letrozol gắn vào nhân hem của tiểu đơn vị CYP450 của aromatase. Do đó aromatase bị ức chế và làm giảm nồng độ estrogen (estron, estradiol và estron sulfat) trong huyết tương.

Tác dụng chống ung thư: Ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú điều trị bằng letrozol liều hàng ngày 0,1 - 5 mg cho thấy letrozol có tác dụng ức chế làm giảm nồng độ estradiol, estron, estron sulfat trong huyết tương khoảng 75 - 95% và đạt được khả năng ức chế tối đa trong vòng 2 - 3 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị. Khả năng ức