

**Thời kỳ cho con bú**

Levonorgestrel vào sữa mẹ, nhưng nguy cơ đối với trẻ bú mẹ được coi như rất ít khả năng xảy ra do liều thấp. Khi dùng dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel cần cân nhắc lợi ích phát triển, sức khỏe của việc cho con bú và nhu cầu lâm sàng của mẹ đối với dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel cũng như bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với mẹ và đứa trẻ được nuôi bằng sữa mẹ có dùng dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp*

Nội tiết và chuyển hóa: Khởi đầu điều trị, có thể thấy rối loạn chảy máu kinh nguyệt như máu cục, hoặc chảy máu kéo dài, đau ngực, đau bụng kinh. Các triệu chứng này sẽ thuyên giảm sau vài tháng. Giảm tinh dịch, vô kinh, phì đại nang tuyến cũng có thể gặp, hoặc xuất hiện u nang buồng trứng không triệu chứng (phát hiện qua siêu âm) và thường tự khỏi.

Tim mạch: tăng huyết áp.

TKTW: đau đầu, trầm cảm hoặc kích động.

Da: trứng cá.

Tiêu hóa: đau bụng, buồn nôn, tăng cân.

Tiết niệu - sinh dục: viêm cổ tử cung, khí hư, đau vùng chậu hông, chảy máu âm đạo, viêm âm đạo.

Thần kinh - cơ: đau lưng.

Tại buồng tử cung: thủng buồng tử cung, di chuyển hoặc rơi dụng cụ tử cung, nhiễm khuẩn khung chậu, đau hoặc chảy máu tại nơi đặt.

*Ít gặp*

Chướng bụng, rụng tóc, rụng lông, thiếu máu, phù mạch, gãy dụng cụ, giao hợp đau, chàm, đau nửa đầu, thay đổi tâm trạng, ngứa, ban đỏ, nhiễm khuẩn, mày đay.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Cần khám lại sau 4 - 12 tuần đặt dụng cụ tử cung và sau đó là hàng năm. Cần nhìn thấy sợi dây của dụng cụ tử cung, nếu chiều dài sợi dây này thay đổi, có thể dụng cụ đã bị gãy, hoặc làm thủng buồng tử cung, hoặc rơi ra ngoài. Có thể kiểm tra bằng siêu âm qua âm đạo.

Cần kiểm soát các trường hợp chảy máu kinh nguyệt kéo dài, vô kinh, kinh nguyệt bất thường; đo huyết áp, kiểm tra đường huyết ở những người bị đái tháo đường; kiểm tra nồng độ LDL ở những người bị tăng lipid máu; tái khám sau những chu kỳ kinh đầu tiên sau khi đặt dụng cụ tử cung.

Những bệnh nhân có đau vùng bụng dưới cần được kiểm tra về khả năng tắc buồng trứng hoặc có thai lạc chỗ. Có thể phòng đau do đặt dụng cụ bằng các thuốc giảm đau NSAID hoặc ibuprofen dùng 30 phút trước khi đặt.

Kiểm soát các dấu hiệu nhiễm khuẩn do đặt dụng cụ, đặc biệt ở những người có nguy cơ cao như sử dụng corticoid kéo dài hoặc đái tháo đường typ 1.

**Liều lượng và cách dùng**

*Để tránh thai hoặc điều trị chứng đa kinh nguyên phát*

Dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel được đặt vào buồng tử cung trong vòng 7 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt, hoặc bất cứ ngày nào (khi dùng thay thế cho một liệu pháp khác), hoặc bất cứ ngày nào thuận tiện cho người phụ nữ với điều kiện người đó không có thai hoặc không có nguy cơ có thai (có thể dùng thêm một biện pháp cơ học khác, như bao cao su, trong 7 ngày tiếp theo), hoặc dùng ngay sau khi nạo thai. Trường hợp sau khi sinh, nên trì hoãn ít nhất 4 tuần sau khi sinh. Hiệu quả tránh thai duy trì được 3 - 5 năm.

*Để phòng tăng sinh nội mạc tử cung do dùng estrogen*

Đặt dụng cụ trong buồng tử cung vào những ngày cuối của chu kỳ kinh, hoặc khi hết kinh (withdrawal bleeding), hoặc bất cứ thời

gian nào nếu vô kinh. Hiệu quả duy trì 4 năm.

*Lưu ý:* Khi lấy dụng cụ ra mà không muốn có thai ngay và không thay thế ngay bằng một biện pháp tránh thai khác, cần lấy ở những ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt. Nếu không, phải dùng biện pháp tránh thai khác trong ít nhất 7 ngày trước khi lấy dụng cụ.

**Tương tác thuốc**

Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel có tác dụng tại chỗ là chủ yếu nên tương tác thuốc ít xảy ra, kể cả các thuốc gây cảm ứng enzym cũng không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả tránh thai của thuốc. Những thuốc cảm ứng enzym CYP P450 như barbiturat, primidon, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazon, rifampicin, carbamazepin, rifabutin, nevirapin, bosentan và có thể cả oxcarbazepin, topiramate, felbamat, griseofulvin và các sản phẩm có chứa cô St. John có thể làm giảm đến hiệu lực tránh thai của levonorgestrel. Đối với những phụ nữ đang dùng thuốc cảm ứng enzym gan điều trị dài ngày phải dùng một phương pháp ngừa thai khác.

Ngược lại, các thuốc ức chế enzym chuyển hóa (như itraconazol, ketoconazol, ...) có thể làm tăng nồng độ levonorgestrel trong huyết thanh.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

**LEVOTHYROXIN**

**Tên chung quốc tế:** Levothyroxine.

**Mã ATC:** H03AA01.

**Loại thuốc:** Hormon tuyến giáp.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén (levothyroxin natri): 12,5 microgam, 25 microgam, 50 microgam, 75 microgam, 88 microgam, 100 microgam, 112 microgam, 125 microgam, 137 microgam, 150 microgam, 175 microgam, 200 microgam, 300 microgam.

Bột đông khô pha tiêm (levothyroxin natri): 200 microgam, 500 microgam.

Dung dịch uống: 5 microgam/ml, 10 microgam/ml, 20 microgam/ml, 25 microgam/ml.

**Được lực học**

Levothyroxin là hormon chủ yếu của tuyến giáp, có tên hóa học là 3,5,3',5'-tetraiodo L-thyronin, có thể được gọi bằng các tên L-thyroxin, thyroxin hoặc T<sub>4</sub>. Tuyến giáp là tuyến nội tiết đóng vai trò điều hòa chuyển hóa thông qua tiết 2 hormon chính là thyroxin (T<sub>4</sub>) và triiodothyronin (T<sub>3</sub>). Sự tổng hợp hormon tuyến giáp phụ thuộc vào lượng iod đưa vào cơ thể qua đường ăn uống và được điều hòa bằng cơ chế tự điều hòa trong tuyến và theo trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp. Ở điều kiện tuyến giáp hoạt động bình thường, khi hàm lượng T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub> tự do trong máu dưới ngưỡng sinh lý sẽ kích thích vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng thyrotropin (thyrotropin releasing hormon-TRH), TRH sau đó kích thích tuyến yên giải phóng hormon kích thích tuyến giáp (thyrotropin-TSH). TSH tác động lên các receptor của nó ở tế bào tuyến giáp để tăng tổng hợp và bài tiết T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub>. Ngược lại, khi hàm lượng T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub> trong máu vượt ngưỡng sinh lý cần thiết, sự tiết TSH và có thể cả TRH sẽ bị ức chế. Nhận biết được hệ thống điều hòa ngược phức tạp này là một điều quan trọng trong chẩn đoán và điều trị rối loạn chức năng tuyến giáp.

Trong 2 hormon tuyến giáp, lượng T<sub>4</sub> lưu hành trong tuần hoàn chỉ được tiết trực tiếp từ tuyến giáp trong khi phần lớn lượng T<sub>3</sub> trong cơ thể được tổng hợp từ T<sub>4</sub> bằng khử iod ở các mô ngoại vi. Khoảng 40% lượng T<sub>4</sub> được chuyển thành T<sub>3</sub> và 40% được chuyển thành T<sub>3</sub> không hoạt động (gọi là reverse T<sub>3</sub>). Hoạt tính chuyển hóa

của  $T_3$  mạnh hơn  $T_4$  khoảng từ 3 đến 5 lần, vì vậy  $T_3$  được coi là dạng hoạt động của hormon tuyến giáp, trong khi  $T_4$  được coi là tiền hormon.

Levothyroxin sử dụng trong điều trị là chế phẩm tổng hợp, đồng phân tả truyền (L-thyroxin), dưới dạng muối natri.

Tác dụng dược lý chính của hormon giáp là tăng tốc độ chuyển hóa của các mô cơ thể, giúp điều hòa phát triển và biệt hóa tế bào. Nếu thiếu hormon này ở trẻ em, sẽ chậm lớn và chậm trưởng thành hệ xương và nhiều bộ phận khác của cơ thể, đặc biệt chậm cốt hóa các đầu xương, chậm tăng trưởng và phát triển bộ não. Các tác dụng dược lý này biểu hiện ở mức tế bào qua trung gian, chủ yếu qua triiodothyronin.

Hormon tuyến giáp làm tăng tiêu thụ oxy ở đa số các mô và tăng tốc độ chuyển hóa cơ bản và chuyển hóa đường, lipid và protein. Như vậy, hormon đã tác động mạnh đến mọi cơ quan và đặc biệt quan trọng đối với phát triển hệ TKTW. Hormon tuyến giáp cũng tỏ ra có tác dụng trực tiếp đến mô, như làm tăng co bóp cơ tim.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Levothyroxin, sau khi uống được hấp thu ở dạ dày - ruột, đạt đỉnh trong máu sau khoảng 2 - 4 giờ. Hấp thu dao động từ 40% đến 80%, đôi làm tăng hấp thu. Tuổi già, một số thức ăn như đậu nành, quả óc chó, một số thực phẩm giàu chất xơ và một số thuốc hoặc hóa chất làm giảm hấp thu levothyroxin (ví dụ: sucralfat và các thuốc bao phủ dạ dày chứa nhôm hydroxyd, calci carbonat; nhựa trao đổi ion như cholestyramin và natri polystyren sulfonat; sắt sulfat làm giảm hấp thu levothyroxin).

**Phân bố:** Trong tuần hoàn, trên 99% lượng levothyroxin lưu hành được liên kết với protein huyết tương; khoảng 3/4 lượng levothyroxin liên kết với globulin liên kết thyroxin (thyroxin-binding globulin-TBG), lượng còn lại liên kết với tiền albumin và albumin liên kết thyroxin (TBPA và TBA).

**Chuyển hóa:** Levothyroxin được chuyển hóa ở gan và thận thành triiodothyroxin (liothyronin;  $T_3$ ) và dạng  $T_3$  bất hoạt (reverse  $T_3$ ; chiếm 40%). Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của levothyroxin sau các quá trình khử hóa nhóm amin và nhóm carboxyl là acid tetraiodothyroacetic; liên hợp với acid glucuronic và sulfuric trong gan.

L-thyroxin ( $T_4$ ) có ái lực liên kết mạnh hơn L-triiodothyronin ( $T_3$ ) ở cả trong máu tuần hoàn và trên tế bào, điều này giải thích tác dụng kéo dài của levothyroxin so với liothyronin.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của levothyroxin ở người có chức năng tuyến giáp bình thường khoảng 6 - 7 ngày; tăng lên ở người thiếu năng giáp (hypothyroidism), khoảng 9 - 10 ngày; giảm đi ở người cường giáp (hyperthyroidism), khoảng 3 - 4 ngày. Do nửa đời thải trừ dài, hiệu quả điều trị cao nhất có thể không đạt được trong 4 - 6 tuần. Thuốc được bài tiết vào mật qua tuần hoàn gan mật và bài tiết vào phân; được đào thải qua phân và nước tiểu.

#### Chỉ định

##### Suy giáp

Dạng uống dùng để điều trị thay thế hoặc bổ sung cho các hội chứng suy giáp do bất cứ nguyên nhân nào ở tất cả các lứa tuổi (kể cả phụ nữ mang thai), trừ trường hợp suy giáp nhất thời trong thời kỳ hồi phục viêm giáp bán cấp.

Dạng tiêm tĩnh mạch sử dụng trong điều trị hôn mê do phù niêm (myxedema coma).

##### Giảm tiết TSH tuyến yên

Phòng hoặc điều trị các loại bướu giáp đơn thuần, bao gồm bướu nhân tuyến giáp, viêm giáp bán cấp tính hoặc mạn tính (viêm giáp Hashimoto) và bướu giáp đa nhân. Tuy nhiên, levothyroxin không được chỉ định để ức chế các nhân giáp lành tính và bướu cổ lan tỏa không độc hại ở những bệnh nhân đủ iod.

Hỗ trợ cho phẫu thuật và liệu pháp iod phóng xạ để điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tốt phụ thuộc thyrotropin.

**Cường giáp** (liệu pháp chặn - thay thế, blocking-replacement regimen): Trong phác đồ kết hợp với carbimazol.

#### Chống chỉ định

Các trường hợp giảm nồng độ TSH nhưng  $T_3$  và  $T_4$  bình thường không được điều trị.

Nhiễm độc giáp do bất cứ nguyên nhân gì.

Nhồi máu cơ tim cấp.

Suy thượng thận không được điều trị.

Kết hợp levothyroxin với 1 thuốc kháng giáp để điều trị cường giáp ở phụ nữ mang thai.

Mẫn cảm với levothyroxin.

#### Thận trọng

Không chỉ định levothyroxin cho mục đích chống béo phì, làm giảm cân.

Một liều lớn levothyroxin có thể gây độc tính rất nặng thậm chí đe dọa tính mạng.

Levothyroxin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, vì vậy cần chú ý tránh liều quá thấp hoặc quá cao do có thể gây ảnh hưởng xấu đến sự phát triển và lớn lên của trẻ nhỏ, chức năng tim mạch, chuyển hóa xương, chức năng sinh sản, khả năng nhận thức, cảm xúc, tiêu hóa, chuyển hóa glucose và lipid. Thực hiện định kỳ các xét nghiệm đo TSH huyết thanh, thyroxin toàn phần hoặc tự do và các đánh giá lâm sàng để theo dõi mức độ đầy đủ của liệu pháp.

Thận trọng khi dùng levothyroxin cho người bị bệnh tim mạch (cần kiểm tra ECG trước khi dùng thuốc), người đái tháo nhạt, đái tháo đường (liều thuốc hạ đường huyết bao gồm cả insulin có thể phải tăng), người già, người tăng huyết áp, suy tuyến giáp lâu dài, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim, phụ nữ mãn kinh (do dùng levothyroxin dài ngày có thể làm giảm lượng khoáng trong xương), người được chẩn đoán loãng xương, suy toàn bộ thùy trước tuyến yên (cần khởi đầu bằng liệu pháp corticoid trước khi bắt đầu với levothyroxin), xu hướng suy thượng thận (khởi đầu bằng liệu pháp corticoid trước khi bắt đầu với levothyroxin).

Thận trọng khi chuyển từ đường uống sang đường tiêm tĩnh mạch.

#### Thời kỳ mang thai

Chưa thấy tác dụng phụ đến bào thai khi người mẹ mang thai dùng hormon tuyến giáp. Xem thêm phần sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai khi bị suy giáp.

#### Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ hormon tuyến giáp được bài tiết qua sữa. Thuốc không gây tác dụng có hại đến trẻ nhỏ. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Thường gặp

Triệu chứng cường giáp: mệt mỏi, chán ăn, sụt cân, sốt, vã mồ hôi, đau đầu, mất ngủ, dễ kích thích, lo lắng, hồi hộp, đánh trống ngực, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, ngừng tim, ngừng thở, ỉa chảy, nôn, co cứng bụng, run.

**Ít gặp:** rụng tóc.

##### Hiếm gặp

Dị ứng.

Tăng chuyển hóa, suy tim.

Loãng xương.

Gây liền sớm đường khớp sọ ở trẻ em.

U giả ở não trẻ em.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Levothyroxin thường dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch, cũng có thể

tiêm bắp nhưng ít thông dụng vì được động học rất biến đổi khi tiêm bắp. Dạng sử dụng là muối levothyroxin natri.

Cách pha dung dịch tiêm levothyroxin: Thêm 5 ml dung dịch natri clorid 0,9% vào ống có chứa 100, 200 hoặc 500 microgam levothyroxin natri, lắc cho đến khi được dung dịch trong suốt. Dung dịch này tương ứng chứa 20, 40, hoặc 100 microgam/ml levothyroxin. Sử dụng thuốc ngay sau khi pha xong và bỏ đi phần thừa. Không trộn lẫn levothyroxin với dung dịch truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch với tốc độ  $\leq 100$  microgam/phút.

Levothyroxin đường uống dùng 1 lần duy nhất trong ngày, uống vào lúc đói, thường trước bữa ăn sáng 30 phút đến 1 giờ. Dùng cách ít nhất 4 giờ trước hoặc sau khi uống các thuốc có nguy cơ ảnh hưởng đến hấp thu levothyroxin. Cần uống với 1 cốc nước đầy để tránh nghẹt thở, nôn hoặc khó nuốt. Trong trường hợp không thể uống nguyên viên thuốc (như ở trẻ em), có thể nghiền thuốc với 1 thể tích nước thích hợp (5 - 10 ml) và cho uống ngay, không lưu lại. Một số thức ăn có thể làm giảm hấp thu levothyroxin như sữa đậu nành công thức ở trẻ em, bột đậu nành, hạt ngũ cốc...

Do phạm vi điều trị hẹp, người bệnh được khuyến cáo nên duy trì cùng một biệt dược. Nếu thay đổi biệt dược, cần phải báo cho bác sĩ điều trị biết. Nồng độ TSH phải được kiểm tra sau 4 - 8 tuần bắt đầu điều trị bằng 1 liệu pháp mới và liều lượng levothyroxin cần được điều chỉnh lại nếu cần.

Cần đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 6 - 8 tuần. Khi chức năng tuyến giáp và nồng độ TSH trở về bình thường, có thể đánh giá thưa hơn, sau mỗi 6 - 12 tháng. Tuy nhiên, nếu thay đổi liều levothyroxin, nồng độ TSH cần được kiểm tra sau 8 - 12 tuần.

Liều lượng cần điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng và kết quả cận lâm sàng. Không dùng quá liều, cũng không dùng dưới liều. Liều khởi đầu phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, cân nặng, tình trạng tim mạch, bệnh sử mắc kèm (kể cả có thai), thuốc dùng đồng thời, thức ăn đồng thời và cả đặc tính riêng của mỗi người bệnh.

### Liều lượng

#### Suy tuyến giáp ở người lớn

Người từ 18 - 49 tuổi: Khởi đầu với liều 50 - 100 microgam/lần/ngày, sau đó nâng mức liều từ từ, 25 - 50 microgam mỗi lần tăng, trong 3 - 4 tuần cho đến khi có đáp ứng mong muốn và duy trì ở mức liều 100 - 200 microgam/lần/ngày.

Ở người  $\geq 50$  tuổi: Khởi đầu với liều 25 microgam/ngày, tăng liều từ từ với mức tăng 25 microgam cho mỗi lần tăng, cách nhau 4 tuần cho đến khi có đáp ứng mong muốn và duy trì ở mức liều 50 - 200 microgam/lần/ngày.

#### Suy tuyến giáp ở người có bệnh tim

Người lớn: Liều khởi đầu 25 microgam/lần/ngày, nâng mức liều từ từ 25 microgam mỗi lần tăng sau mỗi 4 tuần (điều chỉnh phụ thuộc đáp ứng) để đạt tới liều duy trì 50 - 200 microgam/lần/ngày.

Nếu sự chuyển hóa tăng quá nhanh gây ỉa chảy, căng thẳng, mạch nhanh, mất ngủ, run, đau ngực, cần giảm liều hoặc dừng uống thuốc trong 1 - 2 ngày, sau đó bắt đầu lại ở liều thấp hơn.

#### Suy tuyến giáp ở phụ nữ mang thai

Nhu cầu về levothyroxin tăng ở phụ nữ mang thai. Cần đánh giá chức năng tuyến giáp của người mẹ trước khi thụ thai (nếu có thể), tại thời điểm có thai, tại các lần khám thai, trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai và sau khi sinh. Theo dõi thường xuyên hơn khi bắt đầu hoặc khi chỉnh liều thuốc.

Phụ nữ mang thai có suy tuyến giáp từ trước: Nếu nồng độ TSH huyết thanh lớn hơn mức bình thường của phụ nữ mang thai, tăng liều levothyroxin lên 12,5 - 25 microgam/ngày và đo lại TSH sau mỗi 4 tuần cho đến khi đạt được nồng độ TSH bình thường với liều levothyroxin ổn định. Giảm liều levothyroxin về liều trước sinh ngay sau khi sinh và đo lại TSH sau mỗi 4 - 8 tuần.

Suy tuyến giáp mới ở phụ nữ mang thai: Cần đưa chức năng tuyến giáp trở về bình thường càng sớm càng tốt. Ở bệnh nhân có dấu hiệu suy giáp từ trung bình đến nặng, bắt đầu ngay với liều levothyroxin 1,6 microgam/kg/ngày. Nếu bệnh nhân có suy giáp nhẹ, liều khởi đầu là 1,0 microgam/kg/ngày. Đánh giá nồng độ TSH mỗi 4 tuần và mỗi khi chỉnh liều cho đến khi TSH trở về giới hạn sinh lý bình thường của thời kỳ mang thai.

Hôn mê do phù niêm ở phụ nữ mang thai: Không có báo cáo về việc dùng levothyroxin đường tiêm cho phụ nữ mang thai, tuy nhiên cũng không có bằng chứng cho thấy có sự tăng dị tật thai nhi khi dùng đường uống. Không điều trị hôn mê còn có thể làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong cho cả mẹ và con nên có thể dùng levothyroxin tiêm tĩnh mạch để trị phù niêm ở phụ nữ mang thai.

#### Suy tuyến giáp ở trẻ em

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu 10 - 15 microgam/kg, một lần duy nhất/ngày, điều chỉnh liều 2 tuần một lần với mức tăng 5 microgam/kg điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 20 - 50 microgam/ngày. Tối đa không vượt quá 50 microgam/ngày.

Trẻ từ 1 tháng - 1 tuổi: Khởi đầu 5 microgam/kg, duy nhất 1 lần/ngày, tối đa không vượt quá 50 microgam/ngày, điều chỉnh liều 2 - 4 tuần một lần với mức tăng 10 - 25 microgam/lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 25 - 75 microgam/ngày. Trẻ từ 2 - 11 tuổi: Khởi đầu 50 microgam, một lần duy nhất/ngày, điều chỉnh liều 2 - 4 tuần một lần với mức tăng 25 microgam/lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 75 - 100 microgam/ngày.

Trẻ từ 12 - 17 tuổi: Khởi đầu 50 microgam một lần duy nhất/ngày, sau đó nâng mức liều từ từ, 25 - 50 microgam mỗi lần tăng, trong 3 - 4 tuần cho đến khi có đáp ứng mong muốn và duy trì ở mức liều 100 - 200 microgam/ngày.

#### Điều trị hôn mê phù niêm

Xem xét các yếu tố tuổi, thể chất, yếu tố tim mạch, mức độ nặng của phù niêm và thời gian xuất hiện triệu chứng để xác định liều tiêm levothyroxin cho phù hợp.

Bắt đầu bằng liều thấp ở người cao tuổi và người có bệnh lý tim mạch.

Ngày đầu dùng 1 liều tấn công 300 - 500 microgam, tiêm tĩnh mạch. Liều duy trì những ngày tiếp theo 50 - 100 microgam/ngày cho tới khi tình trạng bệnh nhân ổn định và có thể dùng được thuốc theo đường uống.

#### Giảm tiết TSH tuyến yên

Ức chế TSH tuyến yên trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tốt: Dùng đường uống, liều  $> 2$  microgam/kg/lần/ngày để làm giảm nồng độ TSH xuống  $< 0,1$  mU/lít. Ở bệnh nhân có khối u với nguy cơ cao, đích cần đạt với TSH là  $< 0,01$  mU/lít.

Bướu giáp đơn thuần, bướu giáp đa nhân: Duy trì TSH ở mức 0,1 - 0,5 mU/lít với bướu giáp đơn thuần; TSH ở mức 0,5 - 1 mU/lít với bướu giáp đa nhân.

Phối hợp với carbimazol trong điều trị bệnh basedow: Dùng đường uống, liều thường dùng là 50 - 150 microgam/ngày, phối hợp cùng carbimazol liều 20 mg - 60 mg/ngày, có thể dùng liên tục trong ít nhất 6 tháng đến 18 tháng (liệu pháp chặn - thay thế, blocking-replacement regimen).

#### Tương tác thuốc

Levothyroxin làm giảm tác dụng của  $^{131}\text{I}$ , giảm tác dụng của dẫn chất theophyllin.

Amiodaron ức chế phản ứng chuyển hóa levothyroxin thành triiodothyronin, làm giảm nồng độ  $T_3$  trong máu đồng thời tăng nồng độ dạng  $T_3$  bất hoạt (reverse  $T_3$ ).

Rifampicin làm giảm tác dụng của levothyroxin do cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc.

Ciprofloxacin uống làm giảm tác dụng của levothyroxin, tuy nhiên uống 2 thuốc cách nhau 6 giờ để tránh tương tác.

Hormon tuyến giáp làm tăng tác dụng của thuốc chống đông đường uống (do tăng chuyển hóa các yếu tố gây đông máu của phức hợp thrombin) và dễ dẫn đến nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi thường xuyên chỉ số PT, INR và điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống khi dùng trên bệnh nhân đang điều trị với levothyroxin.

Các thuốc gây cảm ứng enzym như carbamazepin, phenytoin, barbiturat làm tăng chuyển hóa hormon giáp, giảm nồng độ hormon trong máu; cần tăng liều levothyroxin nếu dùng đồng thời với các thuốc này và giảm liều khi ngừng các thuốc này.

Cloroquin, proguanil gây cảm ứng enzym, làm tăng chuyển hóa levothyroxin, giảm nồng độ hormon trong máu, dẫn đến nguy cơ suy giáp. Cần theo dõi chỉ số TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  huyết thanh và điều chỉnh tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng cloroquin hoặc proguanil và giảm liều khi ngừng các thuốc này.

Imatinib làm giảm nồng độ levothyroxin trong máu, có thể dẫn đến suy giáp. Nên tăng liều levothyroxin lên ít nhất gấp đôi khi chỉ định imatinib ở những bệnh nhân suy giáp.

Colestyramin, muối sắt (đường uống), muối calci (đường uống), kayexalat, sucralfat làm giảm hấp thu levothyroxin. Trường hợp cần dùng levothyroxin cùng với các thuốc trên phải uống cách nhau ít nhất 2 tiếng.

Levothyroxin làm giảm nồng độ propranolol trong máu.

Nồng độ digoxin trong huyết thanh bị giảm ở người cường giáp và tăng ở người suy giáp; người suy giáp nhạy cảm hơn với digoxin.

Thuốc điều trị đái tháo đường và/hoặc insulin: Hormon tuyến giáp có thể làm tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường; nên theo dõi cẩn thận việc kiểm soát đái tháo đường, khi bắt đầu hoặc khi thay đổi hoặc ngừng điều trị tuyến giáp.

Các thuốc tạo phức với acid mật (cholestyramin, colestipol) làm chậm hoặc giảm hấp thu levothyroxin.

Ketamin: Gây tăng huyết áp và nhịp tim nhanh nếu dùng đồng thời với levothyroxin.

Corticosteroid: Sự thanh thải qua chuyển hóa các corticosteroid giảm ở người bệnh suy giáp và tăng ở người cường giáp, do đó có thể thay đổi cùng với sự thay đổi của tuyến giáp. Điều chỉnh liều phải dựa vào kết quả đánh giá chức năng tuyến giáp và tình trạng lâm sàng.

Estrogen làm tăng lượng levothyroxin liên kết protein huyết tương và giảm lượng tự do; cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho phụ nữ tiền mãn kinh đang điều trị bằng estrogen. Androgen, ngược lại làm giảm lượng levothyroxin liên kết protein huyết tương, do đó làm tăng lượng levothyroxin tự do trong máu.

Raloxifen có tương tác làm giảm tác dụng của levothyroxin, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho phụ nữ đang dùng raloxifen. Tương tác này có thể khắc phục khi dùng 2 thuốc cách nhau khoảng 12 giờ.

Tương tác của levothyroxin với thuốc ức chế HIV-protease cũng đã được ghi nhận, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng ritonavir và giảm liều khi chỉ định cùng indinavir.

Thuốc hạ cholesterol nhóm statin như lovastatin và simvastatin được phát hiện có tương tác với levothyroxin. Lovastatin được phát hiện cả trường hợp làm tăng, cả trường hợp làm giảm tác dụng của levothyroxin; simvastatin được ghi nhận cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng thuốc này.

Thuốc giống thần kinh giao cảm: Dùng đồng thời với levothyroxin có thể tăng nguy cơ bệnh mạch vành, có thể do hormon giáp làm tăng tính nhạy cảm của thụ thể với catecholamin.

Thuốc điều trị trầm cảm: Lithi ức chế giải phóng hormon từ tuyến giáp vào tuần hoàn, gây biểu hiện suy giáp trên lâm sàng.

Tác dụng của levothyroxin bị suy giảm bởi sertralin, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho bệnh nhân suy giáp đang dùng sertralin. Dùng đồng thời levothyroxin với thuốc chống trầm cảm 3 vòng sẽ làm tăng tác dụng và tăng độc tính của cả 2 thuốc, có thể do tăng nhạy cảm với catecholamin; tác dụng của thuốc trầm cảm ba vòng có thể đến sớm hơn.

Các thuốc chống viêm không steroid: Trong khi điều trị với một số thuốc chống viêm, nồng độ  $T_4$  và  $T_3$  bị thấp giả. Định lượng TSH huyết thanh ít bị tác động hơn, do đó dùng TSH tốt hơn.

Orlistat làm giảm tác dụng của levothyroxin, cần theo dõi chức năng giáp khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Hai thuốc này cần uống cách nhau ít nhất 4 giờ.

Các cytokin (interferon, interleukin): Có thể gây cả chứng suy giáp và cường giáp.

Somatrem/Somatropin: Dùng đồng thời với hormon tuyến giáp quá nhiều có thể làm cốt hóa nhanh đầu xương. Suy giáp không được điều trị có thể ảnh hưởng đến đáp ứng tăng trưởng với 2 thuốc này.

### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Gây trạng thái tăng chuyển hóa tương tự như nhiễm độc giáp nội sinh. Triệu chứng như sau: giảm cân, tăng thèm ăn, đánh trống ngực, bồn chồn, ỉa chảy, co cứng bụng, vã mồ hôi, nhịp tăng nhanh, tăng huyết áp, loạn nhịp, giật rung, mất ngủ, sợ nóng, sốt, rối loạn kinh nguyệt. Triệu chứng không phải lúc nào cũng lộ rõ, có thể nhiều ngày sau khi uống thuốc mới xuất hiện.

**Xử trí:** Levothyroxin cần được giảm liều hoặc ngừng tạm thời nếu dấu hiệu và triệu chứng quá liều xuất hiện. Quá liều cấp, phải điều trị triệu chứng và hỗ trợ ngay. Mục đích điều trị là làm giảm hấp thu ở đường tiêu hóa và ức chế tác dụng trên TKTW và ngoại vi, chủ yếu là những tác dụng tăng hoạt động giao cảm. Có thể rửa dạ dày ngay hoặc gây nôn nếu không có chống chỉ định khác (hôn mê, co giật, mất phản xạ nôn). Cholestyramin hoặc than hoạt cũng được dùng để giảm hấp thu levothyroxin khi người lớn uống trên 10 mg và trẻ em 5 mg trong vòng 1 giờ. Cho thở oxygen và duy trì thông khí nếu cần. Dùng các chất chẹn beta-adrenergic (như propranolol) để chống các tác dụng cường giao cảm. Tiêm tĩnh mạch propranolol 1 - 3 mg/10 phút hoặc uống 80 - 160 mg/ngày (khi không có chống chỉ định). Có thể dùng các glycosid trợ tim nếu suy tim sung huyết xuất hiện. Cần tiến hành các biện pháp kiểm soát sốt, hạ đường huyết, mất nước khi cần. Quá liều levothyroxin cần theo dõi triệu chứng thêm 6 ngày sau khi đã ngừng thuốc và dùng glucocorticoid để ức chế chuyển hóa từ  $T_4$  thành  $T_3$ . Do  $T_4$  liên kết protein nhiều nên rất ít thuốc được loại ra bằng thẩm phân.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## LIDOCAIN

**Tên chung quốc tế:** Lidocaine.

**Mã ATC:** C01BB01, C05AD01, D04AB01, N01BB02, R02AD02, S01HA07, S02DA01.

**Loại thuốc:** Thuốc tê, thuốc chống loạn nhịp nhóm 1B.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 0,5% (5 mg/ml, ống 10 ml); 1% (10 mg/ml, ống 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml); 1,5% (15 mg/ml; ống 10 ml, 20 ml, 30 ml); 2% (20 mg/ml, ống 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml).

Dung dịch truyền tĩnh mạch (trong dextrose 5%): 0,2% (200 mg/100 ml); 0,4% (400 mg/100 ml), 0,8% (800 mg/100 ml) (chai 250 ml, 500 ml).

Dung dịch tiêm tủy sống (trong dextrose 7,5%): 5%.

Thuốc xịt định liều: 10 mg/liều xịt (bình 50 ml, 500 liều xịt).