

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, và 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 IB.

### 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).



Kem: 4% (40 mg/1 g; tuýp 5 g, 30 g).

Mỡ: 5% (50 mg/1 g; tuýp 15 g).

Dung dịch (dùng ngoài): 2% (lọ 100 ml), 4% (lọ 50 ml).

Jelly: (2%, ống 5ml, 30 ml).

Miếng dán: 5% (50 mg/1 g, miếng dán chứa 700 mg lidocain, kích thước 10 x 14 cm).

Hệ thống tiêm trong da (chứa thuốc dạng bột, 0,5 mg lidocain hydroclorid monohydrat).

Gel gây tê ở mắt: 3,5% (35 mg/ml, lọ 1 ml, 5 ml).

Gel niệu đạo: 2% (2 g/100 g gel, tuýp 10 g).

Xịt họng: 2% (lọ 20 ml, 30 ml).

#### Dược lực học

Lidocain là thuốc tê tại chỗ, nhóm amid, khởi phát tác dụng nhanh (khoảng 1 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và 15 phút sau khi tiêm bắp), có thời gian tác dụng trung bình (tác dụng kéo dài khoảng 10 - 20 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và 60 đến 90 phút sau khi tiêm bắp). Lidocain có đường nối amid giữa nhân thơm và nhóm amino hoặc piperidin; khác với thuốc gây tê nhóm procain có đường nối este. Cơ chế tác dụng do phong bế cả sự phát sinh và dẫn truyền xung động thần kinh bằng cách giảm tính thấm của màng tế bào thần kinh với ion natri, phong bế kênh natri, do đó ổn định màng và ức chế sự khử cực, dẫn đến làm giảm lan truyền hiệu điện thế hoạt động và tiếp đó là block dẫn truyền xung động thần kinh. Lidocain có tác dụng gây tê nhanh hơn, mạnh hơn và thời gian tác dụng dài hơn so với procain cùng nồng độ. Lidocain có hiệu lực trong mọi trường hợp cần một thuốc gây tê có thời gian tác dụng trung bình. Như các thuốc gây tê tại chỗ khác, lidocain có thể có tác dụng tương tự trên các màng tế bào dễ bị kích thích như não, màng tim. Khi lượng thuốc trong máu tăng cao, các dấu hiệu và triệu chứng độc xuất hiện, thường sớm nhất là các triệu chứng của TKTW và tim mạch.

Lidocain còn là thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IB. Cơ chế tác dụng chống loạn nhịp do gắn kết và ức chế kênh natri nhanh, tác động vào pha 0 của điện thế hoạt động, làm ức chế hồi phục sau tái cực gây giảm tính kích thích và tốc độ dẫn truyền tim. Ở liều điều trị, lidocain không làm thay đổi cơ bóp cơ tim, huyết áp động mạch và thời gian trở tuyệt đối.

Lidocain làm giảm nguy cơ rung thất ở người nghi có nhồi máu cơ tim. Tuy vậy, tỷ lệ sống sót không tăng lên mà còn có thể bị giảm. Khi sử dụng lidocain mà không có những phương thức chẩn đoán cẩn thận có thể làm tăng nguy cơ block tim, hoặc suy tim sung huyết. Do đó không được dùng lidocain để điều trị một cách rộng rãi cho mọi người bệnh, trừ khi có chẩn đoán đầy đủ. Lidocain chẹn cả những kênh natri mở và kênh natri không hoạt hóa của tim. Sự phục hồi sau đó nhanh, nên lidocain có tác dụng trên mô tim khử cực (thiếu máu cục bộ) mạnh hơn là trên tim không thiếu máu cục bộ.

#### Dược động học

##### Hấp thu

Lidocain hydroclorid được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêm. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào vị trí tiêm, có hay không kèm theo các chất thuốc cơ mạch. Trừ khi tiêm trực tiếp vào mạch máu, nồng độ thuốc trong máu cao nhất sau khi phong bế thần kinh liên sườn, sau đó giảm dần khi phong bế khoang ngoài màng cứng vùng thắt lưng, phong bế đám rối thần kinh cánh tay và thấp nhất khi tiêm dưới da. Tổng liều lidocain là yếu tố quan trọng quyết định khả năng hấp thu thuốc và nồng độ thuốc trong máu. Có mối quan hệ tuyến tính giữa lượng thuốc và nồng độ đỉnh của thuốc trong máu. Khả năng tan trong lipid và tác dụng giãn mạch cũng ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu thuốc. Ở ngoài màng cứng, lidocain hấp thu

nhanh hơn prilocain.

Lidocain hấp thu tốt khi uống ( $35 \pm 11\%$ ), nhưng bị chuyển hóa bước đầu ở gan nhiều.

Khi dùng lidocain tại chỗ trên da hoặc niêm mạc, tốc độ và mức độ hấp thu phụ thuộc vào nồng độ và tổng liều, vị trí dùng và thời gian dùng. Lượng lidocain hấp thu vào hệ thống liên quan trực tiếp đến thời gian và diện tích dùng thuốc. Khi dùng thuốc trên da lạnh, lidocain hấp thu rất ít qua da. Khi dùng thuốc trên niêm mạc hoặc vùng da tổn thương, hấp thu thuốc có thể tăng lên.

Khi dùng miếng dán chứa 700 mg lidocain với liều khuyến cáo tối đa (3 miếng dán liên tục trong 12 giờ), khoảng  $3 \pm 2\%$  tổng liều lidocain vào tuần hoàn. Một phân tích động học ở bệnh nhân đau thần kinh sau Herpes cho thấy nồng độ lidocain tối đa là 45 nanogam/ml khi dùng 3 miếng dán liên tục trong 12 giờ/ngày sau khi dùng nhắc lại.

##### Phân bố

Khả năng gắn thuốc vào protein huyết tương của lidocain phụ thuộc vào nồng độ thuốc và nồng độ alpha-1-acid-glycoprotein trong huyết tương. Khi nồng độ thuốc trong máu từ 1 đến 4 microgam/ml, khoảng 60 - 80% lidocain gắn protein. Lidocain phân bố chậm hơn prilocain và tương đương mepivacain. Các cơ quan tưới máu tốt có nồng độ thuốc cao hơn. Sự thải trừ lidocain ra khỏi máu có thể được mô tả theo mô hình hai ngăn hoặc ba ngăn. Pha phân bố nhanh (alpha phase) được cho là liên quan đến sự thu nhận lidocain của các cơ quan nhanh đạt trạng thái cân bằng (ví dụ các cơ quan tưới máu tốt). Pha phân bố chậm hơn (beta phase) do phân bố tới các cơ quan chậm đạt trạng thái cân bằng và pha do chuyển hóa/thải trừ thuốc (gamma phase).

Sau khi tiêm tĩnh mạch lidocain cho người tình nguyện khỏe mạnh, thể tích phân bố là  $1,3 \pm 0,41$  lít/kg. Thể tích phân bố của lidocain không phụ thuộc vào tuổi, có thể giảm ở bệnh nhân suy tim sung huyết và tăng ở bệnh nhân có bệnh gan.

Lidocain đi qua hàng rào máu - não và nhau thai, chủ yếu bằng khuếch tán thụ động.

##### Chuyển hóa

Lidocain được chuyển hóa nhanh ở gan và thải trừ dưới dạng không đổi hoặc chất chuyển hóa qua thận. Sinh chuyển hóa lidocain bao gồm N-dealkyl hóa oxy hóa, hydroxy hóa nhân thơm, phân cắt liên kết amid và liên hợp. Con đường chuyển hóa chính của thuốc là N-dealkyl hóa tạo thành các chất chuyển hóa monoethylglycinexylidid (MEGX) và glycinexylidid (GX) với nồng độ trong máu thấp. Tác dụng dược lý và độc tính của các chất chuyển hóa này tương tự lidocain nhưng kém hơn. Các chất này được thủy phân tạo thành 2,6-xylidin, sau đó chuyển thành 4-hydroxy-2,6-xylidin. Chất chuyển hóa 2,6-xylidin chưa biết tác dụng dược lý nhưng có khả năng gây ung thư trên chuột cống.

##### Thải trừ

Khoảng 90% lidocain hydroclorid thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa khác nhau và dưới 10% thải trừ dưới dạng không đổi. Chất chuyển hóa chính thấy trong nước tiểu là dạng liên hợp của 4-hydroxy-2,6-xylidin, chiếm khoảng 70 - 80% liều thải trừ qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ của lidocain khoảng 65 đến 150 phút. Nửa đời thải trừ có thể kéo dài ở bệnh nhân suy tim hoặc suy gan, suy thận.

##### Chỉ định

##### Gây tê

Gây tê tiêm ngấm, phong bế thần kinh ngoại vi (như đám rối thần kinh cánh tay, thần kinh liên sườn).

Gây tê ngoài màng cứng.

Gây tê tĩnh mạch.

Gây tê tùy sống.



Gây tê tại chỗ trước khi thăm khám, nội soi, đặt thiết bị kỹ thuật hoặc tiến hành các thủ thuật bao gồm: gây tê bề mặt miệng họng và khí quản trong đặt nội khí quản, nội soi họng, nội soi phế quản, nội soi thực quản và dạ dày; gây tê bề mặt da trước khi đặt canuyl vào tĩnh mạch hoặc chọc kim vào tĩnh mạch; trước khi thực hiện các biện pháp điều trị trên da gây đau trên diện tích da lớn; gây tê tại chỗ trước các thủ thuật nhỏ, không xâm lấn ở khoang mũi, họng, nha khoa, sản khoa; gây tê niệu đạo trước khi thực hiện các thủ thuật hệ tiết niệu; gây tê bề mặt mắt trước khi thực hiện các thủ thuật trong nhãn khoa.

Giảm đau tạm thời trên da, niêm mạc. Giảm đau trong đau thần kinh sau nhiễm Herpes.

#### **Điều trị rối loạn nhịp**

Điều trị cấp tính trong trường hợp:

Rối loạn nhịp thất xảy ra trong các thao tác ở tim, ví dụ như trong phẫu thuật tim.

Rối loạn nhịp đe dọa tính mạng có nguồn gốc từ tâm thất như trong trường hợp nhồi máu cơ tim cấp.

#### **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc. Tiền sử quá mẫn với thuốc tê nhóm amid.

Phong bế tim toàn phần.

Giảm thể tích tuần hoàn.

*Dùng dịch tiêm tùy sống:* Chống chỉ định gây tê tùy sống trong trường hợp chảy máu nặng, sốc hoặc sốc tim, nhiễm trùng tại vị trí dự kiến gây tê, nhiễm khuẩn huyết.

*Miếng dán trên da:* Không dán lên vùng da bị viêm, tổn thương (như các tổn thương Herpes vẫn đang tiến triển, viêm da cơ địa, vết thương).

*Xịt họng:* Bệnh nhân hen hoặc co thắt khí quản. Trẻ em dưới 12 tuổi.

*Dùng dịch truyền tĩnh mạch:* Bệnh nhân hội chứng Adams-Stokes, Wolff-Parkinson-White, hoặc block xoang nhĩ, nhĩ thất hoặc trong thất nặng. Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

#### **Thận trọng**

Mức độ nghiêm trọng của các ADR và/hoặc độc tính bị ảnh hưởng bởi nồng độ thuốc gây tê và thời gian tiếp xúc với thuốc gây tê tại chỗ. Vì lý do này, các thuốc gây tê tại chỗ, nên dùng nồng độ thấp nhất và liều thấp nhất có hiệu quả.

Do nguy cơ xảy ra ADR nặng đe dọa tính mạng, lidocain nên được dùng ở các đơn vị có nhân viên y tế được đào tạo và có sẵn các phương tiện cấp cứu cho bệnh nhân. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Trước khi đưa thuốc vào cơ thể, cần thiết lập sẵn đường truyền tĩnh mạch để cấp cứu khi cần. Nhân viên y tế phải được đào tạo đầy đủ và thành thạo về quy trình thực hiện, chẩn đoán và điều trị ADR, độc tính toàn thân và các biến chứng khác của việc phong bế thần kinh hoặc gây tê.

Trước mỗi lần tiêm thuốc gây tê tại chỗ, cần hút thử để xem có máu hoặc dịch não tủy hay không để tránh tiêm vào mạch máu hoặc khoang dưới nhện. Tuy nhiên, nếu hút thử không thấy máu hoặc dịch não tủy cũng chưa chắc chắn hoàn toàn không tiêm vào mạch máu hoặc khoang dưới nhện.

Thận trọng khi dùng lidocain và các thuốc nhóm amid ở bệnh nhân suy chức năng tuần hoàn do giảm khả năng bù trừ với những thay đổi chức năng do kéo dài dẫn truyền nhĩ thất.

Nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị nhược cơ, động kinh, suy tim sung huyết, nhịp tim chậm hoặc ức chế hô hấp, bao gồm cả những trường hợp sử dụng những thuốc có tương tác làm tăng tác dụng hoặc kéo dài thời gian thải trừ của lidocain hydroclorid.

Trước khi tiêm tĩnh mạch lidocain hydroclorid, cần điều trị tình trạng hạ kali huyết, thiếu oxy huyết và rối loạn thăng bằng

acid-base trong cơ thể.

Tiêm bắp dung dịch tiêm lidocain có thể tăng nồng độ creatinin phosphokinase làm ảnh hưởng đến chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp. Lidocain gây ra rối loạn chuyển hóa porphyrin ở động vật, vì vậy, tránh dùng ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có bệnh gan do các thuốc gây tê nhóm amid chuyển hóa ở gan. Những bệnh nhân có bệnh gan nặng có nguy cơ cao độc tính toàn thân.

Giống như các thuốc gây tê tại chỗ khác, lidocain có thể gây độc tính cấp tính trên TKTW và tim mạch nếu sử dụng gây tê tại chỗ gây nồng độ thuốc cao trong máu. Những trường hợp làm tăng cao nồng độ thuốc tê trong máu bao gồm: Dùng quá liều thuốc gây tê; tiêm thuốc vào mạch máu; phong bế các dây thần kinh lớn nên dùng thể tích lớn thuốc gây tê ở những vùng giàu mạch máu, thường gần các mạch máu lớn nên sẽ tăng nguy cơ tiêm vào mạch máu và hấp thu toàn thân. Tiêm nhiều liều thuốc tê có thể làm tăng nồng độ thuốc trong máu với mỗi liều nhắc lại do tích lũy chậm thuốc và các chất chuyển hóa hoặc do giảm hóa chậm. Khả năng dung nạp tùy vào tình trạng bệnh nhân. Nên giảm liều ở những bệnh nhân ốm yếu, người già, bệnh cấp tính và trẻ em. Thận trọng khi dùng lidocain ở bệnh nhân sốc nặng hoặc block tim.

Theo dõi cẩn thận các dấu hiệu sinh tồn, các biểu hiện trên tim mạch, hô hấp, tình trạng tỉnh táo của bệnh nhân sau khi tiêm thuốc tê tại chỗ. Các dấu hiệu sớm cảnh báo độc tính trên TKTW như hội chứng chân không yên, lo lắng, nói nhảm, xây xẩm, cảm giác kiến bò ở miệng và môi, vị kim loại, ù tai, chóng mặt, nhìn mờ, run, rung giật cơ, có thể co giật sau đó chuyển sang trạng thái ngủ gà, hôn mê và suy hô hấp.

Các trường hợp methemoglobin máu đã được báo cáo do sử dụng thuốc gây tê tại chỗ. Tất cả bệnh nhân đều có nguy cơ methemoglobin máu, những bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase, methemoglobin máu tự phát hoặc bẩm sinh, bệnh lý tim, phổi, trẻ em dưới 6 tháng tuổi và dùng cùng các chất oxy hóa hoặc các chất chuyển hóa dễ gặp tình trạng này hơn nên cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng methemoglobin máu. Các dấu hiệu methemoglobin máu có thể xảy ra ngay hoặc sau vài giờ dùng thuốc. Nồng độ methemoglobin máu tăng và có thể gây các ADR nghiêm trọng cho TKTW và tim mạch, bao gồm co giật, hôn mê, rối loạn nhịp tim và tử vong. Ngừng dùng lidocain và các chất oxy hóa. Tùy vào mức độ triệu chứng, bệnh nhân cần được điều trị phù hợp như hỗ trợ hô hấp, bù dịch, dùng xanh methylen, oxy cao áp).

Các dung dịch thuốc tê tại chỗ chứa thuốc co mạch nên dùng thận trọng và chỉ dùng với lượng thuốc hạn chế ở những vùng cơ thể động mạch tận cấp máu hoặc có các tình trạng rối loạn cấp máu vì có thể gây tổn thương do thiếu máu hoặc hoại tử.

Nhiều thuốc sử dụng trong quá trình gây tê được coi là tác nhân khởi phát tình trạng tăng thân nhiệt ác tính có tính gia đình. Chưa rõ các thuốc gây tê nhóm amid có gây ra phản ứng này hay không và cũng không dự đoán trước được nhu cầu cần gây mê toàn thể bổ sung, cần tuân theo quy trình xử trí chuẩn. Các dấu hiệu xuất hiện sớm không rõ nguyên nhân như nhịp tim nhanh, thở nhanh, huyết áp không ổn định, nhiễm toan chuyển hóa có thể đến trước tình trạng tăng thân nhiệt. Kết quả điều trị phụ thuộc vào việc chẩn đoán sớm, ngừng dùng thuốc nghi ngờ gây khởi phát tình trạng này, biện pháp xử trí, bao gồm liệu pháp oxy, các biện pháp hỗ trợ và dantrolen.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng lidocain cho trẻ sơ sinh. Nồng độ tối ưu của lidocain trong huyết thanh để tránh gây độc tính ở trẻ sơ sinh chưa được xác định.



**Dùng dịch tiêm gây tê**

Tác dụng của lidocain giảm khi tiêm vào nơi bị viêm hoặc nhiễm trùng. Bên cạnh những ADR, độc tính do thuốc gây tê; cần thận trọng với những ADR nghiêm trọng do các quy trình gây tê gây ra.

**Hậu nhãn cầu:** Khi tiêm hậu nhãn cầu, thuốc có thể đi vào khoang dưới nhện (rất hiếm) gây mù tạm thời, suy tuần hoàn, khó thở, co giật... Tiêm thuốc gây tê tại chỗ vào hậu nhãn cầu hoặc quanh nhãn cầu có nguy cơ thấp gây suy chức năng các cơ nhãn cầu do chấn thương và/hoặc độc tính tại chỗ lên cơ hoặc thần kinh ở mắt.

**Vùng đầu, cổ:** Tiêm thuốc gây tê tại chỗ vào đầu và cổ có thể gây độc tính toàn thân do vô tình tiêm vào động mạch, kể cả khi dùng liều thấp.

**Phong bế cạnh tử cung:** Có thể gây nhịp tim chậm hoặc nhịp tim nhanh cho thai, vì vậy, phải theo dõi cẩn thận nhịp tim của thai.

**Tại khớp:** Đã có báo cáo nghiên cứu hậu mãi về tình trạng tiêu sụn ở bệnh nhân truyền liên tục thuốc gây tê tại chỗ vào trong khớp sau phẫu thuật. Phần lớn các báo cáo xảy ra ở khớp vai. Các trường hợp hoại tử khớp vai đã được báo cáo ở bệnh nhân người lớn và trẻ em truyền liên tục thuốc tê tại chỗ vào khớp vai có hoặc không có epinephrin trong 48 - 72 giờ. Chưa có đầy đủ thông tin về truyền trong thời gian ngắn hơn. Thời gian bắt đầu xuất hiện triệu chứng, như đau khớp, cứng khớp, mất vận động có thể khác nhau nhưng có thể bắt đầu vào tháng thứ 2 sau phẫu thuật. Hiện nay, chưa có biện pháp điều trị hiệu quả cho tình trạng tiêu sụn, bệnh nhân có thể phải phẫu thuật tạo hình khớp hoặc thay khớp.

**Ngoài màng cứng:** Gây tê ngoài màng cứng có thể dẫn đến tụt huyết áp, nhịp tim chậm. Vì vậy thận trọng khi gây tê ngoài màng cứng ở bệnh nhân suy chức năng tim mạch. Gây tê ngoài màng cứng vùng thắt lưng và khoang cùng nên hết sức thận trọng ở bệnh nhân có bệnh lý thần kinh, dị tật cột sống, nhiễm khuẩn huyết, tăng huyết áp nặng.

**Tụy sống:** Những trường hợp sau đây nên hạn chế gây tê tụy sống (tùy vào sự đánh giá của thầy thuốc về tình trạng bệnh nhân và khả năng xử lý các biến chứng có thể xảy ra): Có bệnh lý ở TKTW, rối loạn huyết học, rối loạn đông máu hoặc đang dùng thuốc chống đông (chấn thương mạch máu khi gây tê tụy sống có thể gây chảy máu hệ TKTW hoặc chảy máu mô mềm không kiểm soát được, đau lưng mạn tính, đau đầu trước phẫu thuật, hạ huyết áp, tăng huyết áp, viêm khớp hoặc dị dạng cột sống, tuổi cao, có bệnh lý tâm thần dẫn đến không hợp tác khi điều trị.

**Dùng dịch tiêm tụy sống**

Các tình trạng sau cần hạn chế gây tê tụy sống, phụ thuộc vào khả năng thầy thuốc xử lý được các biến cố có thể xảy ra:

Các bệnh lý kèm theo của hệ TKTW như viêm tụy xám, thiếu máu ác tính, liệt do tổn thương thần kinh, giang mai.

Rối loạn huyết học và/hoặc đang dùng thuốc chống đông. Trong trường hợp này, gây tê tụy sống có thể dẫn đến chảy máu không kiểm soát vào khoang ngoài màng cứng và khoang dưới nhện hoặc chảy máu vào trong mô mềm.

Tuổi cao.

Đau lưng mạn tính, đau đầu trước phẫu thuật.

Hạ huyết áp, tăng huyết áp.

Viêm khớp, dị tật cột sống.

Bệnh nhân có rối loạn tâm thần hoặc không hợp tác.

**Thận trọng chung với các dạng bào chế dùng tại chỗ (không phải đường tiêm)**

Dùng quá liều hoặc khoảng cách quá ngắn giữa các liều có thể dẫn đến nồng độ thuốc cao trong máu và gây ADR nghiêm trọng. Bệnh nhân cần được hướng dẫn tuân thủ chặt chẽ liều khuyến cáo và cách sử dụng. Khi dùng cùng lúc nhiều sản phẩm chứa lidocain, cần lưu ý đến tổng liều trong các sản phẩm.

Chỉ dùng ngoài.

Trừ dạng gel gây tê ở mắt, các dạng thuốc khác tránh tiếp xúc với mắt. Nếu tiếp xúc với mắt, ngay lập tức rửa bằng nước sạch hoặc nước muối sinh lý và bảo vệ mắt đến khi mắt có cảm giác trở lại.

**Thận trọng với từng dạng bào chế dùng tại chỗ**

**Xịt định liều:** Sự hấp thu ở niêm mạc rất thay đổi nhưng cao nhất ở phế quản. Vì vậy, đường dùng này có thể làm tăng nhanh và nhiều nồng độ thuốc trong huyết tương, làm tăng độc tính. Thận trọng khi dùng ở bệnh nhân chấn thương niêm mạc do tăng khả năng hấp thu. Dùng thuốc ở miệng họng có thể ảnh hưởng đến phản xạ nuốt và có thể gây nguy hiểm khi hít vào, đặc biệt với trẻ em. Cảm giác tê bì ở lưỡi và má có thể tăng nguy cơ tổn thương do cắn. Nếu liều hoặc vị trí dùng thuốc có nguy cơ làm tăng nồng độ thuốc trong máu, nên thận trọng khi dùng cho những đối tượng sau để tránh gây ADR nguy hiểm: Bệnh nhân động kinh, bệnh tim mạch, suy tim, suy giảm dẫn truyền tim, nhịp chậm, suy thận nặng, suy gan, sốc nặng, người già và người có tình trạng sức khỏe kém.

**Kem hoặc mỡ bôi trên da:** Không bôi lên vùng da bị kích ứng hoặc nếu xảy ra kích ứng quá mức. Nếu tình trạng xấu đi hoặc các triệu chứng dai dẳng quá 7 ngày hoặc mất đi rồi xảy ra lại trong vòng vài ngày, ngừng dùng thuốc và khám chuyên khoa.

Không dùng lượng thuốc lớn ở vùng da thô ráp hoặc phỏng rộp.

Không bôi lên vết thương, niêm mạc hoặc các vùng da bị viêm da cơ địa.

Khi dùng lidocain bôi trên da, bệnh nhân cần lưu ý rằng tác dụng gây tê trên da đi kèm với ức chế các cảm giác trên vùng da bôi thuốc. Vì vậy, bệnh nhân cần tránh các chấn thương trên vùng da đó gây ra do cào, chà xát hoặc tiếp xúc với nhiệt độ quá nóng hoặc quá lạnh cho đến khi cảm giác trở lại.

Mặc dù tỷ lệ ADR của mỡ bôi da lidocain khá thấp, cần thận trọng, đặc biệt khi dùng lượng thuốc lớn.

**Dùng dịch (dùng ngoài):** Thận trọng khi dùng trên niêm mạc bị chấn thương. Các báo cáo hậu mãi về tình trạng co giật, ngừng tim phổi và tử vong ở trẻ em dưới 3 tuổi đã được báo cáo khi dùng dung dịch lidocain bôi tại chỗ khi không tuân thủ chặt chẽ khuyến cáo về liều và đường dùng. Không nên dùng để giảm đau răng. Với các chỉ định khác, hạn chế dùng cho trẻ em dưới 3 tuổi. Chỉ dùng khi các biện pháp khác an toàn hơn không có hiệu quả.

**Miếng dán:** Không dán lên niêm mạc. Thận trọng ở bệnh nhân suy tim/gan/thận nặng.

**Hệ thống tiêm trong da:** Không dùng cho vùng da quanh mắt, không dùng ở các lỗ tự nhiên của cơ thể, niêm mạc. Thận trọng cho bệnh nhân suy gan nặng, bệnh nhân có rối loạn tiểu cầu hoặc có khuynh hướng chảy máu.

**Xịt họng:** Không nên dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi. Không nuốt khi xịt. Không dùng quá liều khuyến cáo. Nếu triệu chứng vẫn dai dẳng kèm sốt cao, đau đầu, buồn nôn hoặc nôn, khám bác sĩ. Thuốc có thể gây tê bì ở lưỡi, thận trọng khi ăn/uống đồ ăn/thức uống nóng hoặc lạnh.

**Gel mắt:** Không được tiêm. Dùng kéo dài có thể gây mờ đục, loét giác mạc kèm theo giảm thị lực.

**Gel niệu đạo:** Không được tiêm. Thận trọng ở bệnh nhân chấn thương hoặc viêm niêm mạc niệu đạo do có thể hấp thu nhanh và nhiều.

**Dùng dịch truyền tĩnh mạch**

Theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ khi dùng lidocain đường tĩnh mạch. Các dấu hiệu ức chế dẫn truyền tim như kéo dài khoảng PR, giãn rộng khoảng QRS và xuất hiện bất thường nhịp nên ngừng truyền thuốc ngay. Cần có phương tiện và thuốc phù hợp để cấp cứu ngay các ADR với hệ hô hấp, tuần hoàn, thần kinh trung ương. ADR trên TKTW thường gặp ở nồng độ lidocain trong huyết tương trên 6 microgam/ml.



Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản vệ, đã được báo cáo với các dung dịch chứa lidocain. Ngừng truyền ngay khi có biểu hiện quá mẫn.

Sự tăng nhanh nhịp thất có thể xảy ra ở bệnh nhân rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ điều trị bằng lidocain.

Ở bệnh nhân nhịp xoang chậm hoặc ức chế tim không hoàn toàn, dùng lidocain đường tĩnh mạch để điều trị ngoại tâm thu thất có thể dẫn đến rối loạn nhịp thất nặng hơn hoặc phong bế tim hoàn toàn. Nếu tăng thân nhiệt ác tính xảy ra, ngừng dùng thuốc ngay và điều trị thích hợp.

Theo dõi chặt chẽ dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm định kỳ để đánh giá cân bằng nước, điện giải, cân bằng acid-base nếu truyền thuốc kéo dài hoặc khi cần thiết.

An toàn và hiệu quả của dung dịch truyền tĩnh mạch ở trẻ em chưa được thiết lập.

#### Thời kỳ mang thai

Mặc dù các nghiên cứu trên động vật chưa cho thấy bằng chứng gây hại cho thai, không nên dùng lidocain cho phụ nữ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Lidocain có thể đi qua hàng rào nhau thai sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc tiêm tĩnh mạch cho người mẹ. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong máu ở dây rốn với máu mẹ là 0,5 đến 0,6. Trẻ bắt đầu có khả năng chuyển hóa lidocain khi sinh. Nửa đời thải trừ ở trẻ mới sinh với thuốc nhận từ mẹ từ trong tử cung khoảng 3 giờ, so với 100 phút ở người lớn. Nồng độ lidocain tăng trong máu trẻ sơ sinh có thể kéo dài ít nhất 48 giờ sau sinh. Có thể xảy ra tình trạng nhịp tim chậm hoặc nhịp tim nhanh ở thai, nhịp tim chậm, giảm trương lực cơ, ức chế hô hấp ở trẻ mới sinh.

#### Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ lidocain được tiết vào sữa và có thể gây phản ứng dị ứng ở trẻ bú mẹ. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Như các thuốc gây tê tại chỗ khác, ADR của lidocain hiếm gặp và thường là kết quả của tăng nồng độ thuốc trong huyết tương, do vô tình tiêm vào mạch máu, dùng liều cao hoặc hấp thu nhanh từ những vùng tưới máu tốt, hoặc có thể là phản ứng quá mẫn, hoặc do sự bất thường/suy giảm dung nạp ở bệnh nhân. Các độc tính toàn thân thường xảy ra ở TKTW và/hoặc hệ tim mạch. Với các thuốc dùng tại chỗ (như bôi, xịt), ADR toàn thân có thể gặp nhưng hiếm, do nồng độ thuốc trong máu tăng cao hoặc do tăng hấp thu. Các ADR sau đây đã biết, chưa rõ tần số:

Miền dịch: phản ứng quá mẫn (phản ứng dị ứng hoặc phản vệ, sốc phản vệ).

Thần kinh: các dấu hiệu thần kinh độc tính toàn thân bao gồm: Choáng váng, chóng mặt, hồi hộp, run, dị cảm quanh miệng, tê bì lưỡi, buồn ngủ, co giật, hôn mê. Các phản ứng trên hệ thần kinh có thể ức chế hoặc kích thích. Các dấu hiệu kích thích TKTW thường ngắn, hoặc không xảy ra, vì vậy, các dấu hiệu độc tính có thể là lẫn lộn, buồn ngủ, sau đó hôn mê và suy hô hấp.

Tâm thần: ảo giác, lo sợ, hưng hăng, lẫn lộn, dị cảm, loạn vận ngôn. Tim mạch: ngừng tim, nhịp chậm, hạ huyết áp, rung thất, nhịp nhanh thất, rối loạn nhịp thất.

Máu: methemoglobin máu.

Mắt: nhìn mờ, song thị, mù thoáng qua có thể là dấu hiệu độc tính của lidocain. Mù thoáng qua có thể là hậu quả của vô tình tiêm vào thần kinh thị giác khi gây tê ở mắt. Tình trạng viêm hốc mắt và song thị đã được báo cáo sau khi gây tê hậu nhãn cầu và quanh nhãn cầu.

Tai: ù tai, chứng tăng thính.

Tim mạch: hạ huyết áp, nhịp tim chậm, ức chế cơ tim, rối loạn nhịp tim, có thể ngừng tim, suy tuần hoàn.

Hô hấp: khó thở, co thắt khí quản, ức chế hô hấp, ngừng thở.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Da và tổ chức dưới da: ban, mày đay, phù mạch, phù mắt.

#### Dung dịch tiêm tủy sống

Các biến chứng thần kinh do gây tê tủy sống bao gồm các triệu chứng thần kinh thoáng qua như đau lưng dưới, đau mông và chân. Các triệu chứng này thường xảy ra trong vòng 24 giờ và khỏi sau vài ngày. Một số trường hợp viêm màng nhện hoặc hội chứng cùn - đuôi ngựa gây dị cảm, suy chức năng ruột, tiết niệu hoặc liệt chi dưới đã được báo cáo sau khi gây tê tủy sống bằng lidocain và các thuốc tương tự. Phần lớn các trường hợp có liên quan đến dùng lidocain nồng độ cao hoặc thời gian kéo dài.

#### Xịt định liều

Kích ứng tại chỗ: đau họng, khàn giọng, mắt giọng.

#### Kem, mỡ bôi

Thường gặp: kích ứng, đỏ da, ngứa, ban da.

Hiếm gặp: phản ứng dị ứng, sốc phản vệ. Kích ứng giác mạc nếu tiếp xúc với mắt.

#### Miếng dán

Rất thường gặp: phản ứng tại chỗ như rát, viêm da, ban đỏ, mày đay, ngứa, kích ứng da, mụn nước.

Không thường gặp: tổn thương da.

Rất hiếm gặp: phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ.

#### Gel mắt

Sung huyết giác mạc, thay đổi biểu mô giác mạc, cảm giác rất bỏng khi nhỏ.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với phản ứng toàn thân do hấp thu quá mức: Xem phần Quá liều và xử trí.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Gây tê

##### Dung dịch thuốc tiêm

Liều dùng phụ thuộc vào quy trình gây tê và được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân và vị trí dùng. Nên dùng nồng độ thấp nhất và liều thấp nhất gây đáp ứng phù hợp.

Liều khuyến cáo (theo Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ - FDA) bao gồm thể tích và nồng độ dung dịch tiêm lidocain (không chứa epinephrin) cho người lớn khỏe mạnh như sau. Khi cần dùng thể tích lớn hơn, chỉ nên dùng dung dịch tiêm lidocain chứa epinephrin (trừ trường hợp chống chỉ định dùng thuốc vận mạch).

Quy trình gây tê	Nồng độ (%)	Thể tích (ml)	Tổng liều (mg)
<i>Gây tê tiêm ngấm</i>			
Qua da	0,5% hoặc 1%	1 - 60	5 - 300
Gây tê tĩnh mạch	0,5%	10 - 60	50 - 300
<i>Phong bế thần kinh ngoại biên</i>			
Thần kinh cánh tay	1,5	15 - 20	225 - 300
Nha khoa	2	1 - 5	20 - 100
Liên sườn	1	3	30
Cạnh cột sống	1	3 - 5	30 - 50
Thần kinh thẹn	1	10	100
<i>Gây tê cạnh cổ từ cung</i>			
Gây tê trong sản khoa	1	10	100
<i>Phong bế thần kinh giao cảm</i>			
Phong bế hạch hình sao	1	5	50
Phong bế thất lưng	1	5 - 10	50 - 100



<i>Phong bế thần kinh trung ương</i>			
<i>Phong bế ngoài màng cứng</i>	1	20 - 30	200 - 300
Vùng ngực	1	25 - 30	250 - 300
Vùng thắt lưng (giảm đau)	1,5	15 - 20	225 - 300
Vùng thắt lưng (gây tê)	2	10 - 15	200 - 300
<i>Phong bế khoang cứng</i>			
Giảm đau trong sản khoa	1	20 - 30	200 - 300
Gây tê trong phẫu thuật	1,5	15 - 20	225 - 300

Các liều khuyến cáo này gợi ý lượng thuốc gây tê trong các quy trình thường quy. Thể tích và nồng độ thực dùng cho bệnh nhân phụ thuộc vào nhiều yếu tố như loại và mức độ quy trình phẫu thuật, mức độ gây tê, mức độ giãn cơ, thời gian gây tê và thể trạng của bệnh nhân. Trong tất cả các trường hợp, nên dùng nồng độ thấp nhất, liều thấp nhất đạt mức độ gây tê mong muốn. Nên giảm liều ở trẻ em, người già, bệnh nhân yếu và bệnh nhân có bệnh tim, bệnh gan.

Thời gian bắt đầu có tác dụng gây tê, thời gian kéo dài gây tê và mức độ giãn cơ tỷ lệ thuận với thể tích và nồng độ thuốc gây tê tại chỗ. Vì vậy, tăng thể tích và nồng độ lidocain sẽ giảm thời gian khởi phát tác dụng gây tê, kéo dài thời gian gây tê, có tác dụng giãn cơ mạnh hơn. Tuy nhiên, tăng thể tích và nồng độ lidocain có thể gây tụt huyết áp khi gây tê ngoài màng cứng.

Mặc dù tỷ lệ ADR của lidocain khá thấp, nên thận trọng khi dùng thể tích lớn và nồng độ cao vì tỷ lệ gặp ADR tỷ lệ thuận với tổng liều thuốc gây tê tại chỗ.

Khi gây tê tĩnh mạch chỉ nên dùng ống 50 ml dùng 1 lần chứa lidocain hydrochlorid 0,5%.

*Gây tê ngoài màng cứng:*

Dung dịch 1% (ống 10 ml, 30 ml), 1,5% (ống 10 ml, 20 ml), 2% (ống 10 ml).

Ngoài ra, các dung dịch này có thể được sử dụng để gây tê tiêm ngấm, phong bế TKTW.

Liều dùng gây tê ngoài màng cứng thay đổi tùy vào khu vực da gây tê.

*Phong bế ngoài màng cứng gây tê khoang cứng và gây tê cột sống thắt lưng:*

Để tránh xảy ra tai biến đôi khi xảy ra sau khi vô tình tiêm thuốc vào khoang dưới nhện, một liều thử (test dose) 2 - 3 ml dung dịch lidocain hydrochlorid 1,5% nên được tiêm ít nhất 5 phút trước khi tiêm toàn bộ liều. Nếu bệnh nhân cử động làm thay đổi vị trí cathete thì cần tiêm lại liều test. Adrenalin nếu có trong liều test (khuyến cáo dùng liều 10 - 15 microgam) có thể phát hiện tình trạng vô tình tiêm vào mạch máu. Nếu vô tình tiêm vào mạch máu, lượng ephedrin có thể gây ra đáp ứng trong vòng 45 giây, bao gồm các biểu hiện tăng nhịp tim, tăng huyết áp tâm thu, nhợt quanh miệng, nhịp tim nhanh, hồi hộp ở bệnh nhân không an thần. Ở những bệnh nhân an thần có thể chỉ xuất hiện tăng nhịp tim từ 20 nhịp trở lên/phút trong 15 giây trở lên. Những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta có thể không thay đổi nhịp tim nhưng có thể phát hiện tăng huyết áp tâm thu thoáng qua. Cần có một khoảng thời gian thích hợp để bắt đầu gây tê sau mỗi liều thử. Tránh tiêm nhanh một thể tích lớn dung dịch lidocain hydrochlorid vào cơ thể; khi có thể nên chia nhỏ liều.

*Liều tối đa khuyến cáo*

*Người lớn:* Ở người lớn khỏe mạnh bình thường, tổng liều tối đa khuyến cáo khi dùng dung dịch tiêm lidocain không có epinephrin là 200 mg; khi dùng dung dịch tiêm lidocain chứa epinephrin là 500 mg. Khi gây tê liên tục ngoài màng cứng hoặc gây tê khoang cứng, khoảng cách giữa các liều không ít hơn 90 phút.

*Trẻ em:* Với trẻ em từ 3 tuổi trở lên có diện tích bề mặt cơ thể và

sự phát triển cơ thể bình thường, liều tối đa được xác định dựa vào tuổi và trọng lượng cơ thể.

**Dung dịch tiêm tủy sống**

Dung dịch gây tê tủy sống 5% lidocain hydrochlorid trong dextrose 7,5% có thể gây tê bệnh nhân ở tư thế nằm nghiêng phải hoặc trái và khớp gối gấp lên hoặc tư thế ngồi. Sau khi đạt được mức độ gây tê cần thiết, thông thường trong 5 - 10 phút với lidocain, bệnh nhân có thể được thay đổi tư thế phù hợp với phẫu thuật/thủ thuật.

Trong tất cả các trường hợp, nên dùng liều thấp nhất đạt mức độ gây tê cần thiết. Nếu kỹ thuật gây tê được thực hiện đúng và kim đặt đúng vào khoang dưới nhện, không nên dùng quá 100 mg.

Liều khuyến cáo cho người lớn khỏe mạnh cho các thủ thuật thông thường như sau:

Gây tê phẫu thuật: Liều khuyến cáo gây tê ổ bụng từ 1,5 - 2 ml (75 - 100 mg).

Gây tê vùng dưới của tủy sống trong sản khoa hoặc gây tê chùm đuôi ngựa: Liều khuyến cáo với đề đường âm đạo thông thường khoảng 1 ml (50 mg); với rạch tử cung lấy thai hoặc những trường hợp cần thực hiện thủ thuật trong tử cung là 1,5 ml (75 mg).

Trẻ em: Liều khuyến cáo ở thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên giống ở người lớn. Chưa đủ dữ liệu sử dụng thuốc cho trẻ em dưới 16 tuổi để đưa ra khuyến cáo về liều.

**Xịt định liều**

Gây tê trong tai mũi họng, sản khoa, nha khoa, đặt dụng cụ hoặc cathete vào đường hô hấp hoặc tiêu hóa

Mỗi liều xịt đưa 10 mg lidocain. Không dùng quá 20 nhát xịt ở người lớn.

Số nhát xịt phụ thuộc vào vùng định gây tê.

**Kem bôi 4%:** Chỉ dùng bôi trên da:

*Đặt canuyl vào tĩnh mạch hoặc chọc kim vào tĩnh mạch*

Người lớn, trẻ em từ 1 tháng tuổi: Bôi 1 - 2,5 g kem vào vùng da 2,5 x 2,5 cm (diện tích 6,25 cm<sup>2</sup>) tại vị trí dự định đặt canuyl tĩnh mạch hoặc chọc kim vào tĩnh mạch. Không dùng quá 1 g kem cho trẻ dưới 1 tuổi.

Mức độ gây tê phù hợp sẽ đạt được sau khoảng 30 phút. Trước khi bắt đầu thủ thuật, nên lau sạch kem lidocain.

Thời gian bôi kem tối đa với trẻ 1 - 3 tháng tuổi không quá 60 phút; trẻ 3 - 12 tháng không quá 4 giờ và trẻ 12 tháng trở lên và người lớn không quá 5 giờ.

Không khuyến cáo dùng cho trẻ dưới 1 tháng tuổi.

*Thực hiện các biện pháp điều trị trên da gây đau trên diện tích da lớn khi cần dùng thuốc tê tại chỗ*

Người lớn: Bôi 1 lượng kem khoảng 1,5 - 2 g/10 cm<sup>2</sup> da, tới diện tích tối đa 900 cm<sup>2</sup> da. Thời gian đạt đáp ứng gây tê khoảng 30 - 60 phút.

Các bằng chứng gián tiếp cho thấy bôi kem lidocain tại chỗ có thể dẫn tích lũy lidocain toàn thân. Không được bôi lại kem lidocain trong vòng 12 giờ sau khi loại bỏ kem, dùng tối đa 2 liều trong vòng 24 giờ. Trước khi bắt đầu thủ thuật, lau sạch kem lidocain. Thực hiện thủ thuật sớm sau khi lau sạch kem.

Không khuyến cáo dùng kem lidocain với chỉ định này cho trẻ em dưới 18 tuổi.

**Hệ thống tiêm trong da**

Gây tê tại chỗ trước khi đưa kim vào mạch máu ở người lớn; trước khi đặt canuyl tĩnh mạch ngoại vi hoặc đưa kim vào mạch máu hoặc cho trẻ em 3 - 18 tuổi.

Dùng 0,5 mg lidocain hydrochlorid monohydrat tại vị trí dự kiến tiêm vào mạch máu hoặc đặt canuyl tĩnh mạch từ 1 - 3 phút trước khi đặt kim. Thực hiện thủ thuật trong vòng 10 phút sau khi dùng lidocain.

Chỉ sử dụng trên vùng da lành.



Có thể dùng thêm 1 lần ở vị trí khác nếu việc đặt kim vào tĩnh mạch thất bại.

Không nên dùng nhiều liều ở cùng 1 vị trí.

#### **Mỡ bôi 5%**

Gây tê niêm mạc miệng họng; gây tê để đặt ống. Giảm đau tạm thời với các vết bỏng nhỏ, kể cả bỏng do ánh nắng mặt trời, trầy da, vết côn trùng cắn.

Người lớn: Một liều đơn không quá 5 g mỡ lidocain chứa 250 mg lidocain. Ở người lớn trung bình 70 kg liều dùng là 3,6 mg/kg. Không dùng quá 850 - 1 000 mg/ngày.

Trẻ em: Khó đưa ra khuyến cáo liều dùng cho trẻ em vì có sự khác nhau phụ thuộc tuổi và cân nặng. Liều tối đa khuyến cáo không quá 4,5 mg/kg.

#### **Dung dịch dùng ngoài**

Gây tê tại chỗ trên niêm mạc miệng, họng bị kích ứng hoặc viêm. Liều đơn tối đa khuyến cáo ở người lớn khỏe mạnh là không quá 4,5 mg lidocain hydroclorid/kg; không quá 200 mg.

Liều lặp lại sau ít nhất 3 giờ, không dùng quá 8 liều trong 24 giờ.

Thận trọng khi dùng cho trẻ em do nguy cơ quá liều.

#### **Jelly**

**Gây tê bề mặt niệu đạo ở nam giới trưởng thành:** Bơm từ từ 15 ml (300 mg lidocain hydroclorid) vào niệu đạo hoặc đến khi bệnh nhân cảm thấy căng. Kẹp quy đầu vài phút. Có thể dùng thêm liều nhưng không quá 300 mg để gây tê. Để soi bàng quang, thường dùng tổng liều khoảng 600 mg. Để đặt cathete, cần liều thấp hơn khoảng 100 - 200 mg.

**Gây tê bề mặt niệu đạo ở nữ giới trưởng thành:** Bơm từ từ 3 - 5 ml (60 - 100 mg lidocain hydroclorid) vào niệu đạo. Dợi vài phút trước khi thực hiện thủ thuật.

**Trước khi đặt nội khí quản:** Bôi 1 lượng vừa đủ vào bề mặt ngoài của ống nội khí quản trước khi dùng. Thận trọng không để thuốc đi vào trong lòng ống. Liều tối đa: không quá 600 mg trong vòng 12 giờ. Trẻ em: không quá 4,5 mg/kg.

#### **Gel gây tê ở mắt**

Nhỏ 2 giọt lên bề mặt mắt ở vùng dự kiến thực hiện thủ thuật.

Có thể nhỏ lại nếu cần duy trì tác dụng gây tê.

#### **Gel niệu đạo**

Liều tối đa một lần là 200 mg.

Trẻ em: liều phụ thuộc tuổi, cân nặng. Liều khoảng 2 - 4 mg lidocain hydroclorid/kg.

#### **Miếng dán trên da**

Điều trị giảm triệu chứng trong đau thần kinh do nhiễm Herpes zoster (đau thần kinh sau nhiễm Herpes) ở người lớn.

**Người lớn và người già**

Dán miếng dán lên vùng da bị đau 1 lần mỗi ngày; thời gian dán miếng dán không quá 12 giờ trong 24 giờ. Khoảng cách đến lần tiếp theo ít nhất 12 giờ.

Không dùng quá 3 miếng dán trong cùng 1 lần.

Dán lên vùng da nguyên vẹn, khô, không kích ứng.

Đánh giá lại điều trị sau 2 - 4 tuần để xác định có thể giảm số lượng miếng dán cho bệnh nhân hoặc kéo dài thời gian giữa các lần dán hay không. Nếu không có đáp ứng cần ngừng điều trị.

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận/gan nhẹ và vừa. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận/gan nặng.

**Trẻ em:** Hiệu quả và an toàn của miếng dán lidocain cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

#### **Gel, kem bôi miệng**

Điều trị đau do các tổn thương lạnh tính trong niêm mạc miệng, lợi

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: bôi ở miệng và lợi.

Bôi 0,5 g kem (10 mg), 4 lần mỗi ngày.

Không quá 200 mg lidocain/ngày.

#### **Xịt họng**

**Điều trị giảm triệu chứng đau họng nặng**

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 3 nhát xịt. Nhắc lại 3 giờ một lần nếu cần tới tối đa 6 lần trong 24 giờ.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không nên dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Người già: không cần giảm liều.

#### **Điều trị rối loạn nhịp**

##### **Dung dịch truyền tĩnh mạch**

Điều trị rối loạn nhịp thất thường bắt đầu với liều đơn bolus tiêm tĩnh mạch 1,0 - 1,5 mg/kg với tốc độ 25 - 50 mg/phút.

Sau khi điều trị cấp tính bằng liều bolus, ở những bệnh nhân có xu hướng rối loạn nhịp tái diễn và không dùng được các thuốc chống loạn nhịp đường uống, có thể truyền tĩnh mạch dung dịch lidocain hydroclorid trong dextrose 5% liên tục với tốc độ 1 - 4 mg/phút (0,02 đến 0,05 mg/kg/phút ở người nặng trung bình 70 kg).

Dung dịch 0,4% có thể truyền với tốc độ 15 - 60 ml/giờ (0,25 đến 1 ml/phút). Dung dịch 0,8% có thể truyền với tốc độ 7,5 đến 30 ml/giờ (0,12 đến 0,5 ml/phút).

Liều và tốc độ truyền chính xác được xác định theo đặc điểm và đáp ứng của bệnh nhân.

Truyền tĩnh mạch thuốc phải được thực hiện với sự theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ của bệnh nhân để tránh nguy cơ quá liều và độc tính. Ngừng truyền ngay khi bệnh nhân có bất thường về nhịp tim hoặc dấu hiệu sớm của độc tính.

Hiếm khi phải truyền tĩnh mạch quá 24 giờ.

Ngay khi có thể và khi có chỉ định, bệnh nhân cần chuyển sang sử dụng thuốc chống loạn nhịp đường uống để điều trị duy trì.

Trẻ em: Các nghiên cứu lâm sàng thiết lập liều ở trẻ em chưa được thực hiện. Liều bolus thông thường ở trẻ em là 1 mg/kg, sau đó là truyền với tốc độ 20 microgam - 50 microgam/kg/phút. Nhắc lại liều bolus nếu không truyền thuốc trong vòng 15 phút sau liều bolus đầu tiên.

Bệnh nhân suy gan: Giảm độ thanh thải và tăng nồng độ lidocain. Dùng lidocain với tốc độ thấp hơn và theo dõi chặt chẽ độc tính ở bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân suy thận: Ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR dưới 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>), truyền với tốc độ thấp hơn và theo dõi chặt chẽ độc tính.

#### **Tương tác thuốc**

Thận trọng khi dùng lidocain ở bệnh nhân đang dùng các thuốc gây tê tại chỗ khác hoặc các chất/thuốc có cấu trúc tương tự các thuốc gây tê nhóm amid (như thuốc chống loạn nhịp mexiletin) do làm tăng độc tính toàn thân.

Digitalis: Theo dõi độc tính khi dùng lidocain ở bệnh nhân dùng digitalis, nguy cơ độc tính gây rối loạn nhịp trên thất và/hoặc block nhĩ thất.

Dùng lidocain cùng các thuốc chống loạn nhịp khác như amiodaron, phenytoin, procainamid, propranolol, quinidin, tác dụng lên tim có thể cộng hợp hoặc đối kháng và có thể tăng độc tính.

Chưa có nghiên cứu riêng về tương tác của lidocain và thuốc chống loạn nhịp nhóm III nhưng nên thận trọng khi dùng chung.

Những bệnh nhân dùng các thuốc gây tê tại chỗ, trong đó có bupivacain tăng nguy cơ methemoglobin máu khi dùng cùng các thuốc sau: Các thuốc gây tê tại chỗ khác (như articain, benzocain, bupivacain, lidocain, mepivacain, prilocain, procain ropivacain, tetracain), các nitrat/nitrit (như nitrogen oxyd, nitroglycerin, nitroprussid), các thuốc chống ung thư (như cyclophosphamid, flutamid, hydroxyurê, isofamid, rasburicas, các kháng sinh (như



dapson, nitrofuratoin, sulfanamid), thuốc chống sốt rét (như cloroquin, primaquin), thuốc chống co giật (như phenobarbital, phenytoin, natri valproat), các thuốc khác (như paracetamol, metoclopramid, quinin, sulfasalazin).

Tình trạng hạ kali huyết gây ra bởi các thuốc lợi niệu có thể đối kháng tác dụng của lidocain khi dùng đồng thời.

Nguy cơ rối loạn nhịp thất tăng ở bệnh nhân sử dụng đồng thời lidocain với các thuốc an thần kéo dài QT (như pimozid, sertindol, olanzapin, quetiapin, zotepin), prenylamin, adrenalin (nếu vô tình tiêm vào tĩnh mạch) các chất đối kháng 5HT<sub>3</sub> (như tropisetron, dolasetron).

Nguy cơ phong bế thần kinh quá mức hoặc kéo dài tăng lên ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc giãn cơ (như suxamethonium).

Đã có báo cáo suy tim mạch sau khi dùng bupivacain ở bệnh nhân dùng verapamil và timolol. Lidocain có cấu trúc tương tự bupivacain.

Dopamin, 5-hydroxytryptamin, opioid có thể làm giảm ngưỡng co giật với lidocain.

Không được gây tê ngoài màng cứng ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông. Những bệnh nhân đang dùng aspirin cũng phải được đánh giá thời gian chảy máu trước khi gây tê ngoài màng cứng.

Khi dùng lidocain đồng thời cùng adrenalin hoặc chất gây co mạch khác không nên dùng cùng các thuốc nhóm ergot (alkaloid nấm cựa gà) do nguy cơ tăng huyết áp nặng. Các dung dịch lidocain chứa chất gây co mạch (như epinephrin) cần dùng rất thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc imipramin do có thể gây tăng huyết áp nặng kéo dài. Tránh dùng cùng các thuốc này. Nếu cần dùng thì phải theo dõi sát bệnh nhân.

Dùng cùng các thuốc ức chế CYP1A2, CYP3A4 có nguy cơ tăng nồng độ lidocain trong huyết tương do làm giảm độ thanh thải lidocain và kéo dài nửa đời thải trừ. Theo dõi độc tính của lidocain khi dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP1A2, CYP3A4.

Dùng cùng các thuốc cảm ứng CYP1A2, CYP3A4 làm giảm nồng độ lidocain trong huyết tương nên có thể phải dùng liều cao hơn.

*Các thuốc có thể làm tăng nồng độ lidocain trong máu:*

Độc tính của lidocain tăng khi dùng cùng cimetidin và propranolol do các thuốc này làm giảm lưu lượng máu tới gan. Ngoài ra, cimetidin cũng ức chế hoạt tính microsom, do đó cần giảm liều lidocain. Ranitidin ít làm giảm độ thanh thải lidocain hơn.

Các thuốc kháng virus (như amprenavir, atazanavir, darunavir, lopinavir) cũng làm tăng nồng độ lidocain trong máu.

Dùng cùng quinupristin/dalfopristin có thể làm tăng nồng độ lidocain dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, do đó, nên tránh dùng đồng thời.

Dùng lidocain cùng các thuốc chẹn beta có thể làm tăng nồng độ lidocain trong huyết tương do giảm lưu lượng máu qua gan, làm giảm độ thanh thải lidocain.

#### Tương kỵ

Lidocain tương kỵ với các thuốc/chất sau do hình thành kết tủa: amphotericin, cephalozin natri, phenytoin natri. Không truyền cùng đường truyền với các thuốc khác.

#### Quá liều và xử trí

##### Triệu chứng

Độc tính toàn thân của lidocain xuất hiện khi nồng độ thuốc trong máu tăng do tiêm vào mạch máu hoặc dùng quá liều hoặc khi hấp thu nhanh vào máu khi dùng ở vùng tưới máu tốt.

Hệ TKTW xuất hiện triệu chứng với mức độ tăng dần. Khởi đầu, bệnh nhân dị cảm quanh miệng, tê bì lưỡi, choáng váng, tăng thính và ù tai. Rối loạn thị lực và run cơ hoặc giật cơ trở nên nặng hơn

và dẫn đến co giật toàn thể. Sau đó, bệnh nhân hôn mê và co giật cơn lớn kéo dài vài giây đến vài phút. Tình trạng thiếu oxy và tăng carbonic nhanh chóng xảy ra sau co giật do tăng hoạt động của các cơ, ảnh hưởng tới hô hấp và đường thở. Ở các trường hợp nặng, có thể ngừng thở. Tình trạng nhiễm acid huyết càng làm tăng độc tính của thuốc.

Tác động lên hệ tim mạch thường gặp ở những trường hợp nặng. Nồng độ thuốc cao trong máu có thể gây hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn nhịp, ngừng tim có thể đe dọa tính mạng.

##### Xử trí

Khi xuất hiện các dấu hiệu ngộ độc cấp tính, ngừng ngay thuốc gây tê tại chỗ. Khi có dấu hiệu co giật hoặc ức chế TKTW, cần điều trị cho bệnh nhân. Mục đích điều trị là duy trì oxygen cho bệnh nhân và chống co giật, hỗ trợ tuần hoàn. Thiết lập đường thở cho bệnh nhân, đảm bảo oxy, hỗ trợ thông khí nếu cần thiết. Có thể kiểm soát co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam, thiopental nhưng cần lưu ý rằng các thuốc chống co giật cũng có thể gây ức chế hô hấp và tuần hoàn. Co giật kéo dài có thể ảnh hưởng đến thông khí và oxy, cần cân nhắc đặt nội khí quản sớm nếu cần. Nếu tình trạng ức chế tuần hoàn xảy ra (hạ huyết áp, nhịp tim chậm), điều trị phù hợp cho bệnh nhân bằng truyền dịch qua đường tĩnh mạch, dùng thuốc vận mạch. Nếu bệnh nhân bị ngừng tim, ngay lập tức hồi sức tim phổi. Thăm phân máu hầu như không có giá trị trong điều trị quá liều lidocain.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## LINCOMYCIN HYDROCLORID

**Tên chung quốc tế:** Lincomycin hydrochloride.

**Mã ATC:** J01FF02.

**Loại thuốc:** Kháng sinh nhóm lincosamid.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Bột pha tiêm: Lọ 250 mg, 500 mg (kèm ống dung môi pha tiêm).

Thuốc tiêm: 300 mg/2 ml, 600 mg/2 ml.

Viên nén, viên nang: 250 mg, 500 mg.

#### Dược lực học

Lincomycin là kháng sinh thuộc lincosamid thu được do nuôi cấy *Streptomyces lincolnensis*, các loài *lincolnensis* khác hay bằng một phương pháp khác.

Lincomycin có cấu trúc tương tự clindamycin, tác dụng chống vi khuẩn như clindamycin, nhưng kém hiệu lực hơn. Lincomycin chủ yếu kim khuẩn ưa khí Gram dương và có phổ kháng khuẩn rộng đối với vi khuẩn kỵ khí.

**Cơ chế tác dụng:** Lincomycin, cũng như các lincosamid khác gắn vào tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn giống các macrolid như erythromycin và cản trở giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp protein. Tác dụng chủ yếu của lincomycin là kim khuẩn.

**Phổ tác dụng:** Lincomycin có tác dụng đối với nhiều vi khuẩn ưa khí Gram dương, bao gồm *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*.

Tuy nhiên, lincomycin không có tác dụng với *Enterococcus*.

Phần lớn các vi khuẩn ưa khí Gram âm như các vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* kháng lincomycin; khác với erythromycin, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* và *Haemophilus influenzae* thường kháng lincomycin.

Lincomycin có phổ tác dụng rộng đối với các vi khuẩn kỵ khí. Các vi khuẩn kỵ khí Gram dương nhạy cảm bao gồm *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và nhiều chủng *Clostridium perfringens* và *Clostridium tetani*.