

*Chuyển đổi liều lượng dung dịch uống lithi carbonat và lithi dạng viên nén, viên nang*

Viên nén hoặc viên nang lithi carbonat	Dung dịch lithi
150 mg	4 mEq (2,5 ml)
300 mg	8 mEq (5 ml)
600 mg	16 mEq (10 ml)

#### Tương tác thuốc

*Các thuốc làm tăng nồng độ lithi và tăng nguy cơ độc tính:*

Các thuốc gây suy giảm chức năng thận. Tránh phối hợp 2 thuốc, theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong máu và chỉnh liều nếu cần thiết. Kháng sinh (metronidazol, tetracyclin, co-trimoxazol, trimethoprim). Độc tính có thể xảy ra ở nồng độ thấp hoặc bình thường khi phối hợp với co-trimoxazol hoặc trimethoprim. Độc tính của lithi đã được báo cáo khi dùng cùng spectinomycin.

Thuốc chống viêm không steroid (bao gồm cả chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase (COX-2); theo dõi nồng độ lithi huyết thanh thường xuyên hơn nếu bắt đầu hoặc ngừng điều trị NSAID.

Thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin angiotensin (thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II).

Thuốc lợi tiểu (bao gồm cả các chế phẩm thảo dược). Ngoài các tác dụng đã nêu ở trên, thuốc lợi tiểu thiazid cho thấy tác dụng chống bài niệu nghịch lý dẫn đến có thể giữ nước và nhiễm độc lithi. Thuốc lợi tiểu quai (furosemid, bumetanid và acid etacrynic) ít gây ra tình trạng giữ lithi hơn, vẫn cần thận trọng.

Các loại thuốc khác ảnh hưởng đến cân bằng điện giải, ví dụ: steroid, có thể làm thay đổi sự bài tiết lithi và do đó nên tránh dùng cùng.

*Tương tác làm giảm nồng độ lithi trong huyết thanh và nguy cơ mất tác dụng:*

Các dẫn xuất xanthin (như theophylin, cafein).

Các chế phẩm có chứa một lượng lớn natri, như natri bicarbonat; chất ức chế carbonic anhydrase carbonic; urê.

*Các tương tác có thể không liên quan đến việc tăng hoặc giảm nồng độ lithi:* Sử dụng đồng thời có thể gây ra các triệu chứng ngộ độc khi mức lithi trong giới hạn bình thường:

Thuốc chống loạn thần, bao gồm thuốc chống loạn thần không điển hình olanzapin. Clozapin và haloperidol ở liều cao, carbamazepin, phenytoin, methyl dopa, clonazepam.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng và bốn vòng.

Thuốc chẹn kênh calci có thể gây ra phản ứng độc thần kinh ở nồng độ điều trị.

Chất ức chế thần kinh cơ: Lithi có thể gây phản ứng độc với thần kinh ở nồng độ điều trị của lithi.

Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI): Sử dụng đồng thời với lithi có thể dẫn đến hội chứng serotonergic.

Thuốc chống viêm không steroid bao gồm thuốc ức chế COX 2: Theo dõi nồng độ lithi huyết thanh thường xuyên hơn nếu bắt đầu hoặc ngừng điều trị NSAID.

Các triptan: Ngộ độc lithi gợi ý hội chứng serotonin.

Thuốc chẹn thần kinh cơ: Lithi có thể kéo dài tác dụng của thuốc chẹn thần kinh cơ.

Thuốc làm giảm ngưỡng co giật: Cần thận trọng nếu sử dụng đồng thời lithi với các thuốc làm giảm ngưỡng động kinh như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc gây mê và theophylin.

*Tương tác với các thuốc gây kéo dài khoảng QT:* Lithi có thể làm tăng khoảng QT, đặc biệt là ở nồng độ cao trong máu. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời với các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT và cần nhắc các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn khác như tuổi cao, nữ giới, hội chứng QT dài bẩm sinh, bệnh tim, tuyến giáp và các rối loạn chuyển hóa như hạ calci, hạ magnesi, hạ kali huyết. Các

thuốc sau có nguy cơ cao gây ra kéo dài QT và xoắn đỉnh: thuốc chống loạn nhịp tim loại Ia (ajmalin, cibenzolin, disopyramid, hydroquinidin, procainamid, quinidin); thuốc chống loạn nhịp tim loại III (amiodaron, azimilid, cibenzolin, dofetilidem, ibutilid, sotalol); thuốc chống loạn thần (amisulprid, haloperidol, droperidol, mesoridazin, pimozid, sertindol, thioridazin và clozaril); thuốc kháng sinh (erythromycin tiêm tĩnh mạch, sparfloxacin); thuốc đối kháng serotonin (ketanserin, dolasetron mesylat); thuốc kháng histamin (astemizol, terfenadin); thuốc chống sốt rét (dẫn xuất artemisinin, mefloquin, halofantrin); loại khác: asen trioxyd, cisaprid và ranolazin.

Điện tâm đồ nên được thực hiện sau khi bắt đầu điều trị và tại bất kỳ thời điểm nào mà người bệnh có triệu chứng hoặc khi có những thay đổi về bệnh hoặc điều trị có thể làm tăng nguy cơ tương tác hoặc rối loạn nhịp tim.

#### Quá liều và xử trí

Nồng độ lithi gây độc ( $\geq 1,5$  mmol/lít) rất gần với nồng độ điều trị (0,6 - 1,2 mmol/lít). Do đó, điều quan trọng là người bệnh và người nhà người bệnh cần theo dõi phát hiện sớm các triệu chứng ngộ độc để ngừng thuốc và báo cho thầy thuốc biết để có cách xử trí.

*Các triệu chứng sắp xảy ra nhiễm độc:*

Các triệu chứng đường tiêu hóa xuất hiện và nặng dần lên, yếu cơ, rối loạn điều phối, tình trạng buồn ngủ, hoặc ngủ lịm là những biểu hiện sớm của nhiễm độc, có thể xảy ra ở nồng độ lithi dưới 2 mmol/lít. Nếu độc tính tăng lên sẽ xuất hiện rối loạn điều phối, chóng mặt mất thăng bằng, ù tai, nhìn mờ, run rẩy, co rút cơ, đái nhiều và nước tiểu loãng. Khi nồng độ lithi trong máu trên 2 - 3 mmol/lít sẽ xảy ra mất định hướng, các cơn động kinh, hôn mê và tử vong.

*Xử trí:* Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi ngộ độc lithi. Nếu xảy ra ngộ độc, phải ngừng thuốc ngay và định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh cách 6 giờ một lần.

Nếu mới uống thuốc, cần rửa dạ dày và tiến hành các biện pháp hỗ trợ chung.

Cần đặc biệt chú ý duy trì cân bằng nước và điện giải cũng như chức năng thận. Không được dùng các thuốc lợi niệu thải natri trong bất cứ tình huống nào. Có thể dùng thuốc lợi niệu kiềm để tăng thải trừ lithi. Urê, manitol và aminophylin đều làm tăng đáng kể sự thải trừ lithi.

Nếu nồng độ lithi trong huyết thanh trên mức 4 mmol/lít, hoặc nếu người bệnh có tổn thương thực thể, hoặc nếu nồng độ lithi trong huyết thanh không giảm tới mức nửa đời thải trừ phải nhỏ hơn 30 giờ, cần phải thẩm tách phúc mạc hoặc thẩm tách máu ngay. Phải tiếp tục thẩm tách đến khi huyết thanh và dịch thẩm tách không còn lithi. Cần theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh thêm ít nhất 7 ngày, vì có thể lithi trong các mô khuếch tán dần trở lại máu.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## LODOXAMID TROMETHAMIN

**Tên chung quốc tế:** Lodoxamide tromethamine.

**Mã ATC:** S01GX05.

**Loại thuốc:** Thuốc ổn định đường bào, chống dị ứng.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ dung dịch thuốc tra mắt 0,1% có đầu nhỏ giọt (5, 10, 15 ml), chứa chất bảo quản là benzalkonium clorid 0,007%.

Ống nhựa đơn liều 0,1% (0,4 ml), dùng 1 lần.

1,78 mg lodoxamid tromethamin tương đương 1 mg lodoxamid.

**Được lực học**

Lodoxamid tromethamin là một thuốc có tác dụng ổn định đường

bào. Thuốc ngăn cản sự hoạt hóa và sự giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leucotrien) từ các tế bào có liên quan đến phản ứng miễn cảm như đường bào và ức chế hóa hướng động bạch cầu ưa eosin.

Lodoxamid tromethamin có nhiều tác dụng dược lý giống natri cromolyn (natri cromoglicat) và natri nedocromil, nhưng có cường độ tác dụng mạnh hơn nhiều lần, nếu tính theo khối lượng thuốc. Lodoxamid tromethamin không có tác dụng làm co mạch, kháng histamin và chống viêm trực tiếp. Cơ chế tác dụng có thể là lodoxamid tromethamin ngăn cản sự chuyển vận calci vào đường bào khi có kháng nguyên kích thích.

Dung dịch thuốc tra mắt lodoxamid 0,1% được dùng để điều trị triệu chứng một số bệnh dị ứng mắt như viêm kết mạc, giác mạc và kết - giác mạc mùa xuân. Giống như các thuốc ổn định đường bào khác, điều trị bằng lodoxamid tromethamin về bản chất có tác dụng phòng bệnh. Một khi các chất trung gian đã được giải phóng và bệnh đã phát triển, thì lodoxamid tromethamin không có hiệu quả. Tuy nhiên, thuốc vẫn được dùng để ngăn ngừa các phản ứng dị ứng do người bệnh vẫn tiếp tục bị phơi nhiễm với kháng nguyên. Lodoxamid cũng được nghiên cứu để phòng bệnh trong điều trị bệnh hen phế quản nhưng lợi ích chưa được chứng minh; lodoxamid dạng ethyl ester được dùng để uống hoặc dạng muối tromethamol để hít.

#### **Dược động học**

Nhỏ một giọt lodoxamid 0,1% vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 10 ngày liên tiếp, cho 12 người tình nguyện khỏe mạnh, không phát hiện thấy có lodoxamid trong huyết tương. Phương pháp đã dùng có khả năng phát hiện được nồng độ lodoxamid trong huyết tương từ 2,5 nanogram/ml trở lên.

Sự thải trừ lodoxamid chủ yếu qua thận. Dùng <sup>14</sup>C-lodoxamid uống, thấy nửa đời thải trừ qua nước tiểu là 8,5 giờ.

#### **Chỉ định**

Viêm mắt dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân, viêm giác mạc mùa xuân, viêm kết - giác mạc mùa xuân.

#### **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với lodoxamid tromethamin.

#### **Thận trọng**

Độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi. Đối với trẻ lớn hơn, cho tới nay chưa có vấn đề đặc biệt nào liên quan đến tuổi được thông báo. Tuy vậy, cần phải thận trọng khi dùng cho trẻ em.

Với người cao tuổi (trên 65 tuổi), chưa thấy có sự khác nhau về hiệu quả và tai biến khi dùng lodoxamid tromethamin so với người trẻ.

#### **Thời kỳ mang thai**

Trên thực nghiệm, lodoxamid tromethamin không gây quái thai và không gây tổn thương đến chức năng sinh sản của chuột cống trắng và thỏ khi cho uống lâu dài liều 100 mg/kg mỗi ngày. Chưa có thông tin nghiên cứu về dạng tra mắt. Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở người mang thai nên chỉ dùng khi thật cần thiết.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Chưa có nghiên cứu sự bài tiết của lodoxamid tromethamin qua sữa mẹ. Tuy nhiên, khi tra mắt mỗi lần 1 giọt cho mỗi mắt, ngày 4 lần, liền trong 10 ngày, không phát hiện được lodoxamid trong huyết tương, nên chắc cũng sẽ không phát hiện được trong sữa (xem thêm phần Dược động học).

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

##### *Thường gặp*

Mắt: cảm giác bỏng rát mắt, đau nhói như bị côn trùng đốt nhưng thoáng qua.

##### *Ít gặp*

Mắt: nhìn mờ, cảm giác như có dị vật trong mắt, đỏ mắt, ngứa mắt, chảy nước mắt.

##### *Hiếm gặp*

Mắt: mắt nhạy cảm với ánh sáng, hoa mắt, viêm mí mắt, viêm loét giác mạc, sưng mắt, có đờ mắt.

Mũi: khô mũi.

Thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ.

Da: ban da.

Tiêu hóa: buồn nôn, khó chịu ở dạ dày.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Dùng tra mắt theo đúng liều lượng và cách dùng, các tai biến thường giảm dần trong quá trình điều trị, mà không cần phải có xử trí gì đặc biệt.

#### **Liều lượng và cách dùng**

##### *Cách dùng*

Khi tra mắt, không để đầu nhỏ giọt của lọ thuốc chạm vào mắt. Trong thời gian dùng thuốc, không nên đeo kính áp tròng.

Dung dịch tra mắt hiện có trên thị trường: không được uống, không được tiêm, kể cả tiêm dưới kết mạc hoặc tiêm trực tiếp vào tiền phòng của mắt.

##### *Liều lượng*

Viêm kết mạc dị ứng, viêm mắt dị ứng ở người lớn và trẻ  $\geq 2$  tuổi: mỗi lần nhỏ 1 - 2 giọt vào mỗi mắt, ngày 4 lần, dùng nhiều ngày để duy trì kết quả.

Để điều trị viêm kết mạc mùa xuân, viêm giác mạc mùa xuân, viêm kết - giác mạc mùa xuân, liều lodoxamid cho người lớn và trẻ em  $\geq 2$  tuổi là 1 - 2 giọt dung dịch 0,1% vào mỗi mắt, ngày 4 lần. Trong ngày, nếu phát hiện lần nào quên không tra mắt, phải tra thuốc ngay. Trong vòng 1 tuần lễ, các triệu chứng như ngứa, đỏ mắt, chảy nước mắt thường được cải thiện, nhưng vẫn phải dùng thuốc tiếp đến 3 tháng.

#### **Tương tác thuốc**

Trong một số trường hợp bệnh nặng, có thể phối hợp với thuốc tra mắt corticosteroid để triệu chứng bệnh cải thiện được nhanh hơn.

#### **Quá liều và xử trí**

Dùng tại chỗ quá liều, rửa sạch mắt bằng vòi nước sạch.

Dùng thuốc toàn thân, các ADR bao gồm: cảm giác nóng bừng, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, vã mồ hôi, nôn, phân lỏng, đại tiện hoặc một tiểu không cầm được. Nếu đến sớm, có thể gây nôn, rửa dạ dày trong trường hợp uống nhầm.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## **LOMUSTIN**

**Tên chung quốc tế:** Lomustine.

**Mã ATC:** L01AD02.

**Loại thuốc:** Chống ung thư, tác nhân alkyl hóa.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 10 mg, 40 mg và 100 mg.

#### **Dược lực học**

Lomustin là dẫn xuất nitrosoure, được coi là thuốc alkyl hóa dùng để chữa ung thư. Lomustin rất tan trong lipid, dễ hấp thu qua đường uống và chuyển hóa thành các chất có hoạt tính. Chính những chất chuyển hóa này có tác dụng alkyl hóa. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa được biết hết. Ngoài tác dụng alkyl hóa DNA, còn có thể có sự carbamyl hóa DNA polymerase, làm biến đổi protein và các enzym của tế bào. Kết quả cuối cùng là ức chế tổng hợp DNA và RNA. Các dẫn chất nitrosoure không tác dụng đặc hiệu theo chu