

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 ¹⁴C-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 ≥ 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 ≥ 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

kỳ phân bào và có thể tác động lên bất kỳ giai đoạn nào của chu kỳ, ngay cả pha nghỉ G_0 . Khi các tế bào ung thư đã phát triển kháng với một thuốc alkyl hóa, thường chỉ kháng một phần với các thuốc alkyl hóa khác.

Dược động học

Hấp thu: Lomustin hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa. Thuốc cũng được hấp thu sau khi bôi. Nồng độ đỉnh huyết tương của chất chuyển hóa đạt trong vòng 1 - 6 giờ sau khi uống một liều lomustin. **Phân bố và chuyển hóa:** Lomustin được phân bố rộng khắp. Lomustin và các chất chuyển hóa của nó qua được hàng rào máu - não và nhanh chóng chuyển vào tế bào nhờ tính hòa tan cao trong lipid. Mặc dù lomustin chưa biến đổi không phát hiện được trong dịch não tủy, các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc lại xuất hiện với nồng độ đáng kể trong vòng 30 phút sau khi uống. Nồng độ trong dịch não tủy của các chất chuyển hóa cao hơn trên 50% so với nồng độ trong huyết tương. Chất chuyển hóa của lomustin xuất hiện trong sữa nhưng với nồng độ thấp hơn trong huyết tương của người mẹ.

Hầu như toàn bộ liều lomustin được chuyển hóa trong vòng 1 giờ sau khi uống. Nửa đời của các chất chuyển hóa theo 2 pha: nửa đời ban đầu là 6 giờ, nửa đời huyết tương của pha thứ hai là 1 - 2 ngày và 15 - 20% các chất chuyển hóa còn lại trong cơ thể 5 ngày sau khi uống lomustin. Sự kéo dài của nồng độ trong huyết tương phản ánh sự phối hợp của liên kết protein với sự tuần hoàn gan - ruột của các chất chuyển hóa.

Thải trừ: Lomustin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng một nửa liều được thấy trong nước tiểu trong vòng 24 giờ và 75% trong vòng 4 ngày dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 5% thuốc được đào thải theo phân; khoảng 10% thuốc được đào thải qua hô hấp.

Chỉ định

U não (u ác tính tế bào sao, u nguyên tủy bào, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh): Dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác để hỗ trợ sau phẫu thuật.

Bệnh Hodgkin: Dùng phối hợp trong trị liệu bước 2 để điều trị bệnh Hodgkin kháng thuốc hoặc tái phát. Hiện các phác đồ có các thuốc khác được ưa dùng hơn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lomustin.

Thận trọng

Lomustin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp, vì thế phải được dùng dưới sự theo dõi thường xuyên của bác sĩ có kinh nghiệm trong hóa trị liệu ung thư.

Thận trọng khi sử dụng cho người bị rối loạn chức năng gan.

Phải theo dõi thường xuyên, định kỳ công thức máu toàn phần, tiểu cầu.

Phải định kỳ thăm dò chức năng gan và chức năng thận.

Phải thăm dò chức năng hô hấp trước khi điều trị và định kỳ sau đó. Phải thận trọng khi dùng cho người bị giảm tiểu cầu, bạch cầu hoặc hồng cầu.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Lomustin là thuốc alkyl hóa rất độc có thể ảnh hưởng tới thai nhi, một số sản phẩm chuyển hóa của lomustin xuất hiện trong sữa, vì vậy không cho con bú trong thời gian điều trị lomustin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Lomustin gây ức chế tủy xương (gây giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu). Tác dụng này luôn luôn xảy ra ở liều điều trị. Mức độ nặng

của ức chế tủy xương liên quan đến liều dùng. ADR của hệ tiêu hóa xuất hiện với các tần suất khác nhau từ 3% đến 70% phụ thuộc vào liều. Điều trị kéo dài có nguy cơ cao nhiễm độc thận.

Rất thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn (xuất hiện 3 - 6 giờ sau khi uống; kéo dài < 24 giờ).

Máu: suy tủy (phụ thuộc liều, xuất hiện muộn, tích lũy), giảm bạch cầu (thấp nhất: 5 - 6 tuần, phục hồi: 6 - 8 tuần), giảm tiểu cầu (thấp nhất: 4 tuần, phục hồi: 5 - 6 tuần).

Tiết niệu - sinh dục: nhiễm độc thận (với liều tích lũy > 1 200 mg/m²).

Ít gặp

Da: viêm da, ngứa, đau ở da.

Gan: nhiễm độc gan nhất thời với tăng transaminase, phosphatase kiềm, bilirubin.

Nhiễm khuẩn.

Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

Da: rụng tóc, nếu da tiếp xúc với thuốc: viêm da tiếp xúc, tăng sắc tố tạm thời, đau, ngứa, giãn mao mạch, viêm da tách thượng bì giống bệnh Nikolsky.

Máu: dễ bị chảy máu.

Thần kinh: mất phương hướng, ngủ lịm, mất điều vận và loạn vận ngôn.

Tiêu hóa: viêm họng.

Mắt: teo dây thần kinh thị giác, rối loạn nhìn, mù.

Phổi: thâm nhiễm phổi, xơ hóa phổi xảy ra sau 6 tháng hoặc hơn ở người có liều tích lũy khoảng 1 100 mg/m². Nguy cơ cao ở người có dung tích sống hoặc độ khuếch tán CO trước trị liệu < 70% giá trị bình thường.

Thận: giảm kích thước thận, nitrogen huyết tăng, suy thận (ở người dùng thuốc dài ngày, có liều tích lũy cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Có thể dùng các thuốc chống nôn như metoclopramid để giảm nôn. Cũng có thể chia liều 130 mg/m² làm 3 liều uống trong 3 ngày liên tiếp. Ngừng dùng thuốc, giảm liều, tăng giãn cách giữa các liều (8 tuần thay vì 6 tuần).

Liều lượng và cách dùng

Các viên nang đựng trong vỉ hoặc hộp (kit) có màu khác nhau tương ứng với hàm lượng khác nhau. Dược sĩ hoặc bác sĩ phải chọn viên thuốc phù hợp với liều lomustin theo chỉ định và dặn bệnh nhân cách uống.

Lomustin được dùng theo đường uống. Không được làm vỡ các viên nang. Phải dùng ngón tay để cầm viên nang. Tránh để thuốc từ nang vỡ dây vào người. Phải uống thuốc lúc đói, cùng với nước. Sau khi uống thuốc phải nhịn ăn uống 2 giờ để tránh buồn nôn và nôn.

Liều bình thường của người lớn và thiếu niên.

Khởi đầu dùng một mình lomustin: Uống một lần 100 đến 130 mg/m², 6 tuần 1 lần. Chỉ lặp lại lomustin khi các tế bào máu đã trở về ở mức chấp nhận được (tiểu cầu > 100 000/mm³, bạch cầu > 4 000/mm³).

Ở người bệnh có chức năng tủy xương suy yếu, thì phải giảm liều xuống còn 100 mg/m², 6 tuần 1 lần.

Khi dùng phối hợp với các thuốc khác có tác dụng ức chế tủy thì phải giảm liều lomustin.

Lomustin có thể dùng phối hợp với các chất khác theo nhiều phác đồ khác nhau. Ví dụ:

Lomustin, doxorubicin và vinblastin.

Cyclophosphamid, methotrexat và lomustin.

Methotrexat, doxorubicin, cyclophosphamid và lomustin.

Procarbazin, vincristin và lomustin.

Thầy thuốc điều trị cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng phác đồ để biết liều dùng lomustin, liều các thuốc hóa trị liệu khác, trình tự dùng thuốc theo từng phác đồ.

Chỉnh liều cho các chu kỳ tiếp theo (dựa vào số lượng thấp nhất của tế bào máu):

Bạch cầu > 3 000/mm³, tiểu cầu > 75 000/mm³: Không cần chỉnh liều.
Bạch cầu 2 000 - 2 999/mm³, tiểu cầu 25 000 - 74 999/mm³: 70% liều trước đó.

Bạch cầu < 2 000/mm³, tiểu cầu < 25 000/mm³: 50% liều trước đó.
Chỉnh liều trong suy thận: Theo Aronoff (2007): Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: Dùng 75% liều; Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 25 - 50% liều; lọc thận: Không cần bổ sung liều. Theo Kintzel: Cl_{cr} 46 - 60 ml/phút: Dùng liều bình thường; Cl_{cr} 31 - 45 ml/phút: Dùng 70% liều; Cl_{cr} ≤ 30 ml/phút: Không dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Sự phối hợp của theophyllin và lomustin thường làm tăng nhanh sự giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Không dùng đồng thời lomustin với BCG, clozapin, natalizumab, pimecrolimus, pimozid, tacrolimus (tại chỗ), vắc xin sống.

Lomustin làm tăng nồng độ/tác dụng của aripiprazol, clozapin, leflunomid, natalizumab, pimozid, vắc xin sống.

Lomustin làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, test da coccidioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt, vắc xin sống.

Denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của lomustin.

Echinacea, peginterferon alpha-2b làm giảm nồng độ/tác dụng của lomustin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Lomustin là một tác nhân hóa trị liệu gây nhiễm độc thận mạn tính với nhiều mức độ khác nhau. Quá liều có thể dẫn đến giảm toàn thể huyết cầu.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2018.

LOPERAMID HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Loperamide hydrochloride.

Mã ATC: A07DA03.

Loại thuốc: Thuốc trị ỉa chảy.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang, viên nén: 2 mg.

Dung dịch uống: 1 mg/5 ml.

Hỗn dịch uống: 1 mg/7,5 ml.

Dược lực học

Loperamid là một dẫn chất pethidin tổng hợp. Đây là một dạng opiat tổng hợp mà ở liều bình thường có rất ít tác dụng trên hệ TKTW. Loperamid làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa và tăng trương lực cơ thắt hậu môn. Thuốc còn có tác dụng kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, tăng vận chuyển dịch và chất điện giải qua niêm mạc ruột, do đó làm giảm sự mất nước và điện giải, tăng độ đặc và giảm khối lượng phân. Thuốc được dùng để kiểm soát và giảm triệu chứng trong các trường hợp ỉa chảy cấp không rõ nguyên nhân và ỉa chảy mạn tính.

Thuốc làm giảm thể tích chất thải qua chỗ mở thông hồng tràng hoặc đại tràng với liều dùng ở một vài thử nghiệm là 4 mg/lần, 2 lần/ngày, dùng trong 4 ngày, dùng trong 3 ngày, tiếp theo tăng lên tới 12 mg/ngày (tổng đợt điều trị là 7 ngày) đã được dùng.

Thuốc thường dùng dưới dạng loperamid hydroclorid. Thuốc cũng được dùng dưới dạng loperamid oxyd, là một tiền thuốc được chuyển thành loperamid ở đường tiêu hóa. Trị ỉa chảy cấp dạng loperamid oxyd: Liều khởi đầu 2 - 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 1 mg, tối đa 8 mg/ngày.

Dược động học

Khoảng 40% liều uống loperamid được hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thuốc đạt được sau 2,5 giờ hoặc 4 - 5 giờ sau khi uống dung dịch hoặc viên nang tương ứng. Sau khi uống viên nang loperamid hydroclorid 2 mg, C_{max} trong huyết thanh là 2 nanogram/ml. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan bởi CYP3A4 và CYP2C8. Lượng thuốc tiết qua sữa rất thấp. Liên kết với protein khoảng 97%. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người khỏe mạnh khoảng 10,8 giờ (9,1 - 14,4 giờ). Dạng chuyển hóa và dạng không đổi được thải trừ chủ yếu qua phân. Sau khi uống 4 mg loperamid hydroclorid, dưới 2% liều uống thải trừ qua nước tiểu và 30% liều uống thải trừ qua phân ở dạng không đổi.

Chỉ định

Kiểm soát và làm giảm triệu chứng ỉa chảy cấp không đặc hiệu.

Ghi chú: Điều trị chủ yếu trong ỉa chảy cấp là bồi phụ nước và điện giải. Loperamid thường được dùng ở người lớn để giảm triệu chứng ỉa chảy. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo không dùng bất cứ thuốc trị ỉa chảy nào cho trẻ em bị ỉa chảy. Ở một số nước khuyến cáo không dùng các thuốc ức chế nhu động ruột cho ỉa chảy cấp ở trẻ em dưới 12 tuổi (Anh) hoặc dưới 15 tuổi (Pháp).

Kiểm soát và làm giảm triệu chứng ỉa chảy mạn tính (do viêm đại tràng).

Són phân ở người lớn.

Giảm thể tích chất thải qua chỗ mở thông hồng tràng hoặc đại tràng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với loperamid. Viêm đại tràng giả mạc do dùng kháng sinh. Khi cần tránh ức chế nhu động ruột. Bụng trướng. Đau bụng không do ỉa chảy. Bệnh lý cấp (dấu hiệu bởi phân có máu, sốt cao). Viêm loét đại tràng cấp. Viêm ruột do nhiễm vi sinh vật (bao gồm *Salmonella*, *Shigella* và *Campylobacter*).

Trẻ em dưới 2 tuổi do nguy cơ suy hô hấp và ADR nghiêm trọng trên tim.

Thận trọng

Mất nước và chất điện giải thường xảy ra ở người bị ỉa chảy, việc bổ sung các chất điện giải là quan trọng, sử dụng loperamid không thay thế được liệu pháp bổ sung nước và chất điện giải.

Thận trọng với những người bệnh giảm chức năng gan do thuốc giảm chuyển hóa bước đầu ở gan, gây độc TKTW.

Phải thận trọng đối với một số người bị viêm loét đại tràng cấp, loperamid ức chế nhu động ruột hoặc làm chậm thời gian vận chuyển ruột đã gây ra chứng phình đại tràng nhiễm độc. Phải ngừng thuốc ngay khi thấy bụng trướng to, táo hoặc liệt ruột.

Ngừng thuốc nếu không thấy cải thiện lâm sàng trong vòng 48 giờ. Theo dõi nhu động ruột và lượng phân, nhiệt độ cơ thể (không tự dùng loperamid cho người bệnh trên 38,3 °C). Theo dõi trướng bụng.

Không nên dùng thuốc khi ỉa chảy kèm sốt cao hoặc có máu trong phân.

Dùng rất thận trọng ở trẻ em vì đáp ứng với thuốc thay đổi nhiều, nhất là khi có mất nước và điện giải. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo không dùng cho trẻ nhỏ bị ỉa chảy cấp. Không tự ý điều trị cho trẻ dưới 6 tuổi, trừ khi có chỉ dẫn của bác sĩ.

Không dùng thuốc khi cần tránh tác động làm ức chế nhu động ruột. Ngừng dùng thuốc nếu thấy táo bón, đau bụng hoặc tắc ruột tiến triển.

Dùng thận trọng với bệnh nhân nhiễm HIV, dùng điều trị khi thấy dấu hiệu căng trướng bụng.

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng (như kéo dài khoảng QT, xoắn