

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 theophylin 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

đỉnh, ngừng tim), bao gồm từ vong, đã được báo cáo khi dùng quá liều của loperamid. Cần nhắc nhở bệnh nhân không dùng nhiều hơn so với liều khuyến cáo.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ các nghiên cứu trên phụ nữ mang thai. Không nên dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa với lượng nhỏ và có thể gây hại cho trẻ, không khuyến cáo dùng cho người đang cho con bú. Phải thận trọng và chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các ADR thường gặp là phản ứng ở đường tiêu hóa.

Thường gặp

Tiêu hóa: rối loạn đường tiêu hóa, táo bón, đau bụng, buồn nôn.

TKTW: chóng mặt

Ít gặp

Toàn thân: mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: trướng bụng, khô miệng, nôn.

Da: phản ứng trên da.

Hiếm gặp

Tiêu hóa: tắc ruột do liệt.

Da: dị ứng, phản ứng có hại nghiêm trọng trên da.

Khác: phù mạch, giảm nhận thức, phối hợp bất thường, co cứng từ, tăng trương lực cơ, bí tiểu.

Chưa xác định được tần suất

Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, phản ứng quá mẫn, buồn ngủ, khó tiêu, mệt mỏi, đầy hơi, ruột kết to.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc được dùng dưới dạng uống.

Liều dùng

Ỉa chảy cấp:

Người lớn: Khởi đầu 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg, tối đa 16 mg/ngày. Liều thông thường 6 - 8 mg/ngày. Nếu tự điều trị ỉa chảy cấp không đặc hiệu ở người lớn, không được uống quá 8 mg/24 giờ.

Trẻ em: Điều trị ỉa chảy cấp ở trẻ em chủ yếu là điều trị mất nước. Loperamid không được khuyến cáo dùng cho trẻ em một cách thường quy. Ở Anh chỉ cho phép dùng cho trẻ từ 4 tuổi trở lên, ở Mỹ cho phép dùng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên. Liều khuyến cáo khác nhau ở mỗi quốc gia.

Liều khởi đầu (trong 24 giờ đầu) là:

Trẻ từ 2 - dưới 6 tuổi (13 - 20 kg): 1 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 8 tuổi (20 - 30 kg): 2 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trên 8 - 12 tuổi (trên 30 kg): 2 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trên 12 tuổi: Liều như người lớn.

Liều duy trì: 0,1 mg/kg sau mỗi lần đi lỏng, nhưng không quá liều khởi đầu. Ngừng thuốc nếu ỉa chảy cấp không đỡ sau 48 giờ điều trị.

Ỉa chảy mạn:

Người lớn: Khởi đầu uống 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg cho tới khi cầm ỉa. Liều duy trì 4 - 8 mg/ngày chia thành liều nhỏ (2 lần). Tối đa 16 mg/ngày. Nếu không đỡ sau khi uống 16 mg/ngày trong ít nhất 10 ngày, việc tiếp tục điều trị cũng không lợi ích thêm.

Trẻ em: Liều thường dùng ở trẻ em ỉa chảy mạn chưa được xác định rõ. Tuy nhiên liều đã được dùng ở một số lượng có hạn bệnh nhân và theo khuyến cáo của một số nhà lâm sàng là 0,08 - 0,24 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày, tối đa 2 mg/liều.

Chứng són phân ở người lớn:

Người lớn: Liều khởi đầu 0,5 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp

ứng, tăng dần cho tới 16 mg/ngày nếu cần. Liều tối đa hàng ngày cần chia thành nhiều liều nhỏ để uống.

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

Liều dùng chưa được thống kê đầy đủ, tuy nhiên liều ở một số nghiên cứu là: 4 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 4 ngày, dùng trong 3 ngày tiếp theo tăng lên tới 12 mg/ngày (tổng đợt điều trị là 7 ngày).

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Người suy gan: Dùng thận trọng.

Tương tác thuốc

Thuốc ảnh hưởng đến enzym gan: Thuốc ức chế CYP3A4 (như clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) hoặc ức chế CYP2C8 (như gemfibrozil) có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết thanh và có thể làm tăng nguy cơ ADR nghiêm trọng trên tim mạch.

Thuốc ức chế P-glycoprotein (như quinidin, quinin, ritonavir) có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết thanh và có thể làm tăng tác dụng lên TKTW và ADR nghiêm trọng trên tim mạch.

Thuốc đường tiêu hóa: Cimetidin hoặc ranitidin có thể gây tương tác mạnh với loperamid.

Thuốc kháng retrovirus: Với ritonavir, phải dùng thận trọng khi kết hợp do có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết tương, làm tăng tác dụng lên TKTW; với saquinavir, có thể làm giảm hiệu quả của saquinavir.

Quinidin: Phải dùng thận trọng do có thể làm tăng nồng độ loperamid trong huyết tương.

Loperamid làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa của desmopressin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều loperamid mức nhẹ hoặc trung bình (bao gồm quá liều do suy giảm chức năng gan) gây bí tiểu, liệt ruột, ức chế TKTW và ảnh hưởng đến đường tiêu hóa (như nôn, đau bụng, nóng ruột), nhịp tim chậm, suy hô hấp.

Quá liều mức độ nặng: Ức chế TKTW trầm trọng, suy hô hấp có thể dẫn đến ngưng thở và nhiễm toan đường hô hấp, biến cố tim mạch nghiêm trọng, rối loạn nhịp tim (ví dụ, kéo dài khoảng QRS và QT, loạn nhịp thất đơn hình và đa hình) đã được báo cáo ở những bệnh nhân lạm dụng liều lớn loperamid.

Một người lớn đã uống 3 liều 20 mg loperamid trong 24 giờ thấy buồn nôn sau liều thứ 2 và nôn sau liều thứ 3. Trong nghiên cứu để đánh giá các ADR, có ý uống liều duy nhất tới 60 mg không gây tai biến phụ nào quan trọng về lâm sàng.

Ở trẻ em nhiều ADR nặng đã được báo cáo như phình đại tràng nhiễm độc, mất ý thức, mê sảng. Liệt ruột cũng đã xảy ra, một số gây tử vong.

Xử trí: Rửa dạ dày sau đó cho uống khoảng 100 g than hoạt qua ống thông dạ dày. Theo dõi ít nhất trong 24 giờ các dấu hiệu ức chế TKTW, nếu có thì cho tiêm tĩnh mạch 2 mg naloxon (0,01 mg/kg cho trẻ em), có thể dùng nhắc lại nếu cần, tổng liều có thể tới 10 mg. Vì thời gian tác dụng của loperamid dài hơn thời gian tác dụng của naloxon, nên phải theo dõi sát người bệnh và phải cho thêm liều naloxon nếu cần. Phải theo dõi các dấu hiệu chức năng sống ít nhất 24 giờ sau liều cuối naloxon. Lợi niệu cưỡng bức không tác dụng vì thuốc ít đào thải qua nước tiểu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

LOPINAVIR VÀ RITONAVIR

Tên chung quốc tế: Lopinavir and ritonavir.

Mã ATC: J05AR10.

Loại thuốc: Thuốc ức chế protease của HIV, thuốc kháng retrovirus.