

**MELOXICAM****Tên chung quốc tế:** Meloxicam.**Mã ATC:** M01AC06.**Loại thuốc:** Thuốc chống viêm không steroid.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 7,5 mg, 15 mg.

Viên nang: 7,5 mg.

Ống tiêm: 15 mg/1,5 ml.

Viên đặt trực tràng: 7,5 mg.

Hỗn dịch uống: 7,5 mg/5 ml.

**Dược lực học**

Meloxicam là dẫn xuất của oxycam có tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cũng giống như một số thuốc chống viêm không steroid khác, meloxicam ức chế cyclooxygenase (COX) làm giảm tổng hợp prostaglandin, chất trung gian có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của quá trình viêm, sốt, đau.

Do meloxicam ức chế COX-2 chỉ gấp 10 lần COX-1 nên được xếp vào loại ức chế ưu tiên trên COX-2, không xếp vào loại ức chế chọn lọc trên COX-2. Mức độ ức chế COX-1 của meloxicam phụ thuộc vào liều dùng và sự khác nhau giữa các cá thể người bệnh. Liều 7,5 mg/ngày ức chế COX-1 ít hơn liều 15 mg/ngày. Meloxicam liều 7,5 mg/ngày và 15 mg/ngày ức chế COX-1 trên tiểu cầu làm giảm tổng hợp thromboxan A2 nên có tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Mặc dù có tác dụng ức chế COX-1 nhưng meloxicam ít có ADR trên tiêu hóa hơn so với các thuốc ức chế không chọn lọc COX.

**Dược động học**

Meloxicam hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống đạt 89% so với tiêm tĩnh mạch, thức ăn rất ít ảnh hưởng đến sự hấp thu. Sự hấp thu dưới dạng viên nén, viên nang và đạn đặt trực tràng tương đương nhau và đạt được nồng độ tối đa trong máu sau 6 giờ. Trong máu, meloxicam chủ yếu gắn vào albumin với tỷ lệ trên 99%. Thuốc khuếch tán tốt vào dịch khớp, nồng độ trong dịch khớp đạt tương đương 50% nồng độ trong huyết tương, nhưng dạng tự do của thuốc trong dịch khớp cao gấp 2,5 lần trong huyết tương vì trong dịch khớp có ít protein hơn.

Meloxicam bị chuyển hóa gần như hoàn toàn ở gan với sự xúc tác chủ yếu của CYP2C9 và một phần nhỏ của CYP3A4. Các chất chuyển hóa không còn hoạt tính được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và qua phân. Một lượng nhỏ thuốc chưa chuyển hóa đào thải qua nước tiểu (0,2%) và phân (1,6%).

Nửa đời thải trừ của thuốc trung bình 20 giờ. Ở người giảm nhẹ hoặc vừa chức năng gan, hoặc thận ( $Cl_{cr} > 20$  ml/phút) không cần phải điều chỉnh liều meloxicam. Meloxicam có thể tích phân bố khoảng 10 lít và không thẩm tách được.

**Chỉ định**

Dạng uống và đặt trực tràng được chỉ định dùng dài ngày trong bệnh thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, các bệnh khớp mạn tính khác và viêm khớp lứa tuổi thanh thiếu niên có cân nặng > 60 kg. Không dùng cho trẻ nặng < 60 kg.

Dạng tiêm được sử dụng ngắn ngày trong những đợt đau cấp do bệnh thấp mạn tính.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc, người có tiền sử dị ứng với aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Không được dùng meloxicam cho những người có triệu chứng hen phế quản, polyp mũi, phù mạch thần kinh hoặc bị phù Quincke, mày đay xuất hiện khi dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Loét dạ dày - tá tràng tiến triển.

Chảy máu dạ dày, chảy máu não.

Điều trị đau sau phẫu thuật bắc cầu nối mạch vành.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người có tiền sử viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Suy gan nặng và suy thận nặng không lọc máu.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Trẻ em dưới 16 tuổi.

**Thận trọng**

**Nguy cơ huyết khối tim mạch:** Các thuốc NSAID, không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao. Cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Người bệnh cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi có các triệu chứng này. Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng thuốc ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Mặc dù thuốc ức chế ưu tiên COX-2 nhưng vẫn có thể gặp một số ADR như các thuốc chống viêm không steroid khác nên khi dùng meloxicam phải hết sức thận trọng ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu vì thuốc có thể gây loét dạ dày - tá tràng, gây chảy máu. Để giảm thiểu ADR của meloxicam nên dùng liều thấp nhất có tác dụng trong thời gian ngắn nhất có thể.

Trong quá trình dùng thuốc có biểu hiện bất thường trên da, niêm mạc hoặc có dấu hiệu loét hay chảy máu đường tiêu hóa phải ngừng thuốc ngay.

Meloxicam ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận dẫn đến giảm sự tưới máu thận. Những người bệnh có giảm dòng máu đến thận hoặc giảm thể tích máu như suy tim, hội chứng thận hư, xơ gan, bệnh thận nặng, đang dùng thuốc lợi niệu hoặc đang tiến hành các phẫu thuật lớn cần phải kiểm tra thể tích nước tiểu và chức năng thận trước khi dùng meloxicam.

Meloxicam có thể gây tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm bệnh tăng huyết áp, do đó khi dùng thuốc cần thường xuyên theo dõi huyết áp.

Meloxicam có thể gây tăng nhẹ thoáng qua transaminase hoặc các thông số đánh giá chức năng gan khác nhau. Khi các thông số này tăng cao vượt giới hạn bình thường ở mức có ý nghĩa hoặc là tăng kéo dài thì phải ngừng dùng meloxicam.

Thuốc có thể gây ra ADR như chóng mặt, buồn ngủ nên tốt nhất không dùng meloxicam khi đang lái tàu xe, vận hành máy.

Người cao tuổi có chức năng gan, thận và tim kém: Không nên dùng meloxicam.

**Thời kỳ mang thai**

Nghiên cứu thực nghiệm không thấy bằng chứng gây quái thai của meloxicam. Tuy nhiên, meloxicam được khuyến cáo không dùng cho phụ nữ mang thai, nhất là trong 3 tháng cuối thai kỳ vì lo ngại ồng động mạch đóng sớm hoặc các tai biến khác cho thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Không nên dùng meloxicam trong thời kỳ cho con bú.

Nếu cần dùng thuốc cho mẹ thì không nên cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, meloxicam thường gây ra các ADR ở nhiều cơ quan đặc biệt là trên đường tiêu hóa, máu, thận và ngoài da. Meloxicam dùng đường toàn thân có nguy cơ xảy ra huyết khối tim mạch (xem phần Thận trọng).

**Thường gặp**

Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, chướng bụng, ja chảy, thiếu máu, ngứa, phát ban trên da, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, hội chứng giống cúm, ho, viêm hầu họng, đau cơ, đau lưng.

Đau đầu, phù, thiếu máu khi dùng kéo dài.

**Ít gặp**

Tăng nhẹ transaminase, bilirubin, ợ hơi, viêm thực quản, loét dạ dày - tá tràng, chảy máu đường tiêu hóa tiềm tàng.

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Viêm miệng, mày đay.

Tăng huyết áp, đánh trống ngực, đỏ bừng mặt.

Tăng nồng độ creatinin và ure huyết, đau tại chỗ tiêm.

Chóng mặt, ù tai và buồn ngủ.

**Hiếm gặp**

Viêm đại tràng, loét thủng dạ dày - tá tràng, viêm gan, viêm dạ dày.

Tăng nhạy cảm của da với ánh sáng, ban hồng da dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, cơn hen phế quản.

Phù mạch thần kinh, choáng phản vệ.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Xem thêm mục Thận trọng.

Để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của meloxicam, cần uống thuốc ngay sau khi ăn hoặc dùng kết hợp với thuốc kháng acid và bảo vệ niêm mạc dạ dày.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Thuốc có thể uống, tiêm bắp, đặt trực tràng, ngày 1 lần.

Uống vào lúc no hoặc bất cứ lúc nào, có dùng thuốc kháng acid hoặc không.

Tiêm bắp sâu, vào phần tư trên của mông, trước khi bơm thuốc, phải hút xem có máu không (tránh tiêm vào mạch máu. Nếu lúc tiêm người bệnh kêu đau nhiều, phải ngừng ngay).

**Liều dùng****Người lớn:**

Viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp: Khởi đầu 7,5 mg/ ngày và có thể dùng tối đa 15 mg/1 lần/ngày.

Khi điều trị lâu dài, nhất là ở người cao tuổi hoặc người có nhiều nguy cơ gặp ADR, liều khuyến cáo là 7,5 mg/lần/ngày.

Không được vượt quá liều 15 mg/ngày.

Đợt đau cấp của thoái hóa khớp: 7,5 mg/lần/ngày. Khi cần (hoặc không đỡ), có thể tăng tới 15 mg/lần/ngày. Nếu dùng tiêm bắp không được vượt quá liều 15 mg/ngày. Đối với người có nguy cơ tai biến cao, liều khởi đầu là 7,5 mg/ngày. Thời gian điều trị 2 - 3 ngày (thời gian này cho phép, nếu cần, chuyển sang đường uống hoặc trực tràng).

**Người cao tuổi:** Liều dùng khuyến cáo 7,5 mg/lần/ngày.

**Suy gan, xơ gan giai đoạn ổn định, suy thận:** Nhẹ và vừa, không cần phải điều chỉnh liều; nếu suy nặng, không dùng.

**Suy thận chạy thận nhân tạo:** Liều không được vượt quá 7,5 mg/ngày.

**Tương tác thuốc**

Thuốc có tác dụng hiệp đồng tăng mức trên sự ức chế cyclooxygenase với các thuốc chống viêm không steroid khác ở liều cao làm tăng nguy cơ loét dạ dày - tá tràng và chảy máu, cho nên không dùng meloxicam cùng với các thuốc chống viêm không steroid khác.

Thuốc chống đông máu dạng uống, ticlopidin, heparin, thuốc làm tan huyết khối: Meloxicam làm tăng nguy cơ chảy máu, do vậy tránh phối hợp. Trong quá trình điều trị cần theo dõi chặt chẽ tác dụng chống đông máu.

Lithi: Meloxicam làm tăng nồng độ lithi trong máu, do vậy cần phải theo dõi nồng độ lithi trong máu trong quá trình dùng kết hợp hai thuốc với nhau.

Methotrexat: Meloxicam làm tăng độc tính của methotrexat trên hệ thống huyết học, do đó cần phải đếm tế bào máu định kỳ.

Vòng tránh thai: Thuốc làm giảm hiệu quả tránh thai của vòng tránh thai trong tử cung.

Thuốc lợi niệu: Meloxicam có thể làm tăng nguy cơ suy thận cấp ở những người bệnh bị mất nước. Trường hợp phải dùng phối hợp thì cần phải bổ sung đủ nước cho người bệnh và phải theo dõi chức năng thận cẩn thận. Meloxicam làm giảm tác dụng lợi niệu của furosemid, nhóm thiazid.

Thuốc chống tăng huyết áp như thuốc ức chế alpha-adrenergic, thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, các thuốc giãn mạch: Do meloxicam ức chế tổng hợp prostaglandin nên làm giảm tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp của các thuốc phối hợp.

Cholestyramin: Cholestyramin gắn với meloxicam ở đường tiêu hóa làm giảm hấp thu, tăng thải trừ meloxicam.

Cyclosporin: Meloxicam làm tăng độc tính trên thận, do vậy khi phối hợp cần theo dõi chức năng thận cẩn thận.

Warfarin: Meloxicam có thể làm tăng quá trình chảy máu, do vậy cần phải theo dõi thời gian chảy máu khi dùng kèm.

**Tương kỵ**

Không trộn meloxicam với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm.

**Quá liều và xử trí**

Hiện nay chưa có thuốc đối kháng đặc hiệu meloxicam nên trong trường hợp quá liều, ngoài biện pháp điều trị triệu chứng, hồi sức cần phải sử dụng biện pháp tăng thải trừ và giảm hấp thu thuốc như rửa dạ dày, uống cholestyramin.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

**MELPHALAN**

**Tên chung quốc tế:** Melphalan.

**Mã ATC:** L01AA03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư, tác nhân alkyl hóa; thuộc nhóm mù tạt nitrogen (nitrogen mustard).

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén, viên nén bao phim: 2 mg và 5 mg.

Bột đồng khô để pha tiêm: Lọ 50 mg, 100 mg, kèm 10 ml dung môi.

**Dược lực học**

Melphalan là tác nhân alkyl hóa có hai nhóm chức. Thuốc tạo ra các ion carbonium, liên kết với guanin trên DNA ở vị trí 7-nitrogen tạo thành liên kết chéo giữa các sợi DNA, do đó ngăn cản quá trình sao chép DNA. Thuốc có tác dụng lên cả các tế bào ung thư đang nghỉ hoặc đang phân chia nhanh.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Khi dùng melphalan đường uống, thời gian thuốc bắt đầu xuất hiện trong huyết tương và  $C_{max}$  của thuốc rất dao động. Trong các nghiên cứu, sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của thuốc là khoảng 56 - 85%. Điều đó có thể do sự hấp thu không hoàn toàn tại ruột non, chuyển hóa qua gan lần đầu dao động, hoặc do sự thủy phân nhanh của thuốc. Khi uống melphalan liều 0,2 - 0,25 mg/kg, thời gian đạt  $C_{max}$  là khoảng 0,5 - 2 giờ. Uống thuốc ngay sau bữa ăn kéo dài thời gian đạt  $C_{max}$  và giảm AUC 39 - 45%. Dùng thuốc qua đường tĩnh mạch có thể tránh tình trạng dao động về hấp thu.

**Phân bố:** Melphalan gắn với protein ở mức độ trung bình, khoảng 69 - 78%, trong đó khoảng 55 - 60% gắn với albumin và khoảng 20% gắn với  $\alpha_1$ -acid glycoprotein. Một phần thuốc liên kết không đảo ngược do phản ứng alkyl hóa với protein huyết tương.