

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 α_1 -acid glycoprotein. Một phần thuốc liên kết không đảo ngược do phản ứng alkyl hóa với protein huyết tương.

Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng của thuốc là 0,5 lít/kg. Thuốc ít phân bố vào dịch não tủy, nồng độ thuốc trong dịch não tủy thường không định lượng được hoặc dưới 10% nồng độ trong máu ở trẻ dùng 1 lần liều cao melphalan.

Chuyển hóa: Thuốc được thủy phân thành monohydroxymelphalan và dihydroxymelphalan. Ngoài các chất này, không thấy chất chuyển hóa nào khác ở người.

Thải trừ: Sau khi tiêm tĩnh mạch melphalan hydroclorid, thanh thải toàn phần thuốc khỏi cơ thể là 7 - 9 ml/phút/kg ở người lớn; tuy nhiên có sự chênh lệch đáng kể giữa các cá thể. Một nghiên cứu với liều 0,5 mg/kg mỗi 6 tuần cho thấy thanh thải toàn thân giảm từ 8,1 ml/phút/kg sau lần điều trị đầu xuống còn 5,5 ml/phút/kg sau lần điều trị thứ 3; sau đó mức độ giảm không nhiều. Khi dùng qua đường uống với liều 0,6 mg/kg, nửa đời thải trừ trung bình là 90 ± 57 phút và khoảng 11% thuốc thu được trong nước tiểu 24 giờ. Khi uống với liều 0,2 - 0,25 mg/kg, nửa đời thải trừ trung bình là $1,12 \pm 0,15$ giờ. Tuy thuốc được đào thải qua nước tiểu không nhiều nhưng có thể có mối tương quan thuận giữa chức năng thận và hằng số tốc độ thải trừ thuốc; trong khi đó lại có tương quan nghịch giữa chức năng thận và AUC.

Chỉ định

Đa u tủy xương: Điều trị giảm nhẹ hoặc điều trị trong phác đồ điều kiện hóa trước khi ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

Điều trị giảm nhẹ ung thư biểu mô buồng trứng không thể cắt bỏ. U nguyên bào thần kinh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với melphalan.

Suy tủy nặng (bạch cầu dưới 2 000/mm³, tiểu cầu dưới 50 000/mm³).

Bệnh nhân trước đó đã không đáp ứng với trị liệu bằng melphalan.

Phụ nữ mang thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Phải dùng melphalan dưới sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa có kinh nghiệm trong lĩnh vực hóa trị liệu chống ung thư và với liều lượng được hiệu chỉnh thận trọng.

Thuốc gây hoại tử mô nếu bị thoát mạch, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc đường tĩnh mạch.

Ức chế tủy xương là độc tính nguy hiểm thường gặp nhất liên quan đến melphalan đường tiêm đặc biệt là khi dùng quá liều. Do vậy cần giám sát chặt chẽ các thông số huyết học (số lượng tiểu cầu, hemoglobin, các loại bạch cầu) khi bắt đầu điều trị và trước mỗi đợt điều trị để có thể xử trí phù hợp. Đặc biệt thận trọng trên bệnh nhân đã từng xạ trị, hóa trị gây ảnh hưởng đến tủy xương hoặc đang hồi phục tủy xương sau dùng thuốc độc tế bào. (xem phần *Hướng dẫn cách xử trí ADR*).

Không nên dùng melphalan liều cao trên 140 mg/m² diện tích cơ thể nếu không kèm theo điều trị giải cứu bằng ghép tế bào gốc tạo máu.

Quá mẫn bao gồm cả phản ứng phản vệ xảy ra ở khoảng 2% bệnh nhân dùng melphalan đường tĩnh mạch và thường xảy ra sau nhiều đợt điều trị. Cần giám sát chặt chẽ các dấu hiệu của phản ứng phản vệ để xử trí kịp thời (xem phần *Hướng dẫn cách xử trí ADR*).

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho người suy thận. Khi dùng đường uống, sinh khả dụng rất thay đổi giữa các cá thể và chi lượng nhỏ thuốc thải qua thận nên không có khuyến cáo chỉnh liều, chỉ giám sát chặt chẽ đặc biệt ở người có tăng nitơ huyết.

Thuốc có nguy cơ gây ra đột biến và ung thư thứ phát (như loxêmi cấp dòng không lympho, hội chứng tăng sinh tủy, ung thư biểu mô) mặc dù có những bệnh nhân dùng cùng với các thuốc độc tế bào khác hoặc kèm xạ trị. Nguy cơ này phụ thuộc vào thời gian điều trị

và liều tích lũy của thuốc. Do vậy cần đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc dùng thuốc.

Bệnh nhân cần được thông báo về các nguy cơ của thuốc, đồng thời phải được tư vấn để nhận biết các dấu hiệu cần thông báo ngay cho bác sỹ (như phát ban da, các triệu chứng của viêm mạch, xuất huyết, sốt, ho dai dẳng, nôn, buồn nôn, tắt kinh, giảm cân hoặc có khối u bất thường).

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu trên động vật cho thấy khả năng gây quái thai của melphalan. Thuốc gây độc cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Do vậy, không dùng thuốc cho phụ nữ mang thai. Cần sử dụng các biện pháp tránh thai khi dùng melphalan. Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, hoặc phải dùng cho phụ nữ mang thai, cần thông báo cho người bệnh biết về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai. Ở bệnh nhân nam, cần cân nhắc bảo quản tinh trùng trước khi điều trị, hoặc tránh có con trong khi điều trị cho tới 6 tháng sau khi kết thúc dùng melphalan.

Thời kỳ cho con bú

Không biết melphalan có tiết vào sữa hay không. Tuy nhiên không được dùng melphalan cho người mẹ cho con bú hoặc nếu buộc phải dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất xuất hiện ADR của thuốc có thể khác nhau khi dùng ở liều khác nhau hoặc khi dùng phối hợp với các thuốc khác.

Rất thường gặp

Huyết học: suy tủy xương dẫn đến giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, loét miệng; viêm miệng ở liều cao.

Da: rụng tóc ở liều cao.

Cơ xương: teo cơ, xơ hóa cơ, đau cơ, tăng creatinin phosphokinase huyết.

Toàn thân: cảm giác nóng hoặc kim châm chủ quan và thoáng qua.

Thường gặp

Da: rụng tóc ở liều thường.

Cơ xương: hội chứng chèn ép khoang.

Thận tiết niệu: tăng đáng kể urê huyết tạm thời trong giai đoạn đầu điều trị đa u tủy ở người bệnh có tổn thương thận.

Hiếm gặp

Huyết học: thiếu máu tan huyết.

Miễn dịch: phản ứng dị ứng trên da (mày đay, phù nề, ban da và phản ứng phản vệ; xảy ra ở mức độ thường gặp với bệnh nhân đa u tủy).

Hô hấp: viêm phổi kẽ, xơ phổi (bao gồm cả tử vong).

Tiêu hóa: viêm miệng ở liều thường.

Gan: xét nghiệm chức năng gan bất thường, viêm gan và vàng da, tắc tĩnh mạch gan ở liều cao.

Chưa xác định được tần suất

Vô sinh, ức chế chức năng tinh hoàn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bạch cầu giảm xuống dưới 3 000/microlit hoặc tiểu cầu dưới 100 000/microlit, cần tạm dừng thuốc cho đến khi hồi phục. Bệnh nhân cũng có thể cần được truyền máu. Sau đó cần điều chỉnh liều dùng của thuốc và số ngày dùng thuốc dựa trên công thức máu vào giai đoạn nadir (thời điểm số lượng tế bào máu ở mức thấp nhất sau khi dùng hóa chất). Cần nhắc dùng thuốc dự phòng nhiễm khuẩn ở bệnh nhân được điều trị melphalan liều cao.

Nếu xảy ra các phản ứng phản vệ như nổi mày đay, phù nề, ngứa, nhịp tim nhanh, co thắt phế quản, khó thở, hạ huyết áp, cần ngừng dùng thuốc ngay lập tức và điều trị triệu chứng. Sử dụng các thuốc

tăng thể tích tuần hoàn, tăng áp lực tuần hoàn, corticosteroid hoặc kháng histamin theo quyết định của bác sĩ. Không dùng lại thuốc kể cả đường uống và tĩnh mạch.

Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có urê huyết cao để điều chỉnh giảm liều sớm nhất nếu cần.

Nên dự phòng huyết khối cho bệnh nhân khi dùng phác đồ melphalan phối hợp với lenalidomid (hoặc thalidomid) và prednisolon (hoặc dexamethason) trong ít nhất 5 tháng điều trị, đặc biệt là ở bệnh nhân nguy cơ cao. Khi xảy ra huyết khối gây tắc mạch, cần dừng ngay phác đồ hóa chất phối hợp và dùng phác đồ chống đông máu tiêu chuẩn. Khi tình trạng tắc mạch do huyết khối được giải quyết và bệnh nhân được điều trị ổn định với phác đồ chống đông, cần nhắc kỹ lợi ích nguy cơ và có thể bắt đầu lại phác đồ hóa chất ở liều thông thường và tiếp tục duy trì phác đồ chống đông.

Nên dự phòng các ADR như nôn/buồn nôn. Điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân nếu xảy ra các triệu chứng trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm miệng). Bệnh nhân viêm miệng nặng cần được chăm sóc dinh dưỡng và sử dụng thuốc giảm đau.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc được dùng qua đường uống và đường tĩnh mạch. Thường xuyên giám sát công thức máu để chỉnh liều hoặc ngừng thuốc khi cần thiết.

Khi dùng qua đường uống, nuốt nguyên viên. Không nên chia nhỏ viên thuốc hoặc làm hỏng lớp bao bên ngoài viên thuốc để tránh tiếp xúc trực tiếp với melphalan trong khi thao tác. Thuốc thường dùng bắt đầu bằng liều thấp và tăng dần một cách thận trọng cho tới có dấu hiệu suy tủy để đảm bảo đã đạt được nồng độ điều trị của thuốc. Khi dùng qua đường tĩnh mạch, chuẩn bị thuốc cẩn thận thủ quy tắc an toàn pha chế thuốc độc tế bào. Nếu thuốc dính lên da, niêm mạc, phải rửa sạch bằng nước và xả phòng ngay lập tức. Kiểm tra thuốc bằng mắt thường trước khi dùng, nếu thấy biến đổi về màu sắc và có kết tủa phải bỏ đi và không được dùng. Các bước chuẩn bị dung dịch thuốc như sau: Hoàn nguyên thuốc bằng cách cho dung dịch được cung cấp sẵn hoặc dung dịch natri clorid 0,9% vào lọ thuốc bột, lắc mạnh để tạo dung dịch thuốc 5 mg/ml (lưu ý lượng dung môi cần lấy phụ thuộc vào từng loại chế phẩm và hàm lượng). Lấy thể tích thuốc cần thiết cho vào dung môi natri clorid 0,9% sao cho tạo ra dung dịch thuốc có nồng độ không được vượt quá 0,45 mg/ml. Cần lưu ý, độ ổn định của dung dịch thuốc sau khi pha của các chế phẩm có thể khác nhau, với đa số các chế phẩm, cần phải truyền xong thuốc đã pha trong vòng một tiếng kể từ khi hoàn nguyên. Không được tiêm thuốc trực tiếp vào tĩnh mạch ngoại vi. Có thể tiêm thuốc từ từ vào dịch truyền tĩnh mạch đang chảy nhanh qua cổng tiêm. Hoặc dùng qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm, đặc biệt là khi dùng với liều cao (liều 100 - 240 mg/m²) hoặc khi khó lấy tĩnh mạch ngoại vi, do thuốc có thể gây tổn thương mô nếu bị thoát mạch.

Trước và trong khi dùng thuốc có thể phải điều trị dự phòng một số biến cố, tùy thuộc vào mức độ nguy cơ của phác đồ phối hợp chứa melphalan. Dự phòng huyết khối khi dùng melphalan phối hợp lenalidomid (hoặc thalidomid) và prednisolon, dự phòng nôn/buồn nôn theo các khuyến cáo của cơ sở.

Liều dùng

Điều trị giảm nhẹ đa u tủy: Có nhiều chế độ dùng melphalan, tuy vậy khi dùng phối hợp với prednisolon thường có hiệu quả cao hơn melphalan đơn độc. Phối hợp thuốc này thường được dùng ngắt quãng dù chưa đủ bằng chứng cho thấy sự vượt trội so với việc dùng liên tục. Liều dùng là uống 0,15 - 0,25 mg/kg/ngày × 4 ngày, chia làm nhiều lần dùng trong ngày. Điều trị lặp lại mỗi 4 - 6 tuần khi bạch cầu hạt và tiểu cầu hồi phục về mức bình thường. Trên

bệnh nhân có đáp ứng, điều trị kéo dài trên 1 năm không làm tăng hiệu quả. Tuy vậy, đáp ứng với thuốc có thể xuất hiện từ từ sau nhiều tháng, do đó nếu ngừng điều trị sớm có thể không đạt được hiệu quả tối ưu. Khi bệnh nhân không dùng được thuốc theo đường uống, dùng theo đường tĩnh mạch với liều 16 mg/m²/lần, truyền trong 15 - 20 phút, điều trị 4 lần, khoảng cách giữa các lần dùng là 2 tuần. Sau đó, khi bệnh nhân hồi phục tốt đối với các độc tính, dùng thuốc với liều như trên với khoảng cách giữa các lần dùng là 4 tuần.

Phác đồ điều kiện hóa trước khi ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị đa u tủy: Liều dùng là 100 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, truyền 2 ngày (3 ngày và 2 ngày trước ngày ghép). Bệnh nhân có cân nặng trên 130% so với cân nặng lý tưởng, diện tích bề mặt cơ thể cần được tính toán dựa trên cân nặng lý tưởng điều chỉnh.

Ung thư biểu mô buồng trứng: Dùng đường uống với liều 0,2 mg/kg/ngày trong 5 ngày. Có thể lặp lại mỗi 4 - 8 tuần ngay khi tủy xương hồi phục. Khi dùng qua đường tĩnh mạch, melphalan đơn độc được dùng một liều 1 mg/kg (xấp xỉ 40 mg/m²) mỗi 4 - 6 tuần; hoặc dùng phối hợp với thuốc độc tế bào khác với liều 0,3 - 0,4 mg/kg (12 - 16 mg/m²) mỗi 4 - 6 tuần.

U nguyên bào thần kinh: Thuốc được dùng đơn độc hoặc kết hợp với các hóa chất độc tế bào khác, hoặc xạ trị. Liều dùng của melphalan trong khoảng 100 - 240 mg/m² (đôi khi được chia thành các liều bằng nhau dùng trong 3 ngày liên tiếp) và giải cứu bằng ghép tế bào gốc tạo máu.

Trẻ em: Với chỉ định u nguyên bào thần kinh dùng liều cao và giải cứu bằng ghép tế bào gốc tạo máu, tính liều cho trẻ em dựa trên diện tích bề mặt cơ thể tương tự người lớn. Không dùng cho trẻ em với các chỉ định khác.

Người suy thận: Không có khuyến cáo cụ thể về việc chỉnh liều trên người suy thận khi dùng thuốc đường uống, tuy vậy nên khởi đầu bằng liều thấp và tăng dần liều theo mức độ dung nạp và đáp ứng của bệnh nhân. Khi dùng qua đường tĩnh mạch ở liều thông thường (16 - 40 mg/m²), liều ban đầu nên giảm 50% và điều chỉnh liều tiếp theo dựa trên mức độ dung nạp trên huyết học. Không cần giảm liều melphalan trong phác đồ điều kiện hóa. Khi dùng liều cao (100 - 240 mg/m²) đường tĩnh mạch, điều chỉnh liều melphalan dựa vào mức độ suy thận, nhu cầu điều trị và sự sẵn sàng của truyền tế bào gốc tạo máu.

Tương tác thuốc

Tiền vắc xin sống có thể là tăng nguy cơ nhiễm khuẩn từ vắc xin khi đang điều trị bằng melphalan. Do đó không tiêm vắc xin sống khi đang dùng thuốc.

Các tương tác sau có thể xảy ra ở mức độ trung bình, cần thận trọng khi phối hợp thuốc:

Melphalan tiêm tĩnh mạch 1 liều đơn 140 - 250 mg/m² theo sau là dùng cyclosporin đường uống với liều tiêu chuẩn gây ra suy thận nặng.

Acid nalidixic: Khi dùng đồng thời melphalan đường tiêm tĩnh mạch, nguy cơ viêm ruột hoại tử chảy máu tăng lên ở trẻ em.

Cisplatin: Có thể làm giảm thải trừ melphalan.

Buthionin sulfoximin: Có thể làm tăng sinh khả dụng và độc tính của melphalan.

Tương kỵ

Melphalan không tương hợp với dung dịch chứa dextrose, Ringer lactat. Chỉ nên sử dụng thuốc cùng dung dịch natri clorid 0,9% ở nồng độ khuyến cáo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Liều cao tới 290 mg/m² có các triệu chứng buồn nôn dữ dội, nôn, loét miệng, giảm ý thức, co giật, liệt cơ và các dấu hiệu

cường phó giao cảm. Viêm niêm mạc nặng, viêm dạ dày, ỉa chảy, chảy máu đường tiêu hóa xuất hiện ở liều cao hơn 100 mg/m². Có thể gặp tăng enzym gan, tắc tĩnh mạch gan, thận nhiễm độc, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, hạ natri huyết nặng do rối loạn bài tiết ADH. Cũng gặp quá liều khi dùng mepivacain tới 50 mg/ngày trong 16 ngày, có thể gây nôn, loét miệng, ỉa chảy, xuất huyết đường tiêu hóa. Do độc tính chính của thuốc là ức chế tủy xương nên phải theo dõi huyết học ở bệnh nhân bị quá liều từ 3 - 6 tuần.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ, chống nhiễm khuẩn để phòng biến chứng, truyền chế phẩm máu, truyền tủy tự thân hoặc dùng thuốc sinh tổng hợp kích thích tạo huyết cầu (ví dụ, filgrastim, sargramostim) có thể rút ngắn thời gian bị giảm mọi loại huyết cầu do mepivacain gây ra. Chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu không có tác dụng lấy thuốc ra khỏi cơ thể.

Cập nhật lần cuối: 2021.

MEPIVACAIN

Tên chung quốc tế: Mepivacaine.

Mã ATC: N01BB03.

Loại thuốc: Thuốc gây tê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm mepivacain hydroclorid: 1%, 1,5%, 2%, 3%.

Thuốc tiêm phối hợp mepivacain hydroclorid 2% và corbadrin (1 : 20 000).

Dược lực học

Mepivacain hydroclorid là thuốc gây tê loại amid có thời gian tác dụng trung bình. Giống như tất cả các thuốc gây tê, mepivacain phong bế xung động thần kinh phát ra và dẫn truyền do làm giảm độ thấm của màng tế bào thần kinh với ion natri. Điều này làm ổn định màng và ức chế khử cực có hồi phục, dẫn đến giảm hiệu điện thế tác động dẫn truyền và tiếp đó là phong bế dẫn truyền.

Mepivacain có tác dụng được lý giống như lidocain, nhưng độc hơn với trẻ sơ sinh vì thuốc chuyển hóa chậm hơn ở trẻ sơ sinh và vì tác dụng giữ ion của thuốc do máu trẻ sơ sinh có pH thấp hơn, vì vậy không dùng mepivacain trong gây tê sản khoa. Mepivacain đã được dùng để gây tê bề mặt nhưng các thuốc gây tê khác như lidocain có tác dụng hơn.

Mepivacain có cùng những công dụng như lidocain, trừ trường hợp gây tê bề mặt và trong sản khoa.

Mepivacain cũng đã được kết hợp tiêm bắp với một số thuốc khác để giảm đau tại vùng tiêm.

Dược động học

Mepivacain có pKa = 7,6.

Dược động học của mepivacain cũng như các thuốc tê tại chỗ khác thay đổi đáng kể khi có bệnh lý gan, thận, dùng cùng epinephrin, thay đổi pH nước tiểu, giảm dòng máu đến thận, đường dùng, tuổi bệnh nhân.

Hấp thu

Tốc độ hấp thu của mepivacain phụ thuộc vào tổng liều, nồng độ thuốc sử dụng, cách gây tê, sự phân bố mạch ở vị trí tiêm và sự có mặt của epinephrin trong dịch tiêm. Epinephrin (1/200 000; 5 microgam/ml) làm giảm tốc độ hấp thu và nồng độ mepivacain trong huyết tương nhưng không kéo dài đáng kể tác dụng gây tê của mepivacain.

Thời gian khởi phát tác dụng của mepivacain nhanh, thời gian khởi phát tác dụng ức chế cảm giác dao động từ 3 đến 20 phút tùy thuộc vào các yếu tố như kỹ thuật gây tê, loại ức chế, nồng độ dung dịch thuốc và từng bệnh nhân. Mức độ ức chế vận động phụ thuộc vào

nồng độ thuốc. Thời gian gây tê cũng thay đổi tùy vào kỹ thuật, loại ức chế, nồng độ dung dịch thuốc và từng bệnh nhân.

Mepivacain gây giãn mạch ít hơn, tác dụng xuất hiện nhanh hơn và thời gian tác dụng kéo dài hơn lidocain. Khi dùng gây tê ngoài màng cứng, tác dụng của dung dịch mepivacain hydroclorid 2% bắt đầu trong khoảng 7 - 15 phút và thời gian gây tê kéo dài trong 115 - 150 phút. Khi dùng gây tê khoang cùng, thời gian tác dụng của dung dịch 1 - 2% kéo dài khoảng 105 - 170 phút.

Khi dùng gây tê trong nha khoa, mepivacain hydroclorid bắt đầu tác dụng trong khoảng 0,5 - 2 phút ở hàm trên và 1 - 4 phút ở hàm dưới; 0,7 - 1 ml dung dịch mepivacain hydroclorid 3% gây tê tùy răng trong thời gian 10 - 17 phút và gây tê mô mềm trong khoảng 60 - 100 phút. Có thể kéo dài thời gian gây tê và giảm sự hấp thu của mepivacain vào hệ tuần hoàn bằng cách cho thêm corbadrin 1 : 20 000 hoặc epinephrin 1 : 200 000 vào chế phẩm tiêm.

Phân bố

Thuốc gây tê tại chỗ gắn protein huyết tương ở các mức độ khác nhau. Nói chung, nồng độ thuốc trong huyết tương càng thấp, tỉ lệ thuốc gắn protein huyết tương càng cao. Tỉ lệ gắn protein huyết tương của mepivacain khoảng 75%. Tùy vào đường dùng, thuốc gây tê tại chỗ phân bố đến các mô trong cơ thể ở các mức độ khác nhau, với nồng độ cao ở các cơ quan tưới máu nhiều như gan, phổi, tim, não.

Các thuốc gây tê tại chỗ đi qua nhau thai bằng khuếch tán thụ động. Tỉ lệ và mức độ khuếch tán phụ thuộc mức độ gắn protein huyết tương, mức độ ion hóa và mức độ tan trong lipid. Tỉ lệ thuốc tê tại chỗ trong máu thai/máu mẹ liên quan đến mức độ gắn protein huyết tương vì chỉ có dạng thuốc tự do mới đi qua nhau thai. Các thuốc tan trong lipid, không ion hóa dễ dàng vào máu thai tử tuần hoàn của mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ

Mepivacain chuyển hóa chủ yếu ở gan, thông qua khử N-methyl, hydroxyl hóa nhân thơm và sau đó liên hợp với acid glucuronic. Mepivacain bài tiết trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và lượng nhỏ (khoảng 5 - 10%) thuốc dưới dạng không thay đổi. Tới 5% liều được chuyển hóa thành carbon dioxyd và bài tiết qua phổi. Hơn 50% liều phân bố trong mật dưới dạng các chất chuyển hóa và có thể qua tuần hoàn ruột gan; chỉ một tỷ lệ nhỏ của liều dùng bài tiết trong phân. Một vài chất chuyển hóa cũng được bài tiết qua thận, bao gồm dạng liên hợp glucuronid của các hợp chất hydroxy và 2,6-pipecoloxylidid (hợp chất khử N-methyl). Mặc dù trẻ sơ sinh có khả năng hạn chế trong việc chuyển hóa mepivacain, nhưng chúng vẫn có thể thải trừ thuốc không chuyển hóa. Phần lớn thuốc và các chất chuyển hóa thải trừ trong vòng 30 giờ.

Chỉ định

Mepivacain được chỉ định để gây tê ngoài màng cứng hoặc khoang cùng; gây tê thẩm; gây tê vùng để can thiệp ngoại khoa (trừ khoa sản), gây tê đám rối thần kinh, phong bế dây thần kinh ngoại vi, gây tê thẩm hoặc phong bế thần kinh răng hoặc gây tê vùng (có hoặc không có corbadrin).

Không dùng mepivacain để gây tê tùy sống.

Chống chỉ định

Quá mẫn với mepivacain hoặc những thuốc gây tê loại amid khác. Sản khoa: Gây tê tùy sống (gây tê dưới màng nhện).

Porphyrin huyết.

Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất cần nhưng chưa đặt máy tạo nhịp.

Động kinh chưa kiểm soát (tiêm vào động mạch).

Thận trọng

Không nên dùng thuốc gây tê có chất bảo quản để phong bế ngoài màng cứng, phong bế khoang cùng.

Không nên dùng thuốc gây tê ở mô nhiễm trùng, mô bị viêm và vùng da bị tổn thương.