

Trọng lượng cơ thể (kg)	Liều tối đa khuyến cáo (mg)	Thể tích (ml)
50	220	7,3
60	264	8,8
≥ 70	300	10,0

Trẻ em:

Dung dịch 3% không nên dùng trong gây tê nha khoa cho trẻ em dưới 4 tuổi, cân nặng dưới 20 kg. Liều tối đa khuyến cáo ở trẻ em là 3 mg/kg (0,1 ml/kg).

Bảng sau đây thể hiện liều tối đa khuyến cáo ở trẻ em:

Trọng lượng cơ thể (kg)	Liều tối đa khuyến cáo (mg)	Thể tích (ml)
20	60	2,0
35	105	3,5
45	135	4,5

Tương tác thuốc

Thận trọng khi dùng mepivacain cho bệnh nhân đang dùng các thuốc gây tê tại chỗ khác hoặc các thuốc/các chất có cấu trúc tương tự thuốc gây tê nhóm amid do làm tăng độc tính toàn thân.

Những bệnh nhân dùng các thuốc gây tê tại chỗ, trong đó có mepivacain tăng nguy cơ methemoglobin huyết khi dùng cùng các thuốc sau: các thuốc gây tê tại chỗ khác (như articain, benzocain, bupivacain, lidocain, prilocain, procain, ropivacain, tetracain), các nitrat/nitrit (như nitrogen oxyd, nitroglycerin, nitroprussid, dinitrogen oxyd), các thuốc chống ung thư (như cyclophosphamid, flutamid, hydroxyurê, isofamid, rasburicas, các kháng sinh (như dapson, nitrofuratoin, sulfanamid), thuốc chống sốt rét (như cloroquin, primaquin, quinin), thuốc chống co giật (như phenobarbital, phenytoin, natri valproat), các thuốc khác (như paracetamol, metoclopramid, sulfasalazin).

Không được gây tê ngoài màng cứng ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông. Những bệnh nhân đang dùng aspirin cũng phải được đánh giá thời gian chảy máu trước khi gây tê ngoài màng cứng.

Khi dùng mepivacain đồng thời cùng epinephrin hoặc chất gây co mạch khác không nên dùng cùng các thuốc nhóm ergot (alkaloid nấm cựa gà) do nguy cơ tăng huyết áp nặng, dai dẳng hoặc tai biến mạch máu não.

Các dung dịch mepivacain chứa chất gây co mạch (như epinephrin) cần dùng rất thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc imipramin do có thể gây tăng huyết áp nặng kéo dài. Tránh dùng cùng các thuốc này. Nếu cần dùng thì phải theo dõi sát bệnh nhân.

Bệnh nhân đang điều trị thuốc chống loạn nhịp có thể có tích lũy các ADR sau khi dùng mepivacain do cấu trúc tương tự nhau.

Mepivacain chuyển hóa chủ yếu bởi CYP1A2. Các thuốc ức chế cytochrom (như ciprofloxacin, enoxacin, fluvoxamin) có thể làm chậm chuyển hóa của mepivacain, tăng nguy cơ ADR và góp phần làm nồng độ thuốc trong máu tăng cao hoặc gây độc. Tăng nồng độ các thuốc gây tê nhóm amid đã được báo cáo khi dùng cùng cimetidin, có thể do cimetidin ức chế CYP1A2.

Khi dùng cùng propranolol, thải trừ mepivacain có thể giảm, nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể tăng. Thận trọng khi dùng mepivacain với propranolol.

Tương kỵ

Dung dịch mepivacain hydroclorid có tính bền cao với phản ứng thủy phân trong môi trường acid hoặc kiềm và có thể hấp tiết trùng nhiều lần hoặc bảo quản trong thời gian dài. Tuy vậy, không được hấp lọ đựng thuốc đầu gắn kim dùng cho nha khoa, vì nắp lọ không chịu được nhiệt độ cao khi hấp. Thêm vào đó, thuốc tiêm chứa

corbadrin không ổn định khi hấp. Mepivacain hydroclorid tương kỵ với hydroxyd kiềm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Độc tính toàn thân của mepivacain chủ yếu trên hệ TKTW và tim mạch; xuất hiện khi nồng độ thuốc trong máu tăng hoặc vô ý tiêm vào khoang dưới nhện.

Trên TKTW, các triệu chứng đầu tiên là xây xẩm, co giật, cảm giác ngứa ran quanh miệng, tê bì ở lưỡi, chóng tăng thính, ù tai, rối loạn thị lực. Các triệu chứng nặng hơn như loạn ngôn, rung giật cơ, run và là các triệu chứng báo hiệu co giật toàn thể. Sau đó, bệnh nhân có thể mất ý thức, co giật cơn lớn có thể kéo dài vài giây đến vài phút. Tình trạng thiếu oxy và tăng thân nhiệt nhanh chóng xảy ra sau co giật do tăng hoạt động của cơ, đồng thời ảnh hưởng đến hô hấp và có thể mất chức năng đường thở. Ở những trường hợp ngộ độc nặng có thể ngừng thở. Các tình trạng khác có thể gặp gồm nhiễm toan acid, tăng kali huyết. Khả năng hồi phục phụ thuộc và sự tái phân bố thuốc gây tê tại chỗ từ TKTW và khả năng chuyển hóa, thải trừ thuốc. Bệnh nhân có thể hồi phục nhanh trừ khi dùng một lượng lớn thuốc gây tê.

Trên tim mạch, các triệu chứng xuất hiện ở những bệnh nhân nặng. Ở bệnh nhân an thần mạnh hoặc gây mê toàn thể, có thể không có các dấu hiệu trên TKTW trước đó. Tình trạng hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn nhịp tim, thậm chí ngừng tim có thể xảy ra.

Điều trị: Khi xuất hiện các dấu hiệu ngộ độc cấp tính, ngừng ngay thuốc gây tê tại chỗ. Khi có những dấu hiệu đầu tiên ngộ độc, cần đảm bảo oxygen cho bệnh nhân. Bước đầu tiên trong xử trí độc tính toàn thân, cũng như tình trạng kém thông khí hoặc ngừng thở cần chú ý ngay lập tức thiết lập và duy trì đường thở cho bệnh nhân, thông khí hỗ trợ hoặc thông khí kiểm soát có hiệu quả với 100% oxygen bằng hệ thống cho phép thở áp lực dương qua mask. Điều này có thể giúp chống co giật nếu bệnh nhân chưa xảy ra co giật. Khi cần thiết dùng thuốc để kiểm soát co giật cho bệnh nhân. Liều tiêm tĩnh mạch 50 - 100 mg succinylcholin có thể giúp giảm co giật mà không ức chế TKTW, tim mạch. Có thể tiêm tĩnh mạch liều 5 - 10 mg diazepam hoặc 50 - 100 mg thiopental nhưng cần lưu ý rằng các thuốc chống co giật có thể ức chế TKTW, ức chế chức năng hô hấp và tim mạch.

Nếu tình trạng ức chế tuần hoàn xảy ra (hạ huyết áp, nhịp tim chậm), điều trị cho bệnh nhân bằng truyền dịch qua đường tĩnh mạch, dùng thuốc vận mạch, thuốc tăng co bóp cơ tim. Có thể truyền nhũ tương lipid cho bệnh nhân. Nếu bệnh nhân bị ngừng tim, ngay lập tức hồi sức tim phổi.

Cập nhật lần cuối: 2020.

MERCAPTOPURIN

Tên chung quốc tế: Mercaptopurine.

Mã ATC: L01BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư và ức chế miễn dịch, thuốc chống chuyển hóa purin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Dược lực học

Mercaptopurin là một trong những chất tương tự purin. Mercaptopurin sau khi chuyển hóa nội tế bào tạo thành ribonucleotid có tác dụng đối kháng purin làm ngăn cản sinh tổng hợp acid nucleic. Tuy không phải là thuốc hàng đầu, nhưng thuốc được dùng chủ yếu trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho để điều trị duy trì sau khi đã làm bệnh thuyên giảm bằng hóa trị liệu kết hợp với vincristin, prednisolon và L-asparaginase, trong

bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và trong bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng với busulfan. Mercaptopurin cạnh tranh với hypoxanthin và guanin về enzym hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase (HGPRTase) và bản thân thuốc được chuyển hóa trong tế bào thành một ribonucleotid, có chức năng đối kháng purin. Cuối cùng, tổng hợp RNA và DNA bị ức chế.

Khi dùng mercaptopurin đơn độc để làm thuyên giảm bệnh thì bệnh sẽ thuyên giảm hoàn toàn ở khoảng 25% trẻ em và 10% người lớn bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, ở khoảng 10% trẻ em và người lớn bị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Mercaptopurin cũng là một thuốc ức chế miễn dịch mạnh, ức chế mạnh đáp ứng miễn dịch ban đầu, ức chế chọn lọc miễn dịch tế bào. Hiện nay, mercaptopurin và dẫn chất, azathioprin, là những thuốc quan trọng nhất và có hiệu lực lâm sàng nhất trong nhóm thuốc tương tự purin.

Cũng như những thuốc chống chuyển hóa ức chế khối u khác, kháng thuốc mắc phải là một trở ngại lớn cho việc sử dụng có hiệu quả những thuốc tương tự purin. Tế bào kháng thuốc thường biểu lộ kháng chéo với các thuốc tương tự như với mercaptopurin, thioguanin và 8-azaguanin. Cơ chế kháng thuốc *in vitro* thường gặp nhất là suy giảm hoặc thiếu hoàn toàn enzym HGPRTase trong tế bào ung thư. Ngoài ra, kháng thuốc có thể do giảm ái lực của enzym đối với những cơ chất của nó.

Để ức chế miễn dịch, mercaptopurin đã được thay thế bằng dẫn chất imidazolyl là azathioprin.

Dược động học

Hấp thu: Mercaptopurin hấp thu qua đường tiêu hóa không đều và không hoàn toàn. Khoảng 50% liều được hấp thu. Sinh khả dụng tuyệt đối của mercaptopurin uống có vẻ thấp hơn và rất thay đổi. Tuy vậy, những yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu mercaptopurin còn chưa được biết. Trong một nghiên cứu trên người bệnh bị bệnh bạch cầu lympho cấp đã uống và tiêm tĩnh mạch mercaptopurin 75 mg/m², sinh khả dụng tuyệt đối của mercaptopurin uống trung bình là 16% (trong phạm vi 5 - 37%); có ý kiến là thuốc đã bị chuyển hóa trong niêm mạc dạ dày - ruột khi hấp thu và/hoặc bị chuyển hóa bước đầu ở gan. Sau khi uống một liều duy nhất, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được trong vòng 2 giờ và không phát hiện thấy thuốc trong huyết thanh sau 8 giờ. Vì những chất đối kháng purin tham gia nhanh vào các quá trình đồng hóa và dị hóa của purin nên việc đo nồng độ trong máu thực ra là tương ứng với nhiều hợp chất nên nhận định về các nồng độ trong máu là khó khăn.

Phân bố: Mercaptopurin và các chất chuyển hóa của thuốc được phân bố trong toàn bộ lượng nước của cơ thể. Thể tích phân bố của mercaptopurin thường vượt quá lượng nước toàn bộ trong cơ thể. Mặc dù thuốc đi qua hàng rào máu - não, nồng độ trong dịch não tủy không đủ để điều trị bệnh bạch cầu màng não.

Chuyển hóa, thải trừ: Sau khi tiêm tĩnh mạch mercaptopurin, nửa đời thải trừ của thuốc là 21 phút ở trẻ em và 47 phút ở người lớn, mercaptopurin bị oxy hóa mạnh và nhanh trong gan thành acid 6-thiouric bởi enzym xanthin oxydase. Một con đường chuyển hóa khác của mercaptopurin (MP) là thiol methyl hóa tạo thành methyl-6-MP bởi enzym thiopurin S-methyltransferase (TPMT). Hoạt tính của TPMT của các cá thể rất khác nhau do mang các kiểu đa hình gen TPMT khác nhau nên cần điều chỉnh liều. Cũng có thể có sự khử thiol, với phần lớn lưu huỳnh được bài tiết dưới dạng sulfat vô cơ.

Mercaptopurin được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không biến đổi và các chất chuyển hóa. Khoảng một nửa liều uống vào được thải ra trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Mercaptopurin được dùng chủ yếu như một thành phần của nhiều phác đồ hóa trị liệu kết hợp để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Hóa trị liệu kết hợp với những thuốc chống ung thư khác thường làm bệnh thuyên giảm trong thời gian dài hơn là dùng một thuốc đơn độc. Hóa trị liệu kết hợp với vincristin, prednison và L-asparaginase có tác dụng nhất trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở bệnh nhi; có báo cáo là đã thuyên giảm hoàn toàn ở khoảng 90% bệnh nhi được điều trị. Người ta đã dùng mercaptopurin phối hợp với các corticosteroid để gây thuyên giảm bệnh, nhưng hiện nay mercaptopurin thường được dùng cách quãng kết hợp với những thuốc chống ung thư khác (ví dụ methotrexat) để điều trị duy trì, sau khi đã gây thuyên giảm bệnh bằng kết hợp thuốc như vincristin sulfat, prednison và L-asparaginase. Mặc dù những người bệnh sống sót thời gian dài có thể bị tái phát, một số đáng kể trẻ em mắc bạch cầu cấp dòng lympho đã thuyên giảm hoàn toàn bệnh lâu dài sau hóa trị liệu kết hợp như vậy.

Mercaptopurin cũng được dùng đơn độc hoặc kết hợp với những thuốc chống ung thư khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy; tuy vậy, các phác đồ dùng những thuốc khác thấy có hiệu quả hơn. Mercaptopurin không có tác dụng dự phòng hoặc điều trị bệnh bạch cầu màng não do nồng độ thuốc thấp trong dịch não tủy; ngoài ra, bệnh bạch cầu màng não lại có thể phát triển trong khi dùng mercaptopurin.

Mercaptopurin không có tác dụng điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho. Mercaptopurin không có tác dụng điều trị bệnh Hodgkin và những u lympho có liên quan hoặc những u đặc.

Mercaptopurin được dùng kết hợp với thuốc khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Mercaptopurin dùng để điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, mặc dù không hiệu quả bằng busulfan, mercaptopurin có thể làm thuyên giảm bệnh tạm thời ở 30 - 50% người bệnh. Mercaptopurin là thuốc thay thế được chọn đối với những người bệnh đã trở nên kháng với busulfan và có thể có tác dụng trong 5 - 10% người bệnh đang ở giai đoạn cơn cấp nguyên bào của bệnh khi busulfan không còn hiệu quả.

U lympho không phải Hodgkin: Dùng kết hợp với thuốc khác trong điều trị duy trì.

Viêm ruột: Tuy azathioprin thường được ưa dùng hơn nhưng có báo cáo cho thấy mercaptopurin có tác dụng đối với bệnh Crohn (thể vừa hoặc nặng) để duy trì kết quả điều trị ở bệnh nhân phụ thuộc corticosteroid và cải thiện tình trạng ở bệnh nhân bị bệnh Crohn có lỗ dò. Ngoài ra, mercaptopurin còn được dùng để điều trị viêm loét ruột.

Chống chỉ định

Không được dùng mercaptopurin trừ khi đã chẩn đoán chắc chắn là người bệnh bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho hoặc bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng busulfan. Người thầy thuốc chịu trách nhiệm phải biết đánh giá đáp ứng đối với hóa trị liệu.

Mẫn cảm đối với mercaptopurin.

Người bệnh trước đây đã kháng mercaptopurin hoặc thioguanin.

Bệnh gan nặng, suy tủy xương nặng.

Thận trọng

Mercaptopurin là thuốc có độc tính cao với chỉ số điều trị thấp và đáp ứng điều trị bao giờ cũng kèm một dấu hiệu độc tính nào đó. Phải dùng thuốc dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị với những thuốc gây độc tế bào.

Người bệnh dùng thuốc ức chế tủy xương có tảo suất nhiễm khuẩn tăng và có khả năng biến chứng chảy máu. Vì những biến chứng này có thể gây tử vong, cần hướng dẫn người bệnh báo cho thầy

thuốc nếu có sốt, viêm họng hoặc chảy máu bất thường hoặc vết thâm tím. Phải theo dõi cẩn thận tình trạng huyết học của người bệnh và thực hiện những xét nghiệm huyết học (hemoglobin hoặc hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ít nhất một lần mỗi tuần trong khi điều trị với mercaptopurin. Vì thuốc có thể tác động chậm về huyết học và số lượng huyết cầu trong máu ngoại biên có thể giảm xuống trong nhiều ngày sau khi ngừng điều trị, nên phải tạm ngừng điều trị khi có dấu hiệu đầu tiên giảm bạch cầu nhiều hoặc nhanh hoặc suy giảm tủy xương khác thường. Nếu số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu vẫn không đổi trong 2 - 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục điều trị với mercaptopurin.

Nếu không biết chắc chắn tình trạng tủy xương, làm tủy dò (hút và/hoặc sinh thiết) có thể giúp phân biệt giữa tiến triển của bệnh bạch cầu, kháng thuốc và giảm sản tủy xương do mercaptopurin. Trong điều trị bệnh bạch cầu cấp, có thể dùng mercaptopurin khi có giảm tiểu cầu và chảy máu; trong một số trường hợp, chảy máu đã ngừng và số lượng tiểu cầu tăng trong khi điều trị với mercaptopurin. Quyết định tăng hay giảm liều lượng hoặc tiếp tục hay ngừng điều trị với mercaptopurin phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh đang được điều trị, tình trạng huyết học của người bệnh, tác dụng nhanh hay chậm về mặt huyết học và những biện pháp hỗ trợ sẵn có.

Điều trị suy tủy nặng có thể gồm liệu pháp hỗ trợ, kháng sinh chống biến chứng nhiễm khuẩn và truyền những thành phần của máu. Cũng như với những thuốc ức chế tủy xương khác, cần đặc biệt thận trọng khi dùng mercaptopurin cho người bệnh mới dùng thuốc ức chế tủy khác hoặc liệu pháp phóng xạ hoặc người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính và/hoặc tiểu cầu suy giảm.

Phải xác định nồng độ transaminase, phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh mỗi tuần trong khi bắt đầu điều trị bằng mercaptopurin và mỗi tháng sau đó. Nên xét nghiệm thường xuyên hơn cho người bị bệnh gan từ trước hoặc người dùng những thuốc gây độc hại gan khác; phải đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời mercaptopurin và những thuốc gây độc hại gan khác. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy chức năng gan xấu đi và nếu xảy ra vàng da, gan to, chán ăn kèm đau ở vùng hạ sườn phải, hoặc những dấu hiệu khác về viêm gan nhiễm độc hoặc ứ mật, phải ngừng thuốc cho tới khi có thể xác định bệnh căn.

Nếu dùng đồng thời alopurinol và mercaptopurin, phải giảm liều mercaptopurin xuống còn 25 - 33% liều thường dùng. Tuy vậy, nên tránh dùng đồng thời những thuốc này vì liều mercaptopurin rất cần thay đổi khi có mặt alopurinol và nên dùng thioguanin thay cho mercaptopurin.

Người bệnh dùng mercaptopurin có thể biểu lộ giảm miễn cảm tế bào và giảm loại bỏ ghép cùng loại. Gây miễn dịch đối với tác nhân gây nhiễm khuẩn hoặc vắc xin sẽ giảm ở những người bệnh này. Cần phải lưu ý những ảnh hưởng đó về mặt nhiễm khuẩn gian phát và nguy cơ ung thư sau này.

Thuốc có khả năng gây ung thư ở người, nhưng mức độ của nguy cơ này chưa được rõ. Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có suy thận hoặc suy gan và phải dùng thận trọng ở người cao tuổi, vì độc tính của các thuốc ức chế miễn dịch tăng lên ở đối tượng này.

Chú ý giảm liều ở người bị giảm chức năng thận, chức năng gan.

Thời kỳ mang thai

Mercaptopurin có thể gây nguy hại cho thai khi dùng cho người mang thai. Phụ nữ dùng mercaptopurin trong 3 tháng đầu thai kỳ có tỷ lệ sảy thai cao hơn. Chỉ nên dùng mercaptopurin trong thời kỳ mang thai nếu biết chắc chắn là lợi ích sẽ hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai và phải thận trọng đặc biệt khi dùng mercaptopurin trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Nếu mercaptopurin được dùng trong thai kỳ hoặc nếu người bệnh có thai trong khi uống thuốc, phải báo cho người bệnh biết về mối nguy hại có thể xảy ra đối với thai. Báo cho phụ nữ có khả năng mang thai phải áp dụng biện pháp tránh thai hữu hiệu.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết mercaptopurin có vào sữa người hay không. Vì nhiều thuốc bài tiết vào sữa người và vì mercaptopurin có thể gây các ADR nghiêm trọng cho trẻ nhỏ bú mẹ, cần xem xét quyết định nên ngừng cho bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc hại chính và nghiêm trọng nhất của mercaptopurin là suy tủy và độc đối với gan.

Rất thường gặp

Huyết học: suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu. Xuất hiện: 7 - 10 ngày; thấp nhất: 14 - 16 ngày; phục hồi: 21 - 28 ngày. Gan: ứ mật trong gan và hoại tử ở trung tâm tiểu thùy (40%) (biểu hiện là tăng bilirubin huyết, tăng phosphatase kiềm và tăng AST), vàng da, cổ trướng, bệnh về não. Hay xảy ra với liều > 2,5 mg/kg/ngày. Thường xuất hiện trong vòng 2 tháng trị liệu nhưng cũng có thể xuất hiện sau 1 tuần hoặc muộn tới 8 năm.

Thường gặp

TKTW: sốt do thuốc.

Thận: nhiễm độc thận.

Da: tăng sắc tố mô, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: tăng acid uric huyết.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, chán ăn, đau dạ dày và viêm niêm mạc (có thể cần dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa và giảm liều).

Ít gặp

Da: khô, sẫm màu, ban tróc vảy, rụng tóc.

Tiêu hóa: viêm lưỡi, phân hắc ín.

Sinh dục: giảm tinh trùng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều quan trọng là phải ngừng thuốc tạm thời khi có dấu hiệu đầu tiên về giảm số lượng bạch cầu, tiểu cầu hoặc nồng độ hemoglobin nhiều và nhanh khác thường. Nếu sau đó số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu vẫn không đổi trong 2 hoặc 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục điều trị. Với độc tính huyết học nghiêm trọng có thể cần liệu pháp hỗ trợ bằng truyền tiểu cầu khi có chảy máu và kháng sinh kèm truyền bạch cầu hạt nếu có bằng chứng nhiễm khuẩn.

Liều lượng và cách dùng

Mercaptopurin được dùng uống. Uống thuốc 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi ăn. Trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, uống thuốc vào buổi chiều tối có thể làm giảm nguy cơ tái phát.

Điều trị cảm ứng:

Phải xác định liều lượng của mercaptopurin cho từng người bệnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, huyết học và dung nạp thuốc để đạt kết quả điều trị tối ưu với ADR tối thiểu. Khi người bệnh dùng đồng thời alopurinol và mercaptopurin, phải giảm liều mercaptopurin xuống còn 25 - 33% liều thường dùng.

Liều cảm ứng thường dùng của mercaptopurin đối với trẻ em và người lớn là 2,5 mg/kg mỗi ngày. Liều này thường là 50 mg cho trẻ em 5 tuổi và 100 - 200 mg cho người lớn. Hoặc cách khác, bệnh nhi có thể dùng 70 mg/m² mỗi ngày và người lớn 80 - 100 mg/m² mỗi ngày. Liều tổng cộng hàng ngày có thể dùng một lần. Nếu không có cải thiện lâm sàng hoặc bằng chứng rõ ràng về thuyên giảm huyết học và nếu độc tính không phát triển sau thời gian 4 tuần, có thể thận trọng tăng liều lên tới 5 mg/kg mỗi ngày.

Điều trị duy trì:

Sau khi bệnh thuyên giảm, liều duy trì thay đổi tùy từng người bệnh, nhưng liều thường dùng là 1,5 - 2,5 mg/kg mỗi ngày, uống một lần. Nên lưu ý là khi bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đang thuyên giảm, có thể đạt hiệu quả điều trị cao khi phối hợp mercaptopurin với những thuốc khác (nhất là với methotrexat) để duy trì kết quả.

Liều lượng trong suy thận:

Người bệnh suy giảm chức năng thận phải dùng liều mercaptopurin thấp hơn để tránh tăng tích lũy thuốc.

Điều trị viêm loét ruột: Liều thường dùng là 1 - 1,5 mg/kg/ngày.

Tương tác thuốc

Alopurinol: Với liều 300 - 600 mg mỗi ngày, alopurinol ức chế sự oxy hóa của mercaptopurin bởi xanthin oxydase, do đó làm tăng khả năng gây độc của mercaptopurin, đặc biệt gây suy tủy. Nếu dùng alopurinol và mercaptopurin đồng thời, phải giảm liều mercaptopurin xuống 25 - 33% so với liều thường dùng và hiệu chỉnh liều dùng sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh và ADR.

Thuốc gây độc hại gan: Vì có thể tăng nguy cơ gây độc hại gan, cần hết sức thận trọng và theo dõi chặt chẽ chức năng gan ở người bệnh dùng đồng thời mercaptopurin và những thuốc gây độc hại gan khác. Người ta đã thấy một tỷ lệ nhiễm độc gan cao ở người bệnh dùng mercaptopurin và doxorubicin, thuốc này vẫn không được coi là độc hại đối với gan.

5-aminosalicylat (như olsalazin, mesalamin, sulfasalazin) khi phối hợp với mercaptopurin làm tăng độc tính với tủy xương.

Thuốc ức chế tủy xương như trimethoprim, sulfamethoxazol khi phối hợp với mercaptopurin gây ức chế mạnh tủy xương. Cần giảm liều mercaptopurin.

Warfarin: Mercaptopurin ức chế tác dụng chống đông của warfarin. Không dùng đồng thời mercaptopurin với natalizumab, trastuzumab, vắc xin sống.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: chán ăn, buồn nôn, nôn và ỉa chảy, suy tủy, rối loạn chức năng gan và viêm dạ dày - ruột.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu với mercaptopurin. Thẩm tách không loại bỏ được mercaptopurin ra khỏi cơ thể. Ngừng ngay thuốc, có thể gây nôn ngay, điều trị triệu chứng, nếu cần có thể truyền máu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

MEROPENEM

Tên chung quốc tế: Meropenem.

Mã ATC: J01DH02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa meropenem trihydrat tương đương với 500 mg, 1 g meropenem khan.

Dược lực học

Meropenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự các thuốc trong nhóm là imipenem và ertapenem. Khác với imipenem, meropenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase 1 (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn gần của thận, vì vậy không cần dùng cùng với chất ức chế DHP-1 như cilastatin.

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế sự tổng hợp vách tế bào bằng cách thấm qua thành tế bào của hầu hết vi khuẩn Gram

âm và Gram dương, gắn vào các protein liên kết penicillin (PBP) và làm bất hoạt các protein này. Thuốc có ái lực mạnh nhất với PBP 2, 3 và 4 của *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*, PBP 1, 2 và 4 của *Staphylococcus aureus*. Nồng độ diệt khuẩn điển hình gấp một hoặc hai lần nồng độ kìm khuẩn, ngoại lệ với *Listeria monocytogenes*, nồng độ diệt khuẩn chưa được xác định. Meropenem bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicilinase, cephalosporinase và beta-lactamase phổ rộng; nhưng không bền với tác dụng thủy phân của metallo-beta lactamase.

Phổ tác dụng của meropenem tương tự như imipenem bao gồm hầu hết các vi khuẩn Gram âm, Gram dương và một số vi khuẩn kỵ khí. Tuy nhiên tác dụng của meropenem có phần mạnh hơn so với imipenem trên *Enterobacteriaceae* và có phần kém hơn imipenem trên vi khuẩn Gram dương.

Meropenem có tác dụng trên *in vitro* và trên lâm sàng với các vi khuẩn sau đây: Vi khuẩn Gram dương hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Streptococcus pneumoniae* (chúng nhạy cảm penicilin), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase, không bao gồm các chủng kháng oxacilin/methicilin), *Enterococcus faecalis* (không bao gồm chủng kháng vancomycin) và *S. viridans*. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (kể cả chủng tiết beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* và *Pseudomonas aeruginosa*. Các vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* và *Peptostreptococcus*.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa meropenem và các kháng sinh carbapenem khác. Cơ chế kháng thuốc có thể là: giảm tính thấm của màng ngoài vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin); giảm ái lực đối với PBP; tăng vận chuyển tích cực thuốc ra ngoài tế bào vi khuẩn; sản xuất beta-lactamase có thể thủy phân các carbapenem. Không có kháng chéo giữa meropenem và các kháng sinh họ quinolon, aminosid, macrolid và tetracyclin. Tuy nhiên, một số chủng vi khuẩn có thể kháng nhiều hơn một nhóm kháng sinh do cơ chế giảm tính thấm màng tế bào và/hoặc tăng vận chuyển thuốc ra ngoài.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 g và 1 g meropenem trong 5 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương đo được lần lượt là 50 và 112 microgam/ml. Nếu truyền trong 30 phút, nồng độ đỉnh thu được tương ứng là 23 và 49 microgam/ml.

Phân bố: Thuốc phân bố rộng rãi trong các tổ chức của cơ thể, bao gồm cả dịch não tủy và mật, thể tích phân bố người lớn 15 - 20 lít, trẻ em: 0,3 - 0,4 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 2%.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trong huyết thanh của thuốc khoảng 1 giờ, kéo dài hơn ở người suy thận. Độ thanh thải trung bình là 287 ml/phút với liều 250 mg và là 205 ml/phút với liều 2 g. Meropenem thải trừ chủ yếu nhờ bài tiết ở ống thận và lọc qua cầu thận. Khoảng 70% liều dùng được tìm thấy ở dạng không đổi trong nước tiểu trong khoảng 12 giờ. Khoảng 2% liều dùng thải trừ qua phân. Thuốc bị loại trừ bởi thẩm tách máu.

Liên quan dược lực học, dược động học:

Giống như các kháng sinh khác họ beta-lactam, thời gian có nồng độ meropenem trong huyết tương cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là thông số tương quan tốt nhất với hiệu quả. Trong các mô hình tiền lâm sàng, meropenem chứng tỏ có hoạt tính khi thời gian có nồng độ huyết tương cao hơn MIC vào khoảng 40% khoảng cách dùng thuốc. Mục tiêu này không được chứng minh trong lâm sàng.