

viện. Những bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ nhiễm toan lactic cần khuyến cáo nhanh chóng lọc máu để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan và loại bỏ phần metformin tích lũy (metformin hydroclorid có thể thẩm tách được với tốc độ thanh thải 170 ml/phút trong điều kiện huyết động tốt). Lọc máu có thể đảo ngược triệu chứng và giúp hồi phục.

Có thể tránh những ADR về tiêu hóa nếu uống metformin vào bữa ăn và tăng liều dần từng bước.

Không xảy ra hạ glucose huyết trong điều trị đơn độc bằng metformin. Tuy nhiên đã thấy có tai biến hạ glucose huyết khi có kết hợp những yếu tố thuận lợi khác (như sulfonylurê, rượu).

Khi dùng dài ngày có thể có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B₁₂ nhưng ít quan trọng về lâm sàng và hãn hữu mới xảy ra, gây thiếu máu hồng cầu khổng lồ. Điều trị những trường hợp này bằng vitamin B₁₂ có kết quả tốt.

Nhiễm acid lactic hiếm khi xảy ra, nhưng có thể gây tử vong với tỷ lệ cao. Cần lưu ý ngừng điều trị metformin nếu nồng độ lactat huyết tương vượt quá 5 mmol/lít.

Người bệnh suy giảm chức năng thận hoặc gan bất buộc phải ngừng điều trị metformin.

Khi bị nhồi máu cơ tim hoặc nhiễm khuẩn máu, bắt buộc phải ngừng dùng metformin ngay.

Không dùng hoặc hạn chế uống rượu do tăng nguy cơ nhiễm acid lactic.

Nếu người bệnh nhịn đói kéo dài hoặc được điều trị với chế độ ăn có lượng calo rất thấp thì tốt nhất là ngừng dùng metformin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Metformin được dùng theo đường uống, thuốc thường uống cùng bữa ăn để giảm kích ứng đường tiêu hóa. Đối với chế phẩm thông thường, khi liều dùng ≤ 2 g/ngày, chia liều làm 2 lần mỗi ngày. Khi liều dùng hàng ngày vượt quá 2 g, cần chia liều làm 3 lần mỗi ngày. Dạng viên giải phóng kéo dài uống mỗi ngày 1 lần cùng với bữa tối và phải được nuốt nguyên viên, không được bẻ, nhai hoặc nghiền nhỏ, nên uống với 1 cốc nước đầy.

Liều dùng

Đái tháo đường typ 2:

Sau khi bắt đầu điều trị bằng metformin và dò liều, cứ khoảng 2 - 3 tháng một lần xác định lại HbA_{1c} để đánh giá đáp ứng của người bệnh với điều trị. HbA_{1c} là một chỉ số kiểm tra đường huyết dài hạn tốt hơn là chỉ xác định nồng độ đường huyết lúc đói.

Viên nén thông thường hoặc dung dịch uống: Liều điều trị đái tháo đường typ 2 ở người lớn bắt đầu là 500 mg, 1 - 2 lần/ngày hoặc 850 mg, 1 lần/ngày trong bữa ăn. Với trẻ 10 - 16 tuổi, liều khởi đầu là 500 mg, 2 lần/ngày. Người lớn dùng liều 500 mg, 1 - 2 lần/ngày có thể tăng thêm 500 mg cách tuần cho đến khi đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết. Liều tối đa là 2 g/ngày. Hoặc có thể tăng liều lên 850 mg, 2 lần/ngày, sau 2 tuần điều trị khởi đầu.

Người lớn dùng liều khởi đầu 850 mg, 1 lần/ngày có thể tăng thêm 850 mg cách tuần cho đến khi đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết. Liều tối đa là 2 g/ngày. Những bệnh nhân cần tiếp tục tăng liều để kiểm soát đường huyết có thể dùng liều tối đa là 2,55 g/ngày.

Viên giải phóng kéo dài: 500 mg, 1 lần/ngày vào bữa tối. Hiệu quả và độ an toàn của viên giải phóng kéo dài chưa được xác lập ở trẻ dưới 17 tuổi. Người lớn dùng viên giải phóng kéo dài có thể tăng liều thêm 500 mg, cách tuần cho đến khi đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết. Liều tối đa là 2 g/ngày. Nếu vẫn không kiểm soát tốt đường huyết, có thể xem xét liều 1 g, 2 lần/ngày. Nếu tiếp tục không đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết, nên chuyển sang viên nén bình thường và điều chỉnh liều đến 2,55 g/ngày, chia làm nhiều lần.

Chuyển từ những thuốc chống đái tháo đường khác sang: Nói chung không cần có giai đoạn chuyển tiếp trừ khi chuyển từ các sulfonylurê sang. Khi chuyển từ sulfonylurê sang, cần thận trọng trong 2 tuần đầu vì sự tồn lưu sulfonylurê kéo dài trong cơ thể, có thể dẫn đến sự cộng hợp tác dụng của thuốc có thể gây hạ đường huyết.

Điều trị đồng thời metformin và sulfonylurê uống: Nếu người bệnh không đáp ứng với 4 tuần điều trị metformin đơn trị liệu ở liều tối đa, có thể xem xét thêm dần một sulfonylurê uống ngay cả khi trước đó đã có sự thất bại nguyên phát hoặc thứ phát với một sulfonylurê. Tiếp tục uống metformin với liều tối đa. Nếu sau 3 tháng điều trị phối hợp metformin và sulfonylurê mà đáp ứng không thỏa đáng thì nên xem xét chuyển sang dùng insulin có kèm hoặc không kèm metformin (việc phối hợp thuốc nhằm mục tiêu hạ glucose huyết, tham khảo các tài liệu hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt Nam và tổ chức Hiệp hội đái tháo đường quốc tế (IDF).

Phối hợp với insulin: Có thể phối hợp metformin với insulin để đạt kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của metformin là 1 viên 500 mg, 1 lần mỗi ngày, còn liều của insulin được điều chỉnh tùy theo đường huyết. Có thể tăng liều thêm 500 mg, cách tuần cho đến liều tối đa 2,5 g/ngày hoặc đến khi đạt mục tiêu kiểm soát đường huyết.

Tiền đái tháo đường:

Khởi đầu 500 mg/24 giờ, tăng dần liều, tối đa 2 000 mg/24 giờ.

Bệnh nhân suy thận: Xem mục Thận trọng.

Bệnh nhân thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có dùng thuốc cản quang chứa iod: Xem mục Thận trọng.

Tương tác thuốc

Không có tương tác nào cần khuyến cáo tránh sử dụng cùng với metformin.

Tăng tác dụng/độc tính: Nồng độ và độc tính của metformin có thể tăng bởi cephalixin, cimetidin, các thuốc cản quang có iod, acid alpha - lipoic, androgen, bupropion, các chất ức chế carbonic anhydrase, dalfampridin, dolutegravir, glycopyrrolat, các thuốc IMAO, kháng sinh nhóm quinolon, pegvisomant, ranolazin, chất ức chế thu hồi chọn lọc serotonin, salicylat, topiramamat, trimethoprim, vandetanib.

Giảm tác dụng: Nồng độ và tác dụng của metformin có thể giảm bởi corticosteroid (uống, hít, tiêm), các chất tương tự hormon giải phóng LH, somatropin, thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, verapamil.

Tương tác với rượu: Tránh uống rượu (tỷ lệ nhiễm acid lactic có thể tăng; có thể gây hạ đường huyết).

Quá liều và xử trí

Ít có thông tin về độc tính cấp của metformin. Hạ đường huyết được thông báo ở khoảng 10% số ca sau khi uống ngay những lượng vượt quá 50 g metformin hydroclorid; nhiễm acid lactic xảy ra ở khoảng 32% số ca. Vì metformin được đào thải bằng thẩm tách (với độ thanh thải tới 170 ml/phút trong điều kiện thẩm tách máu tốt), vì vậy khuyến cáo thẩm tách máu ngay để giải quyết tình trạng nhiễm acid và đào thải thuốc ứ đọng; với cách chăm sóc này thường hết triệu chứng và hồi phục nhanh.

Cập nhật lần cuối: 2017.

METHADON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Methadone hydrochloride.

Mã ATC: N07BC02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau chủ vận opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Viên nén hòa tan: 40 mg.

Dung dịch tiêm: 10 mg/ml, 50 mg/ml.

Dung dịch uống: 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, dung dịch đậm đặc 10 mg/ml.

Dược lực học

Methadon là dẫn chất tổng hợp của diphenylheptan chủ vận thụ thể μ -opioid, là thuốc giảm đau nhóm opioid, có tác dụng dược lý tương tự morphin. Methadon có tác dụng giảm đau mạnh, được dùng để điều trị những tình trạng đau nặng, đau mạn tính; hoặc để giải độc (cắt cơn nghiện) và xử trí phụ thuộc opioid. Thuốc cũng có thể dùng cho người bệnh bị kích động hoặc đau tăng lên khi dùng morphin. Ở liều giảm đau ngang nhau, methadon có thể gây ra ức chế hô hấp tương tự hoặc hơi cao hơn morphin. Liều đơn methadon có thể có tác dụng an thần và hưng phấn kém hơn morphin, tuy nhiên do tác dụng tích lũy của methadon, tác dụng an thần trở lại khi uống liều nhắc lại. Methadon ít gây táo bón hơn morphin và còn có tác dụng giảm ho. Ở bệnh nhân bị bệnh giai đoạn cuối không khuyến khích dùng vì nguy cơ tích lũy.

Methadon gắn với thụ thể opioid trên hệ TKTW, làm ức chế con đường dẫn truyền cảm giác đau, thay đổi cảm nhận và đáp ứng với đau, gây ức chế TKTW.

Dược động học

Hấp thu: Methadon hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thời gian bắt đầu tác dụng sau khi uống 30 - 60 phút. Sinh khả dụng khi dùng đường uống đạt 80%, tuy nhiên có sự khác biệt giữa các cá thể (khoảng 36 - 100%). Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da liều đơn methadon, thời gian bắt đầu tác dụng sau 10 - 20 phút và thời gian tác dụng giảm đau tương tự morphin, khoảng từ 4 đến 8 giờ. Tác dụng tối đa sau khi tiêm 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và tác dụng giảm đau đầy đủ chỉ đạt được sau 3 - 5 ngày điều trị.

Khi dùng methadon liều nhắc lại, thuốc được dự trữ trong gan và các mô khác, thuốc được giải phóng chậm từ mô dự trữ, do đó có thể kéo dài thời gian tác dụng của methadon, mặc dù nồng độ thuốc trong huyết tương thấp. Tác dụng ức chế hô hấp tối đa của methadon xảy ra chậm hơn và tồn tại lâu hơn so với tác dụng giảm đau tối đa, đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị. Ở những bệnh nhân phụ thuộc methadon, thời gian tác dụng kéo dài hơn. Thời gian tác dụng trong vòng 6 - 8 giờ sau khi uống một liều; thời gian tác dụng có thể tăng tới 22 - 48 giờ sau khi uống nhiều liều. Khi uống quá liều, tác dụng gây trầm cảm có thể kéo dài 36 - 48 giờ.

Phân bố: Methadon có tính thân lipid cao và phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể. Do tính thân lipid, methadon có thể tồn tại lâu trong gan và các mô khác. Thuốc được giải phóng từ các mô này có thể kéo dài tác dụng mặc dù sự hiện diện của thuốc trong huyết tương thấp. Tỷ lệ methadon gắn với protein huyết tương cao (85 - 90%), chủ yếu là gắn với α_1 -acid glycoprotein huyết tương. Methadon qua được nhau thai và phân bố vào trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: Methadon được chuyển hóa qua gan và ruột, chủ yếu bởi CYP3A4 nhưng cũng có các isoenzym khác tham gia như CYP2B6, CYP1A2, CYP2D6. Thuốc chuyển hóa thành chất chuyển hóa không hoạt tính là 2-ethyliden-1,5 dimethyl-3, 3-diphenylpyroliden (EDDP) và các chất chuyển hóa khác có rất ít hoặc không có tác dụng dược lý.

Thải trừ: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn, nửa đời thải trừ của methadon khoảng 8 - 59 giờ. Trong lâm sàng, nửa đời thải trừ của methadon thay đổi rất lớn, khoảng 9 - 87 giờ ở bệnh nhân sau mổ, khoảng 8,5 - 75 giờ đối với những bệnh nhân phụ thuộc opiat, có

thể lên tới 120 giờ ở những bệnh nhân ngoại trú sử dụng methadon điều trị tình trạng đau mạn tính.

Methadon và các chất chuyển hóa được bài tiết ở nhiều mức độ khác nhau trong nước tiểu và trong phân. Methadon được bài tiết qua lọc ở cầu thận và tái hấp thu ở ống thận. Tái hấp thu methadon giảm đi khi pH nước tiểu giảm. Methadon và chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu phụ thuộc liều nếu liều vượt quá 55 mg/ngày. Các chất chuyển hóa của methadon còn được bài tiết vào trong phân qua đường mật.

Chỉ định

Điều trị đau mức độ vừa và nặng không đáp ứng với các thuốc giảm đau không thuộc dạng opioid.

Giải độc và điều trị duy trì tình trạng phụ thuộc opioid.

Chống chỉ định

Quá mẫn với methadon.

Ức chế hô hấp nặng (ở những nơi không có phương tiện cấp cứu và hỗ trợ thông khí).

Hen phế quản nặng cấp tính.

Đã biết hoặc nghi ngờ tắc ruột.

Trẻ em.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng methadon vì có thể dẫn tới tử vong hoặc đe dọa tính mạng khi dùng methadon quá liều không do cố ý, tương tác thuốc, độc tính với tim do methadon (QT kéo dài, xoắn đỉnh). Cần theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn đầu điều trị (kể cả những trường hợp chuyển từ điều trị các opioid khác sang dùng methadon) và giai đoạn dò liều. Có hiện tượng dung nạp thuốc chéo không đầy đủ giữa methadon và các thuốc dạng opioid khác, đã có tử vong khi chuyển dùng liều cao kéo dài các thuốc dạng opioid khác sang methadon.

Cần lựa chọn liều methadon ban đầu và dò liều có hiệu quả giảm đau thật cẩn thận đối với mọi người bệnh. Hướng dẫn người bệnh dùng thuốc theo đơn, không tự dùng thuốc liều cao hơn liều trong đơn nếu không có ý kiến của thầy thuốc.

Những trường hợp dùng liều cao (trên 200 mg/ngày ở người lớn) hoặc những người bệnh có nguy cơ QT kéo dài (suy tim phi đại, giảm kali huyết, hạ magesi huyết, sử dụng lợi tiểu phối hợp), sử dụng phối hợp các thuốc được biết có thể làm QT kéo dài, ... cần phải theo dõi khoảng QT trong quá trình điều trị.

Nguy cơ ức chế hô hấp xảy ra với những người bệnh có bệnh hô hấp, hoặc đang có tình trạng ức chế hô hấp, tác dụng ức chế hô hấp kéo dài hơn tác dụng giảm đau.

Sử dụng thận trọng ở người bệnh chấn thương sọ não, tăng áp lực trong sọ, hoặc các tổn thương trong sọ khác.

Sử dụng thận trọng ở người bệnh giảm thể tích dịch hoặc choáng tuần hoàn do nguy cơ giảm huyết áp trầm trọng có thể xảy ra khi sử dụng methadon.

Nếu ngừng thuốc đột ngột ở người bệnh điều trị dài hạn, có thể xuất hiện hội chứng cai thuốc hoặc co giật, vì vậy cần giảm liều từ từ.

Dung dịch uống dạng cô đặc có chứa propylen glycol hoặc natri benzoat; benzyl alcohol chuyển hóa thành acid benzoic. Nếu dùng nhiều dạng dung dịch cô đặc có thể có một lượng lớn benzyl alcohol trong máu sẽ gây ra hội chứng thở ngáp ở trẻ mới sinh. Hội chứng này bao gồm: toan chuyển hóa, thở gấp, rối loạn chức năng hệ TKTW (co giật, chảy máu trong sọ), hạ huyết áp, trụy tim mạch. Vì vậy tránh sử dụng các sản phẩm methadon có chứa natri benzoat ở trẻ mới sinh.

Do methadon tích lũy nên liều và tần suất liều cần giảm đi nếu dùng liều nhắc lại.

Sử dụng thận trọng ở những người có bệnh gan, thận, phổi, hoặc bệnh tim mạch.

Sử dụng thận trọng và giảm liều ở những người suy kiệt hoặc suy gan, suy thận, suy giáp nặng, bệnh Addison, tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc phì đại tuyến tiền liệt.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có thông tin về methadon có gây hại cho thai nhi khi người mẹ mang thai dùng methadon. Thử nghiệm trên động vật cho thấy methadon có thể gây quái thai. Do đó chỉ sử dụng methadon cho phụ nữ mang thai khi đã có cân nhắc đầy đủ lợi ích và nguy cơ. Không khuyến cáo sử dụng methadon để làm giảm đau trong lúc sinh, do tác dụng của methadon kéo dài có thể gây ra ức chế hô hấp ở trẻ mới sinh.

Các dữ liệu dược động học của methadon ở phụ nữ mang thai còn rất hạn chế, những kết quả nghiên cứu trên số lượng nhỏ phụ nữ mang thai cho thấy thanh thải methadon tăng lên, nồng độ đáy trong huyết tương thấp hơn và nửa đời thải trừ giảm đi ở thai kỳ thứ 2 và thứ 3. Nếu sử dụng methadon trong thời kỳ mang thai, đặc biệt trong thai kỳ thứ 3 cần hiệu chỉnh liều (tăng liều hoặc giảm khoảng cách giữa các liều).

Không khuyến cáo áp dụng điều trị giải độc ngắn hạn và dài hạn bằng methadon trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, nếu có tiền sử phụ thuộc opiat và xác định được nguy cơ tái phát tình trạng này trong thời kỳ mang thai, những phụ nữ mang thai có thể điều trị methadon duy trì. Trong trường hợp này, phải thông báo cho phụ nữ mang thai về những nguy cơ có thể gặp phải đối với người mẹ và thai nhi. Nhiều phụ nữ mang thai chọn chế độ cai thuốc, nhưng cần tránh cai thuốc trong 3 tháng đầu mang thai vì tăng nguy cơ sảy thai tự phát. Giảm liều methadon dần trong thai kỳ thứ 2, ví dụ như giảm 2 - 3 mg cách nhau 3 - 5 ngày. Nếu xảy ra dùng opiat không hợp pháp phải dùng lại liều duy trì tối ưu và cân nhắc ngừng chế độ cai. Không khuyến cáo ngừng hoặc giảm liều methadon thêm trong thai kỳ thứ 3 vì có nguy cơ suy thai, thai chết lưu hoặc tử vong sơ sinh.

Cần tránh giảm liều hoặc ngừng thuốc đột ngột khi mang thai vì có thể gây tử vong thai nhi. Liều pháp thay thế opiat được khuyến cáo dùng khi mang thai vì có nguy cơ với thai nhi thấp hơn.

Trẻ sơ sinh ở người mẹ dùng methadon liều cao thay thế opiat phải được giám sát suy hô hấp và các dấu hiệu cai thuốc. Các dấu hiệu cai thuốc ở trẻ sơ sinh thường xuất hiện 24 - 72 giờ sau khi sinh, nhưng cũng có thể xuất hiện muộn tới 14 ngày sau sinh. Do đó phải giám sát trẻ sơ sinh trong vòng vài tuần. Các triệu chứng gồm có: khóc thét, thờnh, đói nhưng bú không hiệu quả, tăng trương lực cơ và co giật (tuy hiếm nhưng trầm trọng).

Thời kỳ cho con bú

Methadon qua được sữa mẹ, do đó không cho trẻ bú sữa mẹ nếu người mẹ đang điều trị bằng methadon. Những phụ nữ đang điều trị duy trì bằng methadon liều cao đồng thời đang cho con bú cần hướng dẫn việc ngừng cho bú mẹ từng bước, nhằm phòng tránh việc xuất hiện hội chứng cai thuốc ở trẻ mới sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ các ADR chưa rõ, những ADR thường gặp khi sử dụng methadon như sau:

Hội chứng cai methadon: Tương tự nhưng kéo dài hơn morphin và diamorfin. Hội chứng cai xuất hiện chậm và sớm nhất khoảng 3 - 4 ngày sau liều cuối cùng.

Tim mạch: Kéo dài khoảng QT, hiếm gặp hơn có thể gây xoắn đỉnh; nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, ngừng tim, bệnh cơ tim, thay đổi điện tâm đồ, phù, xanh tím, nóng bừng, suy tim, hạ huyết áp, hồi hộp đánh trống ngực, giãn mạch ngoại vi, viêm tĩnh mạch, hạ huyết áp tư thế, choáng, ngất, sóng T đảo ngược, rung nhĩ, nhịp nhanh thất.

TKTW: kích động, lú lẫn, mất định hướng, chóng mặt, ngủ gà, cảm giác khó chịu, hưng cảm, ảo giác, nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ, co giật.

Da: mày đay, ban đỏ, ngứa, ban xuất huyết.

Nội tiết và chuyển hóa: tiểu ít, mất kinh, giảm kali huyết, giảm magesi huyết, giảm khả năng tinh dục, hội chứng suy tuyến thượng thận.

Tiêu hóa: đau bụng, chán ăn, co thắt đường mật, táo bón, buồn nôn, nôn, nóng rát dạ dày, viêm lưỡi, tăng cân, khô miệng.

Tiết niệu: liệt dương, bí tiểu tiện.

Huyết học: giảm tiểu cầu có hồi phục.

Thần kinh - cơ: yếu cơ.

Mắt: co đồng tử, rối loạn thị giác.

Hô hấp: ức chế hô hấp, ngừng thở, phù phổi.

Biểu hiện khác: tử vong, vã mồ hôi, lệ thuộc về thể chất và tinh thần.

Dùng nạp và lệ thuộc methadon xảy ra với những trường hợp dùng các liều nhắc lại. Khi dùng methadon kéo dài, các ADR có thể giảm trong vòng vài tuần, tuy nhiên táo bón và vã mồ hôi vẫn dai dẳng. Dùng nạp với tác dụng giảm đau có thể xuất hiện chậm hoặc nhanh, nhưng dùng nạp với trạng thái khoái cảm xuất hiện nhanh, trong khi dùng nạp với táo bón, gây ngủ và ức chế hô hấp xuất hiện chậm hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khoảng QT 450 - 499 miligiây: Theo dõi khoảng QT thường xuyên hơn.

Khoảng QT \geq 500 miligiây: Cần xem xét ngừng hoặc giảm liều methadon hoặc loại bỏ yếu tố thúc đẩy nguy cơ khoảng QT kéo dài (ví dụ dùng thuốc giảm kali huyết) hoặc sử dụng thuốc thay thế (ví dụ buprenorphin).

Tránh lái xe hoặc điều khiển máy móc, đặc biệt trong giai đoạn đầu dùng thuốc vì tác dụng gây buồn ngủ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Methadon hydroclorid có thể uống dưới dạng viên nén, dung dịch, dung dịch đậm đặc hoặc viên nén hòa tan. Thuốc có thể dùng dạng tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Dung dịch đậm đặc 10 mg/ml uống phải pha loãng tới ít nhất 30 ml với nước trước khi dùng.

Liều uống giải độc và duy trì có thể uống cùng với nước hoa quả. Viên nén hòa tan trước khi uống không được ngậm hoặc nuốt cả viên mà phải hòa tan vào chất lỏng, để cho tan hết mới uống. Có thể khuấy lên nếu thấy còn cặn chưa tan hết.

Liều methadon phụ thuộc từng người bệnh, phải được cá thể hóa cẩn thận, liều nhắc lại có thể tích lũy thuốc, dùng thuốc trong thời gian dài có thể gây ADR; ngoài ra sự hấp thu, chuyển hóa thuốc và khả năng làm giảm đau thay đổi lớn giữa các cá thể. Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận trong thời gian đầu dùng thuốc, khi hiệu chỉnh liều và khi chuyển từ thuốc opiat này sang thuốc khác.

Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và tác dụng giảm đau đầy đủ chỉ đạt được khi hoàn thành 3 - 5 ngày điều trị.

Liều dùng

Cần cân nhắc các yếu tố quan trọng của methadon khác với các thuốc giảm đau opioid khác như sau: Có sự khác nhau nhiều giữa các bệnh nhân về hấp thu, chuyển hóa và hiệu lực giảm đau của methadon. Khoảng thời gian có hiệu quả giảm đau của methadon là 4 - 8 giờ nhưng nửa đời thải trừ là 8 - 59 giờ. Khi dùng nhiều liều lặp lại, hiệu quả của methadon tăng do tăng tích lũy trong tuần hoàn. Nồng độ ổn định trong huyết tương và tác dụng giảm đau đầy đủ chỉ đạt được trong ít nhất 3 - 5 ngày, có người cần thời gian dài hơn.

Người lớn

Điều trị giảm đau: An toàn nhất là dùng liều thấp và tăng dần. Để giảm đau, phải cho methadon liều thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu xảy ra phụ thuộc thuốc. Liều thấp được chỉ định cho người bệnh có nhiều nguy cơ như quá trẻ, quá già, suy nhược hoặc đang dùng thuốc ức chế TKTW.

Liều tiêm cho người chưa dùng opiat: 2,5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch, 8 - 12 giờ/lần, có thể tăng liều dần nếu cần để đạt hiệu quả giảm đau thỏa đáng, tăng liều chậm tránh quá liều.

Liều uống cho người chưa dùng opiat: Khởi đầu điều trị với 2,5 mg, cách nhau 8 - 12 giờ/lần, tùy theo đáp ứng của người bệnh, điều chỉnh tăng liều chậm, khoảng cách giữa các liều có thể dao động 4 - 12 giờ vì thời gian có tác dụng giảm đau tương đối ngắn trong những ngày đầu điều trị nhưng sẽ tăng mạnh khi tiếp tục điều trị. Cần hết sức thận trọng để tránh quá liều. Giảm liều methadon và/hoặc tăng khoảng cách giữa các liều sau vài ngày điều trị đầu dựa trên đánh giá về hiệu quả giảm đau, an thần và các ADR khác.

Liều methadon uống chuyển sang methadon tiêm: Liều dạng tiêm/uống theo tỷ lệ 1/2 (ví dụ như 5 mg methadon dạng tiêm tương đương với 10 mg methadon uống).

Người bệnh đã dùng thuốc dạng opioid:

Khi chuyển sang dùng methadon ở người đang dùng một opiat khác kéo dài, cần chú ý dung nạp chéo giữa methadon và các opiat khác không hoàn toàn để tránh quá liều.

Cần ngừng tất cả các opioid đường uống khác khi bắt đầu điều trị bằng methadon đường uống.

Nếu chuyển điều trị lâu dài cho người bệnh bằng một opiat uống hoặc tiêm khác sang methadon tiêm, liều phải được cân nhắc cẩn thận vì dung nạp chéo giữa methadon và opiat khác không hoàn toàn, tỷ lệ chuyển đổi không rõ ràng và có sự khác nhau giữa từng người. Các phương pháp chuyển đổi liều sang methadon tiêm tĩnh mạch do nhà sản xuất khuyến cáo dựa vào liều so sánh với morphin. Không có mối tương quan tuyến tính khi chuyển đổi liều từ morphin uống sang methadon. Việc chuyển từ morphin uống sang methadon là một quá trình, không phải chỉ là một công thức. Thông thường, bắt đầu liều methadon không vượt quá 30 - 40 mg/ngày, ngay cả những người bệnh đang sử dụng các thuốc dạng opioid khác. Có một vài cách tính để chuyển từ morphin sang methadon, cách tính được khuyến cáo như trong Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1: Chuyển từ morphin uống sang methadon tiêm tĩnh mạch và methadon uống

| Liều morphin uống/ngày | Liều methadon tiêm tĩnh mạch/ngày (% tổng liều morphin/ngày) | Liều methadon uống/ngày (% tổng liều morphin/ngày) |
|------------------------|--|--|
| < 100 mg/ngày | 10 - 15% | 20 - 30% |
| 100 - 300 mg/ngày | 5 - 10% | 10 - 20% |
| 300 - 600 mg/ngày | 4 - 6% | 8 - 12% |
| 600 - 1 000 mg/ngày | 3 - 5% | 5 - 10% |
| > 1 000 mg/ngày | < 3% | < 5% |
| | Tổng liều methadon ước tính theo ngày cần chia ra theo số lần đưa liều | |

Bảng 2: Chuyển từ morphin tiêm sang methadon tiêm tĩnh mạch

| Liều morphin tiêm/ngày | Liều methadon tiêm tĩnh mạch/ngày (% tổng liều morphin/ngày) |
|------------------------|--|
| 10 - 30 mg | 40 - 66% |
| 30 - 50 mg | 27 - 66% |
| 50 - 100 mg | 22 - 50% |
| 100 - 200 mg | 15 - 34% |
| 200 - 500 mg | 10 - 20% |

Điều trị cai nghiện opiat:

Bắt đầu điều trị giải độc khi có các triệu chứng rõ ràng của thiếu opiat, liều ban đầu tùy thuộc dung nạp của người bệnh. Khi điều trị cai nghiện opiat nên dùng methadon dạng uống để giảm nguy cơ lạm dụng tiêm methadon. Chỉ những người bệnh điều trị nội trú vì bệnh tật hoặc cần phẫu thuật mới nên sử dụng dạng tiêm khi cần.

Viên: Liều ban đầu tùy thuộc dung nạp opiat của người bệnh, thông thường dùng liều đơn 20 - 30 mg methadon (không vượt quá 30 mg và dùng sau liều opiat khác cuối cùng ít nhất 10 giờ) thường đủ để khống chế các triệu chứng cai; liều ban đầu thấp hơn có thể áp dụng với những người bệnh dung nạp kém hơn. Nếu hội chứng cai chưa được kiểm soát hoặc các triệu chứng cai xuất hiện trở lại sau 2 - 4 giờ, bổ sung thêm 5 - 10 mg methadon, tổng liều trong ngày đầu tiên không quá 40 mg, trừ khi trong hồ sơ người bệnh đã được thầy thuốc ghi rõ rằng liều 40 mg không kiểm soát được triệu chứng cai. Điều chỉnh liều từ từ tới 40 - 60 mg, trong 1 - 2 tuần, tùy theo đáp ứng lâm sàng để khống chế triệu chứng cai hoặc quá liều có thể xảy ra. Khi người bệnh đã ổn định (không còn triệu chứng cai thuốc) trong 2 - 3 ngày, có thể giảm dần liều methadon hàng ngày hoặc dùng cách 2 ngày/lần. Điều chỉnh liều dần dần để giữ các triệu chứng cai thuốc ở mức độ chịu đựng được. Những người bệnh nằm viện có thể giảm liều hàng ngày 20%, người bệnh ngoại trú có thể phải giảm liều từ từ hơn.

Dung dịch uống: Khởi đầu 10 - 20 mg. Tăng liều thận trọng mỗi 10 - 20 mg hàng ngày cho đến khi không còn dấu hiệu của ngừng thuốc hoặc không xảy ra độc tính. Liều duy trì thông thường là 40 - 60 mg/ngày. Có thể giảm dần liều khi phù hợp đến khi có thể ngừng hẳn thuốc.

Điều trị giải độc ngắn hạn: Có thể cho methadon hàng ngày và giám sát chặt chẽ để giảm liều trong thời gian không quá 30 ngày. Điều trị giải độc dài hạn dùng methadon trong phác đồ để đạt trạng thái không còn thuốc trong vòng 180 ngày hoặc ít hơn.

Khởi đầu: Chính liều methadon đến khoảng 40 mg/ngày, chia thành nhiều lần để đạt được trạng thái ổn định, có thể dùng tiếp liều 40 mg/ngày, trong 2 - 3 ngày đầu.

Duy trì: Chính tới liều có thể ngăn chặn/giảm tác dụng hưng cảm do tự uống thuốc dạng opioid khác, giảm thêm thuốc, hội chứng cai được ngăn chặn tới 24 giờ. Thông thường tăng 10 mg mỗi tuần, thường là 60 - 100 mg/ngày, uống 1 lần/ngày, có thể cần dùng liều cao hơn. Điều chỉnh liều dựa vào đánh giá theo dõi lâm sàng hàng ngày.

Ngừng điều trị: Cần được cá thể hóa. Giảm liều dần hàng ngày, mức liều giảm cho mỗi tuần khoảng 5 - 10%, giữ ở mức hội chứng cai có thể chịu đựng được, các bệnh nhân nội trú có thể chịu đựng được giảm 20% liều/ngày, bệnh nhân ngoại trú cần giảm liều chậm hơn. Trong thời gian giảm liều nếu có triệu chứng nghiện lại phải trở lại liều trước.

Người bệnh phải tự nguyện cai nghiện và đến cơ sở điều trị khám định kỳ.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của methadon ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Methadon không được dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Hiệu chỉnh liều trong thời gian mang thai: Tăng liều methadon, hoặc giảm khoảng cách giữa các liều.

Hiệu chỉnh liều khi có độc tính do thuốc: xem phần Hướng dẫn xử trí ADR.

Người suy thận: $Cl_{cr} < 10$ ml/phút: 50 - 75% liều thông thường.

Người suy gan: Tránh sử dụng ở những trường hợp có suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh phối hợp methadon với bất kỳ thuốc nào sau đây: ethyl alcohol, azelastin, thuốc ức chế TKTW, conivaptan, các thuốc có nguy cơ cao gây QT kéo dài, itraconazol, mifepriston, paraldehyd, posaconazol.

Tăng tác dụng/độc tính: Methadon có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: alvimopan, aripiprazol, azelastin, các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6, desmopressin, fesoterodin, các thuốc có nguy cơ cao và vừa gây QT kéo dài, metyrosin, nebivolol, paraldehyd, thuốc ức chế serotonin chọn lọc, lợi tiểu nhóm thiazid, zidovudin, zolpidem.

Các thuốc có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của methadon như sau: ethyl alcohol, amphetamin, các thuốc hướng thần (phenothiazin), boceprevir, thuốc ức chế TKTW, conivaptan, các thuốc ức chế CYP2B6, CYP3A4, fluconazol, hydroxyzin, interferon-alpha, itraconazol, ivacaptor, ketoconazol, thuốc ức chế MAO, mifepriston, posaconazol, các thuốc kéo dài QT, quazepam, thuốc ức chế hấp thu serotonin chọn lọc, succinyl cholin, voriconazol.

Giảm tác dụng:

Methadon có thể gây giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: codein, didanosin, pegvisomant, tramadol.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của methadon như sau: amoni clorid, boceprevir, carbamazepin, thuốc kích ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, fosphenytoin, các thảo dược tác dụng kích ứng CYP3A4, hỗn hợp đối kháng/thuốc đối kháng thuốc dạng opioid, phenytoin, thuốc ức chế protease, thuốc ức chế enzym sao chép ngược loại non-nucleosid), dẫn chất rifamycin, telaprevir, tocilizumab. Kháng sinh nhóm macrolid có thể làm tăng độ thanh thải methadon do kháng sinh này ức chế CYP3A4. Khôi thuốc lá làm tăng hoạt tính CYP1A2 do đó làm giảm nồng độ methadon huyết tương.

Tương tác với thức ăn/rượu/thảo dược: Uống rượu nhiều trong thời gian dài khi dùng methadon làm tăng chuyển hóa methadon và giảm nồng độ methadon trong huyết thanh. Nếu uống nhiều rượu cùng lúc với điều trị methadon có thể làm tăng AUC, do đó tăng ADR của thuốc.

Do thảo dược *Hypericum perforatum* làm tăng chuyển hóa methadon thông qua cảm ứng CYP3A4, nên nếu dùng thảo dược này phối hợp với methadon có thể gây ra hội chứng cai.

Tương tác xét nghiệm: Một số quinolon có thể làm dương tính giả trong test bằng kỹ thuật miễn dịch sàng lọc nước tiểu phát hiện người sử dụng thuốc dạng opioid.

Tương kỵ

Nguy cơ bị tủa nếu pha sirô bằng dung dịch hydroxybenzoat ester, nồng độ 1 mg/ml bằng công thức DTF. Chế phẩm methadon hydroclorid 5 mg/ml có methyl hydroxybenzoat ổn định hơn có cloroform, có thể bảo quản được 4 tháng ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Phần lớn những trường hợp ngộ độc methadon xảy ra ở những người không trong quá trình điều trị duy trì, hay xảy ra ở trẻ em và

những thành viên trong gia đình của những người bệnh đang điều trị duy trì.

Methadon có độc tính cao với những người không dung nạp thuốc dạng opioid, liều 50 - 100 mg có thể gây đe dọa tính mạng ở những người lớn không dung nạp thuốc dạng opioid và 10 mg có thể gây tử vong ở trẻ nhỏ. Có trường hợp trẻ em uống liều thấp 5 mg cũng bị đe dọa tính mạng.

Nguy cơ tử vong do quá liều methadon thường xảy ra ở 2 tuần điều trị duy trì đầu tiên.

Triệu chứng: suy hô hấp, ngủ gà, li bì hoặc hôn mê, nhược cơ, ớn lạnh, vã mồ hôi, co đồng tử và một số trường hợp có phù phổi, tăng huyết áp, tắc nghẽn một phần hoặc hoàn toàn đường hô hấp và tử vong.

Xử trí: Ưu tiên thông thoáng đường hô hấp. Dùng thuốc đối vận opioid (naloxon hoặc nalmefen) là thuốc giải độc đặc biệt để điều trị suy hô hấp do quá liều opioid.

Cập nhật lần cuối: 2020.

METHIONIN

Tên chung quốc tế: Methionine.

Mã ATC: V03AB26.

Loại thuốc: Acid amin, thuốc giải độc paracetamol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 250 mg, 500 mg.

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg.

Dược lực học

Methionin là một acid amin thiết yếu có trong thành phần của chế độ ăn và trong các dung dịch acid amin dùng cho nuôi dưỡng đường tĩnh mạch.

Methionin tăng cường tổng hợp glutathion và được sử dụng thay thế cho acetylcystein để điều trị ngộ độc paracetamol, để phòng tổn thương gan. Tuy nhiên, để điều trị ngộ độc paracetamol, acetylcystein được ưu tiên sử dụng hơn.

Methionin làm giảm pH nước tiểu, tác dụng này được ứng dụng trong hỗ trợ điều trị nhiễm trùng tiết niệu mạn tính và vôi hóa thận. Methionin được chuyển hóa thành homocystein. Do đó methionin liều cao đường uống được dùng làm liều nạp trong đánh giá tình trạng tăng homocystein huyết.

Trong điều trị ngộ độc khí N_2O : Khí N_2O oxy hóa vitamin B_{12} , co-enzym thiết yếu để sản xuất methionin thông qua enzym methionin synthetase, làm ngừng việc sản xuất methionin nội sinh. Do đó, việc bổ sung methionin là cần thiết để phòng tránh các hậu quả trên máu và thần kinh do cạn kiệt methionin. Việc ức chế này là không hồi phục do đó cần phải dùng methionin kéo dài (nhiều tuần).

Dược động học

Methionin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Methionin được chuyển hóa tại gan thành S-adenosylmethionin, sau đó thành homocystein. Homocystein được gắn trở lại nhóm methyl thành methionin hoặc tạo thành taurin và cystein (một tiền chất của glutathion). Khoảng 5 - 10% liều thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi và 80% được bài tiết dưới dạng gốc sulfat vô cơ. Nửa đời thải trừ của thuốc là 1 - 1,5 giờ.

Chỉ định

Điều trị quá liều paracetamol khi không có acetylcystein.

Hỗ trợ điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu mạn tính, vôi hóa thận.

Chống chỉ định

Methionin gây toan hóa máu và nước tiểu, do đó không nên sử dụng methionin trong các trường hợp sau: