

Thuốc chống trầm cảm.

Thuốc chống loạn thần. Ngoài ra phối hợp còn làm tăng nguy cơ hội chứng ngoại tháp.

Thuốc giãn cơ (baclofen, tizanidin).

Rượu.

Các tương tác khác

Thuốc chủ vận hệ dopaminergic: Đối kháng tác dụng chống parkinson của các thuốc này. Levodopa hoặc entacapon có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của methyl dopa.

Thuốc có chứa sắt: Sắt làm giảm hấp thu methyl dopa dẫn đến giảm nồng độ methyl dopa trong huyết tương và làm giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp của methyl dopa. Một vài nghiên cứu đã chỉ ra sắt sulfat hay sắt gluconat làm giảm sinh khả dụng của methyl dopa. Do vậy, không dùng đồng thời methyl dopa cùng với các chế phẩm chứa sắt.

Lithi: Methyl dopa làm tăng độc tính của lithi. Độc tính trên thần kinh khi dùng lithi có thể xảy ra mà không phải liên quan đến tăng nồng độ lithi.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều cấp có thể gây hạ huyết áp cấp tính kèm rối loạn chức năng của não và hệ tiêu hóa (an thần quá mức, yếu, nhịp tim chậm, chóng mặt, choáng váng, táo bón, đầy hơi, ỉa chảy, buồn nôn, nôn).

Xử trí: Trường hợp quá liều, cần phải để bệnh nhân nằm, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Khi mới uống thuốc quá liều có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Nếu thuốc đã được hấp thu, có thể truyền dịch để tăng thải trừ thuốc qua nước tiểu. Cần theo dõi chặt tần số tim, cung lượng tim, thể tích tuần hoàn, cân bằng điện giải, nhu động dạ dày - ruột và hoạt động của não. Có thể dùng thuốc có tác dụng giống giao cảm như: levarterenol, norepinephrin, dopamin, metaraminol để cấp cứu tụt huyết áp.

Thuốc có thể được loại khỏi tuần hoàn bằng thẩm tách máu và thẩm phân màng bụng.

Cập nhật lần cuối: 2021.

METHYLPREDNISOLON

Tên chung quốc tế: Methylprednisolone.

Mã ATC: H02AB04.

Loại thuốc: Thuốc glucocorticoid tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dưới dạng methylprednisolon natri succinat:

Bột đông khô pha tiêm: 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g, 2 g.

Dưới dạng methylprednisolon acetat:

Hỗn dịch tiêm: 20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

Dưới dạng methylprednisolon:

Viên nén: 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg, 100 mg.

(Hàm lượng trong các dạng thuốc được tính theo methylprednisolon).

Dược lực học

Methylprednisolon là một glucocorticoid tổng hợp, dẫn xuất methyl của prednisolon. Thuốc chủ yếu được dùng để chống viêm hoặc ức chế miễn dịch. Tác dụng chống viêm của methylprednisolon mạnh gấp 5 lần hydrocortison và có hoạt tính mineralcorticoid thấp.

Khi vào trong cơ thể, thuốc khuếch tán thụ động qua màng tế bào, gắn với các receptor glucocorticoid nhân. Phức hợp này tương tác với các vị trí đặc hiệu của DNA, kết quả tăng cường hoặc ức chế việc sao chép các gen đặc biệt. Phức hợp methylprednisolon - receptor glucocorticoid gắn và ức chế các vị trí khởi động cho các gen tiền viêm, tăng biểu hiện các gen chống viêm và ức chế tổng

hợp các cytokin, chủ yếu thông qua ức chế chức năng các yếu tố sao chép như NF-κB.

Methylprednisolon cũng ức chế tổng hợp COX-2, giảm sản xuất các prostaglandin viêm trong các mô tổn thương. Bằng việc đảo ngược tính thấm của mao mạch, thuốc cũng ức chế sự xâm nhập các nguyên bào sợi và các bạch cầu đa nhân, kiểm soát tốc độ tổng hợp protein, ổn định màng lysosom, methylprednisolon có thể kiểm soát và ngăn ngừa đáp ứng viêm thông qua các phản ứng này. Methylprednisolon cũng ức chế chức năng miễn dịch qua trung gian tế bào, đặc biệt các chức năng phụ thuộc tế bào lympho. Thuốc cũng giảm khả năng gắn của bạch cầu với nội mạc mạch máu và giảm khả năng thoát mạch. Glucocorticoid làm suy giảm nhiều chức năng khác nhau tế bào lympho T, gây chết theo chu trình tế bào lympho T trong khi vẫn duy trì chức năng lympho B và sản xuất kháng thể.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc được hấp thu tốt khi dùng theo đường uống, sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 82 - 89%. Dạng muối succinat có độ tan lớn nên có tác dụng nhanh khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch. Dạng muối acetat có độ tan thấp nên có tác dụng kéo dài khi tiêm bắp.

Thời gian khởi phát tác dụng với dạng thuốc tiêm tĩnh mạch (muối succinat) trong vòng 1 giờ, tiêm trong khớp (hỗn dịch tiêm) 1 tuần. Thời gian tác dụng phụ thuộc đường dùng: 1 - 4 tuần với tiêm bắp, 1 - 5 tuần đối với tiêm trong khớp. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương dạng uống là $2,1 \pm 0,7$ giờ, dạng tiêm tĩnh mạch muối succinat là 0,8 giờ.

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình của thuốc là 1,4 lít/kg. Thuốc phân bố rộng khắp các mô, qua hàng rào máu - não và được bài tiết vào sữa mẹ. Thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 77%.

Chuyển hóa: Methylprednisolon được chuyển hóa chủ yếu ở gan dưới tác dụng của CYP3A4 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Một số chất chuyển hóa chính như 20 alpha-hydroxymethylprednisolon và 20 beta-hydroxymethylprednisolon. Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu.

Thải trừ: Thuốc thải trừ qua nước tiểu 1,3% với dạng uống, 9,2% với dạng tiêm tĩnh mạch dưới dạng không đổi. Nửa đời thải trừ xấp xỉ $2,5 \pm 1,2$ giờ với dạng uống, $0,25 \pm 0,1$ giờ với dạng tiêm tĩnh mạch.

Chỉ định

Methylprednisolon được chỉ định trong các trường hợp cần đến tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch.

Dị ứng: Các trường hợp dị ứng nặng hoặc không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường như viêm da dị ứng, các phản ứng quá mẫn với thuốc, viêm mũi dị ứng theo mùa, bệnh huyết thanh, các phản ứng tiêm truyền.

Các bệnh lý trên da: viêm da bóng nước, viêm da tiếp xúc, viêm da tróc vảy toàn thân/vảy nến đỏ da toàn thân, u sùi dạng nấm, pemphigus, hồng ban đa dạng (hội chứng Stevens-Johnson), vảy nến nặng, viêm da dầu nặng (seborrheic dermatitis).

Rối loạn nội tiết: tăng sản thượng thận bẩm sinh, tăng calci huyết do ung thư, viêm tuyến giáp không mưng mủ (nonsuppurative thyroiditis), suy thượng thận nguyên phát hoặc thứ phát (hydrocortison hoặc cortison là thuốc lựa chọn hàng đầu, các thuốc tổng hợp có thể dùng kết hợp với mineralocorticoid).

Các bệnh lý trên tiêu hóa: viêm ruột (bệnh Crohn), viêm loét đại tràng.

Rối loạn huyết học: thiếu máu tan huyết tự miễn, thiếu máu bất sản bẩm sinh (thiếu máu Diamond - Blackfan), giảm nguyên hồng cầu (thiếu máu nguyên hồng cầu), xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát ở người lớn, bất sản hồng cầu đơn thuần, giảm tiểu cầu thứ phát.

Khởi u: bệnh bạch cầu cấp, u lympho.

Bệnh lý trên thần kinh: giai đoạn nặng cấp của bệnh xơ cứng rải rác, phù não trong bệnh u não nguyên phát hoặc di căn, thủ thuật mở sọ hoặc tổn thương ở đầu.

Các bệnh lý trên mắt:

Đường uống: các bệnh lý do viêm hoặc dị ứng cấp tính nặng và mạn tính trên mắt và các phần phụ của mắt như viêm kết mạc dị ứng, loét giác mạc do dị ứng, viêm tiền phòng (anterior segment inflammation), viêm màng mạch - võng mạc, viêm màng mạch - viêm màng bồ đào, viêm mắt do nhiễm herpes zoster, viêm mống mắt - thể mi, viêm giác mạc, viêm màng mạch nhỏ (sympathetic ophthalmia), viêm màng bồ đào.

Đường tiêm: viêm màng mạch nhỏ, viêm động mạch thái dương, viêm màng bồ đào và các trường hợp viêm mắt không đáp ứng với steroid tại chỗ.

Bệnh lý trên thận: Gây bài niệu và làm giảm protein niệu trong hội chứng thận hư thể tự phát hoặc do bệnh lupus ban đỏ.

Bệnh lý trên hô hấp: viêm phổi do hít phải, hen, bệnh phổi do hít phải bụi hoặc khí có chứa beryllium, lao phổi bùng phát hoặc lan tỏa sử dụng đồng thời với hóa trị liệu điều trị lao; u hạt (sarcoidosis) có triệu chứng, viêm phổi tự phát có tăng bạch cầu ưa acid, u hạt có triệu chứng.

Bệnh khớp: Hỗ trợ điều trị ngắn hạn trong điều trị bệnh thấp khớp cấp, gút, viêm cột sống dính khớp, viêm da cơ, viêm đa cơ, viêm khớp vảy nến, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp tự phát tuổi thiếu niên, lupus ban đỏ hệ thống, điều trị phối hợp trong viêm bao thanh dịch cấp và bán cấp, viêm gân, thoái hóa khớp sau chấn thương, viêm đa sụn tái phát, viêm màng hoạt dịch.

Bệnh nhiễm trùng đặc biệt: bệnh giun xoắn ở hệ thần kinh hoặc cơ tim, lao màng não dùng kết hợp với các thuốc điều trị lao.

Ghép tạng.

Chống chỉ định

Nhiễm trùng, nhiễm nấm toàn thân trừ khi đang điều trị bằng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu.

Mẫn cảm với methylprednisolon.

Dùng vắc xin sống hoặc vắc xin giảm độc lực (với bệnh nhân sử dụng liều methylprednisolon ức chế miễn dịch).

Một số chống chỉ định bổ sung với dạng tiêm:

Tiêm vào tủy sống.

Tiêm bắp trên bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát.

Thận trọng

Corticosteroid có thể làm tăng nhạy cảm với nhiễm trùng, che lấp các dấu hiệu nhiễm trùng, các nhiễm trùng mới có thể xuất hiện trong thời gian dùng thuốc. Ức chế đáp ứng viêm và chức năng miễn dịch làm tăng nhạy cảm với nấm, virus, nhiễm trùng do vi khuẩn và mức độ nặng của chúng. Thủy đậu là bệnh lý nhẹ với người bình thường, tuy nhiên có thể gây tử vong trên bệnh nhân ức chế miễn dịch. Bệnh nhân (hoặc bố mẹ của trẻ) không mắc thủy đậu trước đây cần tránh tiếp xúc gần với người bị thủy đậu hoặc herpes zoster, nếu tiếp xúc cần sự can thiệp y tế ngay lập tức. Cần tạo miễn dịch thụ động với globulin miễn dịch varicella/zoster trên bệnh nhân không tạo miễn dịch và đang dùng corticosteroid toàn thân. Nếu chẩn đoán bị thủy đậu, cần điều trị khẩn cấp. Không nên dùng corticosteroid, có thể cần tăng liều. Tránh phơi nhiễm với sỏi, cần tìm kiếm hỗ trợ y tế ngay nếu phơi nhiễm. Dự phòng bằng tiêm bắp các globulin miễn dịch. Thận trọng khi dùng thuốc trên các bệnh nhân nghi ngờ nhiễm kí sinh trùng như giun kim do có thể gây bội nhiễm giun và mở rộng thâm nhập của ấu trùng, thường kèm theo viêm ruột nặng hoặc nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm, có nguy cơ tử vong. Hạn chế dùng thuốc trên bệnh nhân

nhiễm lao thể hoạt động, chỉ dùng khi phối hợp các thuốc chống lao. Theo dõi chặt chẽ trên bệnh nhân lao tiềm ẩn và điều trị dự phòng bằng hóa trị liệu nếu phải sử dụng corticosteroid trong thời gian dài. Vai trò của thuốc trong sóc nhiễm khuẩn còn nhiều tranh cãi. Gần đây bổ sung corticosteroid đã được đề xuất do có lợi trên bệnh nhân sóc nhiễm khuẩn mà không suy thượng thận. Tuy nhiên việc sử dụng thường qui không được khuyến cáo. Các nghiên cứu tổng quan hệ thống không ủng hộ việc sử dụng này. Tuy nhiên các nghiên cứu phân tích tổng hợp đã cho thấy sử dụng kéo dài liều thấp có thể giảm tỉ lệ tử vong.

Thận trọng, cần có các biện pháp đề phòng phù hợp trước khi sử dụng, đặc biệt trên các bệnh nhân có tiền sử dị ứng với bất kỳ thuốc nào, do nguy cơ các phản ứng trên da và phản ứng phản vệ đã xảy ra trên các bệnh nhân sử dụng corticosteroid.

Bệnh nhân đang điều trị bằng corticosteroid có căng thẳng bất thường, cần tăng liều nhanh corticosteroid trước, trong và sau tình huống căng thẳng. Teo vỏ thượng thận xuất hiện khi dùng thuốc kéo dài và có thể tồn tại trong vài tháng sau khi ngừng điều trị. Trên bệnh nhân dùng liều cao hơn liều sinh lý (xấp xỉ 6 mg methylprednisolon) trên 3 tuần, cần tránh ngừng thuốc đột ngột. Cách giảm liều cần tiến hành phụ thuộc nguy cơ tái phát ở mức liều đã giảm. Cần đánh giá mức độ hoạt động của bệnh trong quá trình giảm liều. Nếu bệnh không có nguy cơ tái phát nhưng không chắc chắn về nguy cơ ức chế trục HPA, có thể giảm nhanh liều corticosteroid đến mức liều sinh lý, sau đó giảm liều từ từ hơn để hồi phục trục HPA. Cần giảm liều từ từ trước khi ngừng thuốc trên các bệnh nhân: Dùng thuốc trên 3 tuần, dùng thuốc trong thời gian ngắn trong vòng 1 năm sau khi ngừng liệu pháp điều trị kéo dài (tháng hoặc năm), bệnh nhân có nguy cơ khác cho suy thượng thận, bệnh nhân dùng liều methylprednisolon > 32 mg/ngày, bệnh nhân đang dùng liều lặp lại vào buổi tối.

Không nên dùng thuốc trên bệnh nhân có bệnh Cushing, thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân suy tuyến giáp và cần theo dõi thường xuyên bệnh nhân.

Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (hoặc tiền sử gia đình có đái tháo đường), cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên do thuốc có thể gây tăng glucose huyết, làm nặng thêm tình trạng đái tháo đường đang tồn tại.

Thuốc có thể gây ADR trên tâm thần. Các triệu chứng thường xuất hiện trong vài ngày hoặc vài tuần sau khi bắt đầu điều trị, nguy cơ tăng lên khi dùng liều cao. Hầu hết các phản ứng hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Bệnh nhân/người chăm sóc cần được thông báo về các nguy cơ này. Cần tham khảo ý kiến bác sĩ điều trị nếu các triệu chứng trên tâm thần xuất hiện đặc biệt trầm cảm hoặc ý nghĩ tự sát. Thận trọng khi dùng thuốc trên các bệnh nhân đang có hoặc tiền sử có trầm cảm hoặc rối loạn lưỡng cực và rối loạn tâm thần do steroid trước đó.

Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có rối loạn co giật và nhược cơ, cần kiểm soát bệnh nhân thường xuyên.

Thuốc có thể gây rối loạn tầm nhìn. Nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng như nhìn mờ hoặc rối loạn tầm nhìn khác, cần tham khảo ý kiến bác sĩ nhãn khoa. Do đục thủy tinh thể, glôcôm hoặc các bệnh lý hiếm gặp như hắc võng mạc trung tâm thanh dịch (central serous chorioretinopathy - CSCR) đã được ghi nhận sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân hoặc tại chỗ. Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân glôcôm (hoặc tiền sử gia đình có glôcôm) và nhiễm herpes simplex trên mắt do nguy cơ thủng giác mạc. Cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên. Sử dụng corticosteroid kéo dài có thể gây đục thủy tinh thể, lồi mắt, tăng áp lực nhãn cầu kết quả dẫn đến glôcôm với các tổn thương dây thần kinh thị giác. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy tim sung huyết,

bệnh nhân gần đây có nhồi máu cơ tim, bệnh nhân đang dùng các thuốc tim mạch như digoxin do steroid gây mất kali, rối loạn thăng bằng điện giải, thuốc cũng gây ADR trên tim mạch như rối loạn lipid huyết, tăng huyết áp đặc biệt khi dùng liều cao, kéo dài.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân có tăng huyết áp, bệnh nhân có nguy cơ viêm tĩnh mạch huyết khối, nguy cơ thuyên tắc huyết khối do thuốc có thể gây thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân có loét dạ dày - tá tràng, áp xe hoặc nhiễm trùng sinh mù khác, viêm loét đại tràng, viêm túi thừa. Thuốc có thể làm che lấp viêm phúc mạc hoặc các dấu hiệu/ triệu chứng rối loạn tiêu hóa khác như thủng, tắc nghẽn hoặc viêm tụy. Phối hợp với NSAID làm tăng nguy cơ loét tiêu hóa.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy gan hoặc xơ gan. Theo dõi bệnh nhân thường xuyên do các rối loạn gan mật tuy hiếm gặp nhưng đã được ghi nhận.

Thận trọng trên bệnh nhân loãng xương (phụ nữ sau mãn kinh đặc biệt có nguy cơ), bệnh nhân có các rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ (như nhược cơ) hoặc bệnh nhân đang dùng cùng các thuốc kháng cholinergic như các thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ (pancuronium). Cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống, bệnh nhân suy thận do thuốc làm tăng nguy cơ tăng huyết áp kịch phát và suy thận cấp vô niệu. Cần kiểm tra thường xuyên huyết áp và chức năng thận (s-creatinin).

Không nên sử dụng thuốc trên bệnh nhân tổn thương não do chấn thương do nguy cơ tử vong đã được ghi nhận tăng lên sau 2 tuần và 6 tháng so với giả dược.

U tủy thượng thận cấp gây tử vong đã được ghi nhận sau khi dùng corticosteroid toàn thân. Chỉ nên dùng thuốc trên bệnh nhân nghi ngờ u tủy thượng thận hoặc đã được chẩn đoán xác định sau khi đánh giá kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Trẻ em: Thuốc gây chậm phát triển ở trẻ. Cần dùng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất để hạn chế thấp nhất nguy cơ ức chế trục HPA và ức chế phát triển ở trẻ, nên dùng liều đơn, chế độ liều cách ngày.

Người cao tuổi: Thường có nguy cơ gặp ADR nặng hơn đặc biệt loãng xương, tăng huyết áp, hạ kali huyết, đái tháo đường, nhiễm trùng và móng da. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Truyền tĩnh mạch nhanh với liều lượng lớn có thể gây trụ tim mạch.

Thời kỳ mang thai

Methylprednisolon qua được nhau thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây bất thường cho sự phát triển thai nhi bao gồm sứt môi, chậm phát triển trong tử cung, ảnh hưởng trên sự phát triển não và tăng trưởng. Chưa có bằng chứng cho thấy corticosteroid tăng nguy cơ bất thường bẩm sinh trên người, tuy nhiên khi dùng kéo dài hoặc lặp lại trong thời kỳ mang thai, corticosteroid có thể tăng nguy cơ chậm phát triển trong tử cung. Về mặt lý thuyết, suy tuyến thượng thận có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh sau khi phơi nhiễm với corticosteroid trong thai kỳ nhưng thường tự hết sau sinh và hiếm khi có ý nghĩa lâm sàng. Trẻ sơ sinh sinh ra từ mẹ sử dụng 1 lượng đáng kể corticosteroid trong suốt thời kỳ mang thai cần được theo dõi và đánh giá các dấu hiệu suy thượng thận. Nên tránh dùng thuốc liều cao trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chỉ nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích cho mẹ và cho trẻ lớn hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ, tuy nhiên khi sử dụng với liều lên tới 40 mg/ngày, methylprednisolon hiếm khi gây ADR toàn thân cho trẻ. Ở mức liều cao hơn, thuốc có thể gây ức chế thượng thận. Thuốc chỉ nên sử dụng trong thời kỳ cho con bú

sau khi đánh giá kỹ lợi ích - nguy cơ với mẹ và trẻ. Khi cần thiết sử dụng thuốc trên phụ nữ cho con bú, một số khuyến cáo cho rằng nên đợi ít nhất 4 tiếng sau khi uống thuốc trước khi cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tim mạch: nhịp tim chậm, ngừng tim, loạn nhịp tim, suy tim, cơ tim phì đại, sốc tuần hoàn, phù, huyết khối, tăng huyết áp, bệnh cơ tim phì đại (ở trẻ sơ sinh), thoát vị cơ tim (sau nhồi máu cơ tim), ngất, loạn nhịp nhanh, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch.

TKTW: viêm màng nhện, trầm cảm, hoang mang, hưng phấn, đau đầu, tăng áp lực sọ não, mất ngủ, khó chịu, viêm màng não, nhược cơ, viêm dây thần kinh, bệnh lý thần kinh, liệt 2 chi dưới, dị cảm, thay đổi nhân cách, rối loạn tâm thần, khối u não giả (pseudotumor cerebri), co giật, rối loạn cảm giác, chóng mặt.

Da: trứng cá, viêm da dị ứng, rụng tóc, toát mồ hôi, bầm máu, móng da, tróc da, đỏ da mặt, tăng sắc tố da, rậm lông, giảm sắc tố da, teo da, phát ban trên da, ức chế các test trên da, tóc mỏng, mày đay, khô da.

Nội tiết và chuyển hóa: ức chế tuyến thượng thận, lắng đọng calci, hội chứng cushing, giảm dung nạp glucose, đái tháo đường, giữ dịch, chậm phát triển (trẻ em), tăng glucose huyết, tăng lipid huyết, hạ kali huyết, kháng insulin, rối loạn kinh nguyệt, mặt trăng tròn, mất cân bằng nitrogen, tăng dị hóa protein, giữ natri, tăng cân. Hội chứng cai steroid (sốt, đau cơ, đau khớp, viêm mũi).

Tiêu hóa: căng bụng, rối loạn chức năng bàng quang (thường sau tiêm vào dịch não tủy, bao gồm rối loạn chức năng ruột), không dung nạp carbohydrat, xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột, nấc cục, tăng thèm ăn, buồn nôn, viêm tụy, loét dạ dày - tá tràng, loét thực quản.

Huyết học: tăng bạch cầu (tạm thời), khối u ác tính, đốm xuất huyết.

Gan: gan to, tăng enzym gan, tăng transaminase huyết thanh.

Phản ứng quá mẫn: phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, phản ứng quá mẫn.

Nhiễm trùng: tăng nhạy cảm với nhiễm trùng, viêm mắt, áp xe vô khuẩn.

Tại chỗ: nhiễm trùng tại vị trí tiêm.

Cơ - xương - khớp: teo cơ, bệnh khớp, hoại tử vô mạch chòm xương đùi, xương cánh tay, gãy xẹp thân đốt sống, rối loạn phân bố mỡ, loãng xương, đứt gân, bệnh cơ steroid, gãy xương nén cột sống, bệnh khớp Charcot.

Mắt: mù, lồi mắt, glôcôm, tăng áp lực nhãn cầu, viêm mắt, đục thủy tinh thể, giảm thị lực.

Hô hấp: phù phổi, viêm mũi.

Khác: chậm lành vết thương, tróc vảy mô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Do nguy cơ xảy ra ADR, nên sử dụng thuốc với liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể. Cần tránh ngừng thuốc đột ngột, giảm liều từ từ trước khi ngừng thuốc.

Cần kiểm soát: huyết áp, cân nặng, glucose huyết, điện giải, sự xuất hiện nhiễm trùng, mật độ xương, nguy cơ ức chế trục dưới đồi - tuyến yên, chụp X-quang (thường qui nếu điều trị kéo dài), nhãn áp nếu điều trị trên 6 tuần. Bệnh nhân cần tăng cường bổ sung pyridoxin, vitamin C, D, folat, calci và phospho từ chế độ ăn, hạn chế thức ăn có nhiều natri.

Dùng một liều duy nhất trong ngày gây ít ADR hơn những liều chia nhỏ, liệu pháp cách ngày là biện pháp tốt để giảm thiểu sự ức chế tuyến thượng thận và những ADR khác. Trong liệu pháp cách ngày, dùng một liều duy nhất cứ hai ngày một lần, vào buổi sáng.

Thuốc có thể gây rối loạn tầm nhìn. Nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng như nhìn mờ hoặc rối loạn tầm nhìn khác, bệnh nhân

cần liên hệ với bác sĩ nhân khoa để đánh giá các nguyên nhân có thể bao gồm đục thủy tinh thể, glôcôm hoặc các bệnh hiểm gặp như hắc võng mạc trung tâm thanh dịch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống: Nên uống viên nén sau bữa ăn, với thức ăn hoặc sữa để giảm kích ứng đường tiêu hóa. Nếu kê đơn 1 lần/ngày, nên uống vào buổi sáng.

Tiêm bắp (dạng acetat hoặc succinat): Tránh tiêm vào cơ delta do nguy cơ teo mô mỡ dưới da. Tránh tiêm hoặc rò rỉ thuốc vào tầng hạ bì. Không tiêm vào các vị trí có nhiễm trùng cấp tính tại chỗ.

Tiêm, truyền tĩnh mạch (dạng muối succinat): Tốc độ tiêm phụ thuộc vào liều và mức độ nặng của bệnh, truyền gián đoạn được đưa trên 15 - 60 phút. Trường hợp cần dùng liều cao nên truyền tĩnh mạch trên 30 - 60 phút, không dùng liều cao theo phương pháp tiêm tĩnh mạch nhanh do nguy cơ ADR như tụt huyết áp, loạn nhịp tim, tử vong đã được ghi nhận trên các bệnh nhân dùng methylprednisolon với liều ≥ 250 mg đưa dưới 30 phút.

Tiêm trong khớp: Theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thông số cần kiểm soát: huyết áp, glucose huyết, điện giải, cân nặng, áp lực nhãn cầu (nếu dùng > 6 tuần), mật độ xương, tốc độ tăng trưởng ở trẻ em, ức chế trục HPA.

Liều dùng

Người lớn

Các trường hợp dị ứng: Uống với liều như sau:

	Trước bữa sáng	Sau bữa trưa	Sau bữa chiều	Giờ đi ngủ	Tổng liều trong ngày
Ngày 1	8 mg	4 mg	4 mg	8 mg	24 mg
Ngày 2	4 mg	4 mg	4 mg	8 mg	20 mg
Ngày 3	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	16 mg
Ngày 4	4 mg	4 mg		4 mg	12 mg
Ngày 5	4 mg			4 mg	8 mg
Ngày 6	4 mg				4 mg

Chống viêm, ức chế miễn dịch: Liều khởi đầu phụ thuộc vào tình trạng bệnh, hiệu chỉnh liều sau theo đáp ứng của bệnh nhân.

Uống: Khởi đầu 4 - 48 mg/ngày chia 1 - 4 liều, sau đó giảm dần liều đến mức thấp nhất vẫn tạo ra đáp ứng.

Tiêm bắp (dạng succinat): Khởi đầu 10 - 40 mg/ngày.

Tiêm bắp (dạng acetat): 4 - 120 mg liều duy nhất, tiêm lặp lại có thể cần trong trường hợp bệnh tái phát hoặc mạn tính.

Tiêm tĩnh mạch (dạng succinat): Tiêm chậm trong vài phút với liều 10 - 40 mg; có thể tiêm lặp lại, khoảng cách lặp lại phụ thuộc đáp ứng lâm sàng. Khi cần tiêm liều cao 30 mg/kg, cần tiêm truyền trên 30 phút, có thể lặp lại mỗi 4 - 6 giờ trong 48 giờ.

Viêm khớp: Tiêm nội khớp (dạng acetat), mỗi 1 - 5 tuần.

Các khớp lớn (đầu gối, khớp háng, khớp vai): 20 - 80 mg.

Khớp trung bình (khủy tay, cổ tay, cổ chân): 10 - 40 mg.

Các khớp nhỏ (như khớp đốt ngón tay, khớp bàn ngón, khớp ức đòn, móm cùng vai đòn): 4 - 10 mg.

Tiêm điểm bám gân (dạng acetat): 4 - 30 mg, có thể tiêm nhắc lại nếu bệnh tái phát.

Cơ hen cấp

Uống: 40 - 60 mg/ngày chia 1 - 2 lần/ngày trong 3 - 10 ngày. Nên tiếp tục điều trị đến khi triệu chứng cải thiện và lưu lượng đỉnh thở ra đạt 80% trị số cá nhân tốt nhất, thông thường cần điều trị 3 - 10 ngày.

Tiêm bắp (dạng acetat): 240 mg \times 1 liều, dùng thay thế đường uống trên bệnh nhân nôn hoặc khó tuân thủ điều trị.

Các trường hợp phải nhập viện/cấp cứu: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 40 - 80 mg/ngày, chia 1 - 2 lần/ngày đến khi lưu lượng đỉnh thở ra đạt 70% dự đoán hoặc trị số cá nhân tốt nhất.

Điều trị duy trì, kéo dài các trường hợp hen: Uống 7,5 - 60 mg/lần, 1 lần/ngày vào buổi sáng hoặc 2 ngày 1 lần khi cần kiểm soát cơn hen.

Bệnh xơ cứng rải rác cấp: Uống, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp 160 mg/lần, 1 lần/ngày trong 1 tuần, sau đó 64 mg/lần, 2 ngày 1 lần trong 1 tháng.

Lao màng não: 0,3 - 0,4 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong 2 tuần, sau đó 0,2 mg/kg tiêm tĩnh mạch ở tuần 3 và 0,1 mg/kg ở tuần 4. Sau đó duy trì đường uống 4 mg/ngày và giảm dần liều mỗi 1 mg các tuần tiếp. Tổng thời gian điều trị khoảng 8 tuần.

Ức chế miễn dịch trong ghép tạng: Liều 500 - 1 000 mg trong khi phẫu thuật ghép tạng. Sau đó chuyển dạng prednisolon uống 0,5 - 1 mg/kg/ngày hoặc quy đổi tương đương liều methylprednisolon đường tĩnh mạch cho tới khi người bệnh có thể uống được.

Trẻ em (trẻ sơ sinh, trẻ em, thiếu niên)

Nên sử dụng liều thấp nhất có thể để kiểm soát tình trạng bệnh, khi có thể giảm liều, cần giảm liều từ từ.

Chống viêm, ức chế miễn dịch: Liều khởi đầu phụ thuộc tình trạng bệnh, hiệu chỉnh liều sau dựa trên đáp ứng của bệnh nhân.

Trẻ sơ sinh, trẻ em, thiếu niên: Uống, tiêm bắp (dạng acetat hoặc succinat), tiêm tĩnh mạch (dạng succinat): Khởi đầu 0,11 - 1,6 mg/kg/ngày hoặc 3,2 - 48 mg/m²/ngày chia 3 - 4 liều; khoảng liều thông thường 0,5 - 17 mg/kg/ngày. Dạng uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch dạng succinat có thể chia liều mỗi 6 - 12 giờ; tiêm bắp dạng acetat có thể dùng 1 lần/ngày.

Liệu pháp tiêm tĩnh mạch corticoid liều cao (pulse therapy): Tiêm truyền tĩnh mạch dạng succinat 30 mg/kg/liều, 1 lần/ngày trong 1 - 5 ngày, tối đa 1 000 mg/ngày.

Điều trị kéo dài: Tiêm bắp dạng acetat 4 - 80 mg mỗi 1 - 2 tuần.

Cơn hen cấp:

Trẻ sơ sinh, trẻ em < 12 tuổi:

Uống 1 - 2 mg/kg/ngày chia 1 hoặc 2 lần/ngày trong 3 - 10 ngày, tối đa 60 mg/ngày.

Tiêm bắp (dạng acetat) dùng thay thế đường uống trên bệnh nhân nôn hoặc khó tuân thủ điều trị: Trẻ em ≤ 4 tuổi: 7,5 mg/kg, 1 liều, tối đa 240 mg; trẻ em 5 - 11 tuổi: 240 mg, dùng 1 liều; trẻ em ≥ 12 tuổi, uống hoặc tiêm bắp, tham khảo liều người lớn.

Trường hợp hen cấp cần nhập viện/cấp cứu:

Trẻ em < 12 tuổi: Uống, tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg/kg/ngày, chia 2 liều, tối đa 60 mg/ngày, tiếp tục điều trị đến khi lưu lượng đỉnh thở ra đạt 70% dự đoán hoặc trị số cá nhân tốt nhất.

Trẻ em ≥ 12 tuổi: Tham khảo liều người lớn.

Điều trị duy trì hen:

Trẻ em < 12 tuổi: Uống 0,25 - 2 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày vào buổi sáng hoặc 2 lần/ngày khi cần để kiểm soát cơn hen, liều tối đa 60 mg/ngày.

Trẻ em ≥ 12 tuổi: Tham khảo liều người lớn.

Lao màng não:

Trẻ em dưới 14 tuổi: 0,6 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong 4 tuần, sau đó giảm liều trong 4 tuần tiếp.

Trẻ em ≥ 14 tuổi: Liều tương tự người lớn.

Đôi tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan, thận: Không cần hiệu chỉnh liều, sử dụng cẩn thận.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế CYP3A4 như troleandomycin, isoniazid, nước ép bưởi, cimetidin, mibefradol: Phối hợp làm tăng nồng độ methylprednisolon. Cần giảm liều methylprednisolon để tránh độc tính. Ngoài ra, methylprednisolon có thể tăng tốc độ acetyl hóa và thải trừ isoniazid.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4 như rifampin, rifabutin, phenobarbital, phenytoin, primidon: Phối hợp làm giảm nồng độ methylprednisolon. Cần tăng liều methylprednisolon để đạt hiệu quả điều trị mong muốn.

Các thuốc vừa là cơ chất vừa ức chế CYP3A4 như thuốc chống nôn (aprepitant, fosaprepitant), thuốc chống nấm (itraconazol, ketoconazol), thuốc kháng virus (các thuốc ức chế HIV protease), cobicistat, thuốc chẹn kênh calci (diltiazem), thuốc tránh thai đường uống (ethinylestradiol, norethisteron), thuốc ức chế miễn dịch ciclosporin, kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin): Khả năng thải trừ qua gan của methylprednisolon có thể bị ức chế hoặc cảm ứng, kết quả làm tăng hoặc giảm nồng độ methylprednisolon. Hiệu chỉnh liều có thể cần thiết. Nguy cơ ADR tăng lên khi phối hợp.

Các thuốc vừa là cơ chất vừa cảm ứng CYP3A4 như carbamazepin: Khả năng thải trừ qua gan của methylprednisolon có thể bị ức chế hoặc cảm ứng, kết quả làm tăng hoặc giảm nồng độ methylprednisolon. Hiệu chỉnh liều có thể cần thiết.

Các thuốc là cơ chất của CYP3A4 như cyclophosphamid, tacrolimus: Phối hợp dẫn đến kết quả tương tự như phối hợp với các chất vừa là cơ chất vừa ức chế CYP3A4.

Tương tác không thông qua CYP3A4:

Các thuốc chống đông đường uống: Phối hợp làm thay đổi tác dụng chống đông (có thể tăng lên hoặc giảm xuống). Cần kiểm soát thông số đông máu để duy trì hiệu quả chống đông mong muốn.

Các thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ: Đã ghi nhận trường hợp bệnh lý cơ cấp hoặc đối kháng tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh cơ của pancuronium và vecuronium khi phối hợp với methylprednisolon.

Các thuốc kháng cholinesterase: Steroid làm giảm tác dụng kháng cholinesterase trên bệnh nhân nhược cơ.

Các thuốc điều trị đái tháo đường: Các corticosteroid làm tăng glucose huyết, cần hiệu chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường. Các thuốc ức chế aromatase (aminoglutethimid): Nguy cơ ức chế tuyến thượng thận do aminoglutethimid làm tăng những thay đổi trên nội tiết khi sử dụng kéo dài với các corticosteroid.

NSAID, liều cao aspirin: Tăng nguy cơ xuất huyết và loét đường tiêu hóa. Methylprednisolon có thể tăng thải trừ aspirin, dẫn đến làm giảm nồng độ thuốc trong máu. Ngừng điều trị với methylprednisolon có thể làm tăng nồng độ salicylat, tăng nguy cơ độc tính của salicylat.

Thuốc giảm kali huyết: Cần theo dõi nguy cơ hạ kali huyết, corticosteroid đối kháng tác dụng lợi tiểu của thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali huyết tăng lên khi phối hợp methylprednisolon với amphotericin B, dẫn chất xanthin, các thuốc cường beta₂, glycosid tim.

Thuốc hạ huyết áp: Methylprednisolon làm đối kháng tác dụng của thuốc hạ huyết áp.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hiếm gặp các báo cáo về độc tính cấp tính và/hoặc tử vong sau khi quá liều corticosteroid. Quá liều có thể làm tăng ADR trên nội tiết, chuyển hóa, điện giải. Trường hợp quá liều mạn có thể có ức chế tuyến thượng thận, có thể đề phòng bằng giảm dần liều trong 1 khoảng thời gian.

Điều trị: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều methylprednisolon. Biện pháp chủ yếu là rửa dạ dày hoặc gây nôn ngay lập tức với đường uống, sau đó điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Methylprednisolon có thể loại trừ bằng thẩm tách.

Cập nhật lần cuối: 2021.

METHYLTESTOSTERON

Tên chung quốc tế: Methyltestosterone.

Mã ATC: G03BA02, G03EK01.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nam (androgen).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 10 mg.

Viên nén: 10 mg.

Viên nén ngậm: 10 mg.

Dược lực học

Các hormon androgen nội sinh cần thiết cho sự tăng trưởng và phát triển bình thường của các cơ quan sinh dục nam và duy trì đặc tính sinh dục nam thứ phát bao gồm sự trưởng thành và phát triển tuyến tiền liệt, túi tinh, dương vật và bìu, sự phát triển và phân bố lông như râu, lông ngực, lông mu, lông nách, mở rộng thanh quản và làm dày dây thanh âm, thay đổi phân bố cơ và mô mỡ. Trên chuyên hóa, methyltestosteron gây tích tụ nitrogen, kali, natri, phosphat; làm tăng đồng hóa protein; làm giảm dị hóa acid amin và giảm calci niệu. Cân bằng nitrogen chỉ được cải thiện nếu cơ thể được cung cấp đủ năng lượng và protein.

Các hormon sinh dục nam làm cơ thể tăng chiều cao nhanh trong thời kỳ dậy thì và làm cốt hóa sụn liên hợp ở đầu các xương dài ở cuối thời kỳ phát triển chiều cao. Các hormon sinh dục ngoại sinh làm tăng tốc độ phát triển chiều dài ở trẻ nhưng cũng có thể làm xương bị cốt hóa sớm; sử dụng thuốc dài ngày ở trẻ trước tuổi dậy thì có thể dẫn tới cốt hóa sụn liên hợp và gây ngừng sớm sự phát triển chiều cao. Các androgen còn được cho là có tác dụng kích thích tạo hồng cầu do làm tăng sản xuất yếu tố kích thích tạo hồng cầu (erythropoietin).

Dùng androgen ngoại sinh sẽ ức chế bài tiết testosterone nội sinh do ức chế LH của tuyến yên theo cơ chế feedback. Dùng liều cao androgen ngoại sinh có thể ức chế sự sản sinh tinh trùng do ức chế FSH của tuyến yên theo cơ chế feedback. Methyltestosteron có cấu trúc tương tự testosterone nhưng được methyl hóa ở vị trí 17 trên nhân steroid, do đó ít bị chuyển hóa ở gan hơn và có tác dụng mạnh hơn testosterone khi được uống.

Methyltestosteron chủ yếu được dùng để điều trị những trường hợp bị suy tuyến sinh dục nam bẩm sinh hoặc mắc phải. Methyltestosteron còn được dùng để điều trị ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh giai đoạn muộn, không phẫu thuật được.

Dược động học

Methyltestosteron được dùng theo đường uống hoặc ngậm dưới lưỡi, ngậm trong má. Thuốc được hấp thu ở ống tiêu hóa và niêm mạc miệng. Thuốc bị chuyển hóa lần đầu ở gan ít hơn là testosterone và có nửa đời dài hơn. Nửa đời thải trừ của methyltestosteron là 2,5 - 3,5 giờ. 98% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (90%) dưới dạng liên hợp acid glucuronic và acid sulfuric và chất chuyển hóa là 17- ketosteroid; một lượng nhỏ (6%) được đào thải qua phân dưới dạng không liên hợp.

Chỉ định

Suy giảm chức năng sinh dục nam nguyên phát (bẩm sinh hay mắc phải) - tinh hoàn ẩn, xoắn tinh hoàn hai bên, viêm tinh hoàn, cắt bỏ tinh hoàn, hội chứng không tinh hoàn.

Suy giảm chức năng sinh dục nam thứ phát (bẩm sinh hay mắc phải) - do thiếu hụt gonadotropin hoặc LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) hoặc tổn thương vùng dưới đồi tuyến yên do khối u, chấn thương hoặc phóng xạ. Nếu tình trạng trên xảy ra trước dậy thì, liệu pháp điều trị thay thế hormon với androgen cần được sử dụng trong suốt giai đoạn thiếu niên để phát triển các đặc