

**Liều dùng**

**Người lớn**

Điều trị triệu chứng đi kèm với liệt dạ dày do đái tháo đường: 10 mg/lần, 4 lần mỗi ngày, 30 phút trước mỗi bữa ăn và trước khi đi ngủ. Ưu tiên dùng đường uống. Nếu triệu chứng nặng hoặc người bệnh không uống được có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Người bệnh có thể phải dùng đường tiêm kéo dài tới 10 ngày đến khi triệu chứng giảm bớt và chuyển dùng đường uống. Điều trị đường uống thường kéo dài 2 - 8 tuần.

**Dự phòng buồn nôn và nôn muộn do hóa trị liệu:** Thường dùng thuốc truyền tĩnh mạch 30 phút trước khi bắt đầu hóa trị, nhắc lại sau mỗi 2 giờ cho 2 liều nữa, sau đó mỗi 3 giờ cho thêm 3 liều nữa. Nếu dùng các hóa chất gây nôn mạnh (cisplatin, dacarbazin, dactinomycin), hai liều đầu tiên cần dùng 2 mg/kg; nếu sử dụng các hóa chất ít gây nôn hơn, có thể dùng liều 1 mg/kg. Nếu dùng hóa chất tiêm tĩnh mạch có nguy cơ gây nôn thấp hoặc hóa chất đường uống chỉ dùng thuốc chống nôn khi cần: Uống 10 - 40 mg metoclopramid trước khi dùng hóa chất, có thể nhắc lại sau mỗi 4 - 6 giờ khi cần. Để dự phòng nôn muộn sau hóa trị liệu, dùng metoclopramid cùng với dexamethason, uống metoclopramid 20 - 40 mg (hoặc 0,5 mg/kg), 2 - 4 lần mỗi ngày trong 3 - 4 ngày.

**Dự phòng buồn nôn và nôn sau phẫu thuật:** Tiêm bắp 10 - 20 mg vào lúc gần cuối cuộc mổ.

**Hỗ trợ trong thủ thuật đặt ống vào ruột non:** Người lớn và trẻ trên 14 tuổi: tiêm tĩnh mạch trực tiếp liều duy nhất 10 mg.

**Hỗ trợ trong chụp X-quang đường tiêu hóa trên:** Tiêm tĩnh mạch trực tiếp liều duy nhất 10 mg.

**Trào ngược dạ dày thực quản:** Uống 10 - 15 mg, 4 lần mỗi ngày, 30 phút trước các bữa ăn và trước khi đi ngủ. Nếu triệu chứng ít xảy ra hoặc xảy ra vào những khung giờ nhất định, uống 1 liều 20 mg, trước khi triệu chứng có thể xảy ra.

**Trẻ em**

**Dự phòng buồn nôn và nôn muộn do hóa trị liệu, dự phòng buồn nôn và nôn sau phẫu thuật:** 100 - 150 microgam/kg (tối đa 10 mg), tối đa 3 lần mỗi ngày, dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Khi tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm trong ít nhất là 3 phút.

**Hỗ trợ trong thủ thuật đặt ống vào ruột non:** Tiêm tĩnh mạch trực tiếp liều duy nhất. Trẻ dưới 6 tuổi dùng 0,1 mg/kg; trẻ từ 6 - 14 tuổi dùng 2,5 - 5 mg.

**Đối tượng đặc biệt**

**Suy thận:**  $Cl_{cr} \leq 40$  ml/phút: Nên giảm liều còn 50%.

**Suy gan:** Không cần điều chỉnh liều.

**Tương tác thuốc**

Chống chỉ định phối hợp các thuốc kích thích dopamin (bao gồm cả thuốc không điều trị Parkinson) và levodopa với metoclopramid vì có tính đối kháng lẫn nhau. Dùng một thuốc chống nôn khác không có tác dụng ngoại tháp.

Rượu có thể làm tăng tác dụng ức chế TKTW của metoclopramid, nên tránh phối hợp.

Do metoclopramid làm tăng nhu động đường tiêu hóa nên có thể làm thay đổi hấp thu của một số thuốc, cần cân nhắc khi phối hợp, cụ thể là:

Thuốc kháng cholinergic, dẫn xuất morphin: Có đối kháng cạnh tranh về ảnh hưởng trên nhu động đường tiêu hóa.

Thuốc ức chế TKTW (dẫn xuất morphin, thuốc chống lo âu, thuốc an thần kháng histamin H<sub>1</sub>, thuốc an thần chống trầm cảm, barbiturat, clonidin và các thuốc liên quan): Làm tăng ảnh hưởng trên tâm thần.

Thuốc an thần kinh: Có thể làm tăng tác dụng của các thuốc an thần kinh và gây rối loạn ngoại tháp.

Thuốc tác dụng trên hệ serotonin: Có thể tăng nguy cơ gặp hội chứng serotonin.

Digoxin: Có thể làm giảm sinh khả dụng của digoxin, cần theo dõi nồng độ digoxin khi dùng phối hợp.

Cyclosporin: Làm tăng sinh khả dụng của cyclosporin, cần theo dõi nồng độ cyclosporin huyết tương khi dùng phối hợp.

Mivacurium và suxamethonium: Metoclopramid tiêm có thể làm kéo dài tác dụng chẹn thần kinh cơ của mivacurium và suxamethonium (thông qua ức chế cholinesterase huyết tương).

Các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh, như fluoxetine và paroxetine, làm tăng nồng độ metoclopramid. Cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện các ADR.

**Tương kỵ**

Metoclopramid tiêm tương kỵ với cephalotin natri và các cephalosporin khác, cloramphenicol natri, calci gluconat, erythromycin lactobionat, furosemid, cisplatin, methotrexat, penicilin G kali và natri bicarbonat.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** rối loạn ngoại tháp, lơ mơ, lú lẫn, tình trạng ngủ gà (nặng), ngừng tim, ngừng thở. Các triệu chứng này cũng có thể gặp khi dùng liều bình thường nhưng hiếm, đặc biệt hay gặp ở trẻ em và người trẻ tuổi khi sử dụng liều cao để điều trị nôn và buồn nôn do thuốc chống ung thư.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu xảy ra rối loạn ngoại tháp, sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng gồm benzodiazepin ở trẻ nhỏ và/hoặc các thuốc kháng cholinergic (diphenhydramin)/thuốc điều trị Parkinson ở người lớn. Nếu ngộ độc cấp và chưa mê, có thể rửa dạ dày. Nếu hôn mê, đặt nội khí quản có bơm bóng trước khi rửa dạ dày để ngăn sặc vào phổi.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

**METOPROLOL**

**Tên chung quốc tế:** Metoprolol.

**Mã ATC:** C07AB02.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế thụ thể giao cảm chọn lọc beta<sub>1</sub>.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 50 mg, 100 mg metoprolol tartrat.

Viên nén giải phóng chậm chứa metoprolol succinat hàm lượng 23,75 mg; 47,5 mg; 95 mg; 190 mg (tương đương với 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg metoprolol tartrat).

Ống tiêm (metoprolol tartrat): 5 mg/5 ml. Mỗi ống tiêm chứa 45 mg natri clorid.

**Dược lực học**

Metoprolol là một thuốc đối kháng chọn lọc beta<sub>1</sub>-adrenergic. Tuy nhiên thuốc không có tác dụng chọn lọc tuyệt đối trên thụ thể beta<sub>1</sub>-adrenergic (chủ yếu phân bố ở cơ tim) và có thể ức chế cả thụ thể beta<sub>2</sub>-adrenergic nằm chủ yếu ở hệ cơ trơn phế quản và mạch máu khi dùng liều cao.

Thuốc không có hoạt tính giao cảm nội tại và có rất ít tác dụng ổn định màng.

Thuốc có tác dụng giảm co bóp cơ tim, làm chậm nhịp xoang và làm giảm dẫn truyền nút nhĩ - thất, giảm cung lượng tim, giảm huyết áp.

Do ngăn cản tác dụng làm tăng tần số tim, tăng huyết áp, tốc độ và mức độ co cơ tim của catecholamin, metoprolol làm giảm nhu cầu oxygen của tim ở mọi mức độ gắng sức, do đó thuốc được dùng để điều trị dài hạn chứng đau thắt ngực. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có suy tim, sự chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng nhu cầu oxy do tăng độ dài sợi cơ thất trái và tăng áp lực buồng tim cuối tâm trương.

### Dược động học

Metoprolol tartrat được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn theo đường uống, nhưng sinh khả dụng tương đối thấp (khoảng 50%) do sự chuyển hóa trước. Thuốc xuất hiện trong huyết tương trong khoảng 10 phút, đạt nồng độ đỉnh sau 90 phút và hấp thu hoàn toàn liều đơn 20 - 100 mg dạng viên nén quy ước sau khoảng 2,5 - 3 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh khi dùng viên nén giải phóng kéo dài khoảng 7 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của metoprolol khi dùng dạng giải phóng kéo dài bằng khoảng 25 - 50% nồng độ đỉnh đạt được khi dùng viên nén quy ước một lần một ngày hoặc chia nhiều lần một ngày. Sinh khả dụng đường uống ở trạng thái cân bằng của metoprolol succinat dạng giải phóng kéo dài với liều quy đổi tương đương 50 - 400 mg metoprolol tartrat dùng một lần một ngày xấp xỉ khoảng 77% so với viên nén quy ước khi dùng với liều tương đương một lần một ngày hoặc chia nhiều lần một ngày. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng metoprolol tartrat tới khoảng 70%, tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu dạng viên giải phóng kéo dài. Nồng độ của thuốc trong huyết tương thay đổi trong phạm vi rộng (tới 17 lần), có lẽ do những khác biệt di truyền trong tốc độ chuyển hóa.

Metoprolol được phân bố rộng trong cơ thể, nồng độ thuốc trong tim, gan, phổi, nước bọt lớn hơn trong huyết tương. Thuốc qua được hàng rào nhau thai và máu não. Metoprolol gắn với protein huyết tương khoảng 11 - 12%. Thuốc xuất hiện trong sữa với nồng độ gấp 3 - 4 lần trong máu mẹ, tuy nhiên nguy cơ xuất hiện ADR thấp ở trẻ khi mẹ dùng liều thông thường, trừ trường hợp mẹ thuộc typ chuyển hóa chậm.

Metoprolol chuyển hóa mạnh bởi hệ thống CYP2D6 ở gan, chỉ khoảng 5% thuốc đường uống và 10% thuốc đường tĩnh mạch được đào thải dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu. Nửa đời của metoprolol từ 3 đến 4 giờ ở người có chuyển hóa hydroxyl hóa nhanh, khoảng 7 giờ ở người có chuyển hóa hydroxyl hóa chậm. Độ thanh thải xấp xỉ 1 lít/phút.

Trên bệnh nhân suy thận, sinh khả dụng và nửa đời của metoprolol khác biệt không đáng kể so với người bình thường do đó thường không cần phải giảm liều trên bệnh nhân suy thận mạn tính.

Trên bệnh nhân xơ gan, sinh khả dụng của metoprolol có thể tăng, độ thanh thải có thể giảm tuy nhiên sự thay đổi này chỉ có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân có suy giảm chức năng gan nặng hoặc bệnh nhân có cầu nối cửa - chủ. Trên bệnh nhân có cầu nối cửa - chủ, độ thanh thải toàn phần là 0,3 lít/phút, AUC cao hơn 6 lần so với người khỏe mạnh.

### Chỉ định

Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác.

Điều trị dài hạn đau thắt ngực.

Nhồi máu cơ tim cấp giai đoạn sớm với huyết động ổn định.

Phòng ngừa cơn đau tim mạch và tái nhồi máu sau nhồi máu cơ tim cấp. Suy tim mạn tính.

Loạn nhịp tim nhanh, đặc biệt cơn nhịp nhanh trên thất.

Phòng đau nửa đầu.

### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Ngoài ra, với các dạng bào chế và chỉ định riêng biệt, thuốc có thêm các chống chỉ định sau:

#### **Với dạng bào chế giải phóng nhanh và đường tiêm**

Trong điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, metoprolol chống chỉ định đối với những bệnh nhân có nhịp tim chậm xoang; block nhĩ thất độ 2 hoặc 3; sốc do tim và suy tim mất bù; hội chứng suy nút xoang (trừ trên bệnh nhân có máy tạo nhịp tim nhân tạo); bệnh động mạch ngoại vi mức độ nặng; tăng huyết áp do u tủy thượng

thận chưa được điều trị, tiền sử hen hoặc co thắt phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ nặng.

Trong điều trị sau nhồi máu cơ tim, metoprolol chống chỉ định đối với những bệnh nhân có tần số tim dưới 45 lần/phút; block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3; block nhĩ thất độ 1 rõ rệt (khoảng PR  $\geq$  0,24 giây; huyết áp tâm thu dưới 100 mmHg; hoặc suy tim từ vừa đến nặng).

**Với dạng bào chế giải phóng kéo dài:** Metoprolol chống chỉ định với những bệnh nhân có nhịp tim chậm mức độ nặng, block nhĩ thất độ 2 hoặc 3, sốc tim, suy tim mất bù, hội chứng suy nút xoang (trừ trên bệnh nhân có máy tạo nhịp tim nhân tạo).

### Thận trọng

Thuốc chẹn beta cần phải sử dụng thận trọng trên bệnh nhân hen phế quản. Nếu khởi đầu điều trị metoprolol trên bệnh nhân hen phế quản đang dùng thuốc chủ vận beta-2 (đường uống hoặc đường hít), cần theo dõi và điều chỉnh tăng liều thuốc chủ vận beta<sub>2</sub> nếu cần thiết.

Metoprolol có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc điều trị đái tháo đường và che lấp triệu chứng hạ đường huyết.

Metoprolol trong một số hiếm trường hợp có thể làm trầm trọng thêm các rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, thậm chí có thể gây block nhĩ thất. Trên bệnh nhân có block nhĩ thất mức độ 1, việc dùng thuốc chẹn beta phải rất thận trọng.

Metoprolol có thể làm nặng thêm các triệu chứng của bệnh lý mạch ngoại biên do tác dụng hạ huyết áp của thuốc này.

Khi kê đơn metoprolol cho bệnh nhân có u tủy thượng thận, cần dùng thuốc chẹn alpha trước khi khởi đầu metoprolol và trong khi điều trị bằng metoprolol.

Trên bệnh nhân có đau thắt ngực Prinzmetal, các thuốc chẹn beta, chọn lọc cần được sử dụng thận trọng vì metoprolol có thể làm tăng số lượng và khoảng thời gian của cơn đau thắt ngực.

Metoprolol có thể làm che lấp các triệu chứng của nhiễm độc tuyến giáp. Vì vậy, cần sử dụng thận trọng trên bệnh nhân đang có hoặc nghi ngờ có nhiễm độc tuyến giáp và đồng thời cần theo dõi chặt chẽ chức năng tuyến giáp và chức năng tim.

Trước phẫu thuật, bác sĩ gây mê cần biết bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta. Không khuyến cáo ngừng thuốc chẹn beta trong phẫu thuật. Không ngừng đột ngột thuốc chẹn beta. Nếu phải ngừng thuốc, nếu có thể, cần giảm dần liều trong ít nhất 2 tuần. Liều metoprolol cần giảm xuống mức 25 mg trong ít nhất 6 ngày trước khi ngừng hoàn toàn. Nếu xuất hiện các triệu chứng, tốc độ giảm dần liều cần chậm hơn. Ngừng đột ngột thuốc chẹn beta có thể làm trầm trọng hơn suy tim và tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột tử.

Tương tự như các thuốc chẹn beta, metoprolol có thể làm tăng tính nhạy cảm với các dị nguyên và mức nghiêm trọng của phản ứng phản vệ nếu xảy ra. Trên các bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta, phản ứng phản vệ khi xảy ra sẽ nghiêm trọng hơn. Việc dùng adrenalin có thể sẽ không đạt được đáp ứng điều trị tối ưu.

Metoprolol có thể thúc đẩy khởi phát hoặc làm nặng hơn tình trạng vảy nến.

Tình trạng khô mắt có/không kèm phát ban da có thể xảy ra. Trong phần lớn các trường hợp, các triệu chứng này thoái lui khi ngừng metoprolol. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về những tác động có thể xảy ra trên mắt. Nếu tác dụng này xảy ra, nên cân nhắc ngừng metoprolol.

Cho tới hiện tại, dữ liệu liên quan đến việc sử dụng metoprolol trên bệnh nhân suy tim có kèm các tình trạng dưới đây vẫn còn chưa đầy đủ:

Suy tim không ổn định (NYHA IV).

Nhồi máu cơ tim cấp hoặc đau thắt ngực không ổn định trong vòng 28 ngày trước đó.

Suy giảm chức năng thận.

Suy giảm chức năng gan.

Bệnh nhân trên 80 tuổi hoặc dưới 40 tuổi.

Bệnh van tim có ảnh hưởng đáng kể đến huyết động.

Bệnh phì đại cơ tim tắc nghẽn.

Trong phẫu thuật hoặc trong vòng 4 tháng sau phẫu thuật.

Trong trường hợp chậm nhịp tim, nên giảm liều; hoặc nên ngừng thuốc từ từ.

Metoprolol tartrat có thể không nên dùng trên bệnh nhân suy tim sung huyết chưa được điều trị. Cần kiểm soát tình trạng suy tim sung huyết trước. Nếu đồng thời đang điều trị bằng digoxin, cần thận trọng vì cả hai thuốc đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất và có nguy cơ bị phân ly nhĩ thất. Bên cạnh đó, các biến chứng trên tim mạch nhẹ có thể xảy ra, với biểu hiện nhịp tim chậm, chóng mặt và có thể trầm trọng hơn.

**Thời kỳ mang thai**

Thuốc dễ dàng đi qua nhau thai, làm nồng độ metoprolol trong huyết thanh của mẹ và thai nhi lúc sinh gần bằng nhau. Thuốc làm giảm tưới máu nhau thai và có thể gây tử vong thai nhi hoặc sinh non.

Trên phụ nữ mang thai có tăng huyết áp nhẹ - trung bình dùng metoprolol dài hạn, đã có ghi nhận tình trạng thai nhi chậm tăng trưởng. Đã có báo cáo về việc thuốc chẹn beta gây kéo dài thời gian chuyển dạ và làm chậm nhịp tim ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Cũng có các báo cáo về tình trạng hạ đường huyết, hạ huyết áp, tăng bilirubin huyết và tình trạng ức chế đáp ứng với giảm oxy mô trên trẻ sơ sinh. Do vậy, cần sử dụng liều thấp nhất có thể và cần ngừng thuốc trước 48 - 72 giờ dự kiến sinh, nếu không, cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của ức chế beta trên trẻ sơ sinh (ví dụ: tác dụng trên tim, phổi).

Trên động vật, không có chứng cứ về khả năng gây quái thai của metoprolol, tuy nhiên có thể gây giảm lưu lượng máu tới dây rốn, chậm phát triển, chậm với hóa và tăng tỉ lệ tử vong của thai và tử vong sau sinh.

Vì chưa nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra chặt chẽ nên chỉ được dùng metoprolol cho người trong thời kỳ mang thai nếu thật sự cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Metoprolol được bài tiết trong sữa với lượng rất nhỏ mặc dù nồng độ trong sữa mẹ ghi nhận được cao gấp khoảng 3 lần so với trong huyết tương mẹ. Lượng metoprolol mà trẻ nhận được khi bú một lít sữa mẹ một ngày chỉ dưới 1 mg, lượng này được cho là ít có ý nghĩa trên lâm sàng. Chưa quan sát thấy biến cố bất lợi trên trẻ bú mẹ, tuy nhiên nên thận trọng và theo dõi các tác dụng toàn thân của thuốc trên trẻ khi mẹ dùng metoprolol trong thời kỳ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Phần lớn ở mức độ nhẹ và có tính nhất thời.

*Rất thường gặp*

Tim mạch: giảm huyết áp đáng kể và hạ huyết áp tư thế đứng.

Toàn thân: mệt mỏi.

*Thường gặp*

TKTW: đau đầu, chóng mặt.

Tim mạch: nhịp tim chậm, rối loạn thăng bằng, đánh trống ngực, giảm tuần hoàn ngoại biên (lạnh các chi).

Dạ dày - ruột: ợ nóng, ỉa chảy, khô miệng, đau bụng, táo bón.

Hô hấp: thở khô khè, khó thở.

*Ít gặp*

Tim mạch: suy tim, bloc nhĩ thất độ 1.

Tâm thần: trầm cảm, rối loạn tập trung, buồn ngủ, mất ngủ, mơ ác mộng.

TKTW: dị cảm.

Dạ dày - ruột: nôn.

Nội tiết, chuyển hóa: giảm ham muốn, nặng thêm bệnh đái tháo đường, tăng cân.

Da và mô dưới da: ban da (mày đay, tổn thương loạn dưỡng da), tăng tiết mồ hôi.

Hô hấp: co thắt phế quản.

Hệ cơ xương: co thắt cơ.

Toàn thân: phù.

*Hiếm gặp*

Toàn thân: tăng tiết mồ hôi.

TKTW: ác mộng, trầm cảm, ảo giác.

Nội tiết: làm xấu đi tình trạng đái tháo đường tiềm ẩn.

Tâm thần: lo lắng.

Mắt: rối loạn thị giác, khô hoặc kích ứng mắt, viêm kết mạc.

Tim mạch: rối loạn chức năng tim, loạn nhịp tim, rối loạn dẫn truyền.

Hô hấp: viêm mũi.

Tiêu hóa: khô miệng.

Gan mật: chỉ số enzym gan bất thường.

Da và mô dưới da: rụng tóc.

Hệ sinh dục: bất lực và các rối loạn tinh dục khác, hội chứng Peyronie.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Thuốc dùng đường uống hoặc tĩnh mạch. Thuốc có thể uống gần bữa ăn hoặc xa bữa ăn. Tuy nhiên, nên cố định về thời điểm uống giữa các ngày để giảm thiểu dao động về tác dụng của thuốc, ví dụ: cùng là ngay sau bữa ăn hoặc cùng là trước khi ăn. Với dạng bào chế giải phóng chậm, thông thường nên uống nguyên viên, không nhai, bẻ, nghiền. Nếu dạng bào chế giải phóng chậm chứa metoprolol succinat có vạch chia viên, có thể bẻ viên theo vạch chia để uống tuy nhiên không được nhai hay nghiền sau đó.

**Liều lượng**

**Liều cho người lớn**

**Tăng huyết áp:** Liều bắt đầu thông thường là 50 - 100 mg mỗi ngày, uống một lần hoặc chia thành liều nhỏ, dùng một mình hoặc phối hợp với một thuốc lợi tiểu. Có thể tăng liều cách một tuần (hay dài hơn) cho tới khi đạt giảm huyết áp tối ưu. Thường liều dùng có tác dụng tối đa trong vòng 1 tuần. Liều hiệu quả thường là 50 - 300 mg mỗi ngày. Trên một số bệnh nhân, đặc biệt khi sử dụng liều thấp (ví dụ 100 mg mỗi ngày), huyết áp có thể tăng nhẹ ở cuối khoảng đưa liều với chế độ liều một lần hoặc hai lần một ngày. Nếu đáp ứng điều trị không duy trì được cả ngày, có thể cần tăng liều, dùng nhiều lần mỗi ngày hơn hoặc dùng dạng bào chế giải phóng kéo dài.

**Viên giải phóng chậm:** Tổng liều hàng ngày giống như trên nhưng uống 1 lần.

Tổng liều hàng ngày không quá 450 mg với viên quy ước và 400 mg với viên giải phóng kéo dài.

**Đau thắt ngực:** Liều bắt đầu thông thường là 100 mg/ngày, chia làm 2 lần uống hoặc 1 lần. Có thể tăng dần liều cách một tuần cho tới khi đạt đáp ứng lâm sàng tối ưu hoặc khi nhịp tim chậm rõ rệt. Liều hiệu quả từ 100 - 400 mg mỗi ngày. Nếu cần ngừng metoprolol, nên giảm dần liều trong thời gian 1 đến 2 tuần.

**Điều trị sau nhồi máu cơ tim:**

**Điều trị sớm sau nhồi máu cơ tim:**

Nên bắt đầu điều trị metoprolol càng sớm càng tốt nếu bệnh nhân không có dấu hiệu bất ổn về huyết động và các loạn nhịp chậm và bắt đầu bằng tiêm tĩnh mạch ba lần, mỗi lần 5 mg metoprolol, tiêm cách nhau khoảng 2 phút. Trong khi tiêm tĩnh mạch, phải giám sát cẩn thận huyết áp, tần số tim và điện tâm đồ. Nên cho bệnh nhân uống viên nén metoprolol mỗi lần 50 mg, cứ 6 giờ một lần, bắt đầu cho uống 15 phút sau lần tiêm tĩnh mạch cuối cùng và tiếp tục trong 48 giờ. Sau đó, bệnh nhân dùng liều duy trì mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần. Những bệnh nhân tỏ ra không dung nạp toàn liều tiêm tĩnh mạch thì nên bắt đầu điều trị với viên nén metoprolol mỗi lần 25 mg

hoặc 50 mg, cứ 6 giờ một lần, vào thời gian 15 phút sau lần tiêm tĩnh mạch cuối cùng, ngay khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cho phép. Ở bệnh nhân không dung nạp thuốc nghiêm trọng, phải ngừng điều trị với metoprolol.

**Điều trị muện - nhồi máu cơ tim:** Nên bắt đầu điều trị bệnh nhân với viên nén metoprolol, mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần ngay khi điều kiện lâm sàng cho phép; điều trị liên tục trong ít nhất 3 tháng, có thể tới 2 năm nếu bệnh nhân dung nạp tốt và không có chống chỉ định.

**Điều trị loạn nhịp tim:** Liều uống thường dùng là 50 mg/lần, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày. Nếu cần, tăng lên tới 300 mg mỗi ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Để điều trị cấp cứu loạn nhịp tim, có thể tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu tới 5 mg, với tốc độ 1 - 2 mg/phút.

Nếu cần thiết, có thể nhắc lại ở khoảng cách 5 phút một lần cho tới tổng liều là 15 mg. Khi loạn nhịp cấp đã được kiểm soát, có thể bắt đầu dùng liều duy trì uống không vượt quá 50 mg, 3 lần mỗi ngày, 4 - 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch.

**Điều trị suy tim:** Liều khởi đầu 25 mg, một lần một ngày trên bệnh nhân NYHA II hoặc liều khởi đầu thấp hơn là 12,5 mg, một lần một ngày trên bệnh nhân có suy tim nặng hơn. Liều cần được hiệu chỉnh gấp đôi mỗi 2 tuần cho tới khi đạt liều 200 mg, một lần một ngày hoặc tới liều tối đa dung nạp được. Nếu các triệu chứng của suy tim tăng khi đang dùng metoprolol, có thể cần tăng liều của thuốc lợi tiểu dùng kèm và không tăng liều metoprolol cho tới khi các triệu chứng xấu đi của suy tim (như tình trạng ứ dịch) được ổn định. Có thể cần phải giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc. Trên các bệnh nhân suy tim có tình trạng chậm nhịp tim có triệu chứng hoặc block tim mức độ 2 hoặc 3, cần giảm liều metoprolol.

**Dự phòng đau nửa đầu:** 100 - 200 mg/ngày chia làm nhiều lần.

**Điều trị hỗ trợ trong cường giáp trạng:** 50 mg/lần, 4 lần/ngày.

**Người cao tuổi:** Người cao tuổi có thể tăng hoặc giảm nhạy cảm với tác dụng của liều thông thường ở người lớn.

**Người suy gan:** Thường không cần chỉnh liều ở bệnh nhân xơ gan. Có thể cần giảm liều ở suy gan nặng.

**Người suy thận:** Không cần chỉnh liều.

**Liều trẻ em**

**Tăng huyết áp, dùng đường uống:**

Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: Khởi đầu 1 mg/kg, 2 lần/ngày, tăng liều nếu cần thiết tới tối đa là 8 mg/kg/ngày (tối đa 400 mg) chia thành 2 - 4 liều.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: Khởi đầu 50 - 100 mg/ngày, tăng liều nếu cần tới 200 mg/ngày chia 1 - 2 liều, tối đa 400 mg/ngày (tuy nhiên hiếm khi cần liều cao hơn).

**Loạn nhịp tim, dùng đường uống:**

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 50 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày, nếu cần có thể tăng tới 300 mg/ngày chia thành nhiều liều.

**Tương tác thuốc**

**Các tương tác nên tránh phối hợp**

**Dẫn xuất của acid barbituric:** Barbiturat có thể cảm ứng enzym chuyển hóa metoprolol.

**Thuốc chẹn kênh calci:** Verapamil hoặc diltiazem có thể làm tăng tác dụng hướng cơ âm tính. Không nên sử dụng verapamil đường tĩnh mạch trên bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta do tăng nguy cơ hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất và giảm chức năng thất trái. Chống chỉ định phối hợp này trên bệnh nhân có giảm chức năng tim. Các thuốc chẹn kênh calci dẫn xuất dihydropyridin như nifedipin, amlodipin có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, suy tim trên nền bệnh nhân có suy giảm chức năng tim tiềm tàng.

**Các tương tác có thể cần hiệu chỉnh liều**

**Amiodaron:** Đã ghi nhận tình trạng chậm nhịp xoang nặng trên bệnh nhân dùng đồng thời amiodaron và metoprolol. Amiodaron có nửa đời thải trừ rất dài (xấp xỉ 50 ngày), vì vậy tương tác chậm

có thể xảy ra sau khi ngừng amiodaron một thời gian dài.

**Thuốc chống loạn nhịp nhóm I:** Thuốc chống loạn nhịp nhóm I có tác dụng hướng cơ âm tính hiệp đồng với metoprolol, có thể dẫn tới các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên huyết động trên bệnh nhân có giảm chức năng thất trái. Phối hợp này cần tránh trên bệnh nhân có hội chứng suy nút xoang và có bệnh lý trên dẫn truyền nhĩ - thất. Tương tác ghi nhận nhiều nhất với disopyramid.

**Thuốc ức chế CYP2D6:** Các thuốc ức chế CYP2D6 có thể làm tăng nồng độ metoprolol trong huyết tương. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng bao gồm: thuốc chống trầm cảm như fluoxetin, paroxetin hoặc bupropion; các thuốc chống loạn thần như thioridazin, thuốc chống loạn nhịp như propafenon, thuốc chống virus như ritonavir, thuốc kháng histamin như diphenhydramin, thuốc chống sốt rét như hydroxycloquin hoặc quinidin, thuốc chống nấm như terbinafin và các thuốc điều trị loét dạ dày như cimetidin. Có thể cần chỉnh liều metoprolol trên bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc trên.

**Diphenhydramin:** Làm giảm độ thanh thải của metoprolol tới 2,5 lần trên các bệnh nhân có quá trình hydroxyl hóa qua CYP2D6 nhanh, từ đó dẫn tới tăng tác dụng của metoprolol.

**Digitalis:** Phối hợp có thể dẫn tới tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và gây ra chậm nhịp tim

**Thuốc ức chế MAO:** Sử dụng thận trọng vì có thể dẫn tới chậm nhịp tim và tăng tác dụng hạ huyết áp. Cần theo dõi huyết áp và nhịp tim khi khởi đầu điều trị.

**Thuốc điều trị tăng huyết áp tác động trung ương (clonidin, guanfacin, methyldopa...):** Khi đang sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn beta, ngừng đột ngột các thuốc tác động trung ương, đặc biệt trước khi ngừng thuốc chẹn beta có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp hồi ứng.

**Paroxetin:** Có thể làm tăng nồng độ metoprolol huyết tương, dẫn tới tăng tác dụng ức chế beta.

**Ergotamin:** Thận trọng khi phối hợp vì thuốc chẹn beta có thể ảnh hưởng tới tuần hoàn ngoại biên.

**Nitrat:** Có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của metoprolol.

**Thuốc giống phó giao cảm:** Có thể dẫn tới chậm nhịp tim kéo dài.

**Thuốc giống giao cảm:** Metoprolol đối kháng với tác dụng trên thụ thể beta<sub>1</sub> của các thuốc giống giao cảm nhưng ảnh hưởng ít tới tác dụng giãn phế quản của các thuốc chủ vận beta<sub>2</sub> ở liều điều trị.

**Thuốc gây mê toàn thân:** Tăng tác dụng ức chế tim, tuy nhiên phối hợp này không chống chỉ định.

**Insulin và thuốc điều trị đái tháo đường đường uống:** Có thể tăng tác dụng hạ đường huyết khi dùng cùng thuốc chẹn beta, đặc biệt là các thuốc chẹn beta không chọn lọc. Trong trường hợp này, có thể cần chỉnh liều của các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống.

**Thuốc chẹn alpha như prazosin, tamsulosin, terazosin, doxazosin:** Tăng nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt hạ huyết áp tư thế đứng mức độ nặng.

**Thuốc giãn cơ:** Metoprolol có thể làm tăng tác dụng giãn cơ. Cần theo dõi huyết áp và chỉnh liều thuốc điều trị tăng huyết áp khi cần.

**Lidocain:** Metoprolol có thể làm tăng độ thanh thải của lidocain.

**Chất cảm ứng enzym gan như rifampicin:** Có thể làm giảm nồng độ metoprolol trong huyết tương.

**Các kháng acid:** Có thể làm tăng nồng độ metoprolol trong huyết tương.

**Thuốc điều trị tăng huyết áp khác:** Hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp. Thận trọng khi phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác hoặc các thuốc có thể làm giảm huyết áp, như thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, phenothiazin. Tuy nhiên, phối hợp các thuốc điều trị tăng huyết áp thường được sử dụng vì lợi ích kiểm soát huyết áp.

**Quá liều và xử trí**

Những dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra trong sử dụng quá liều

với metoprolol là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu; có thể áp dụng những biện pháp sau đây:

Rửa dạ dày.

Nhịp tim chậm: Dùng atropin. Nếu không có đáp ứng, có thể sử dụng thận trọng isoproterenol.

Hạ huyết áp: Có thể dùng một thuốc tăng huyết áp, ví dụ, norepinephrin hoặc dopamin.

Co thắt phế quản: Có thể dùng một thuốc kích thích beta<sub>2</sub> và/hoặc một dẫn chất theophyllin.

Suy tim: Có thể dùng một glycosid của digitalis và thuốc lợi tiểu. Trong choáng do tình cơ cơ tim không đầy đủ, có thể cân nhắc dùng dobutamin, isoproterenol hoặc glucagon.

Cập nhật lần cuối: 2018.

## METRONIDAZOL

**Tên chung quốc tế:** Metronidazole.

**Mã ATC:** A01AB17, D06BX01, G01AF01, J01XD01, P01AB01.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg, 500 mg.

Thuốc đạn trực tràng: 500 mg, 1 000 mg.

Thuốc trứng 500 mg.

Hỗn dịch: 40 mg/ml.

Gel dùng tại chỗ: 750 mg/100 g (tuýp 30 g).

Dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ 500 mg metronidazol/100 ml, pha trong dung dịch đẳng trương hoặc có thêm manitol.

### Dược lực học

Metronidazol là một dẫn chất 5-nitroimidazol, có phổ hoạt tính rộng trên động vật nguyên sinh như amip, *Giardia* và trên vi khuẩn kỵ khí.

Cơ chế tác dụng của metronidazol còn chưa thật rõ. Trong tế bào vi khuẩn kỵ khí hoặc động vật nguyên sinh nhạy cảm, nhóm 5-nitro của thuốc bị khử bởi hệ enzym nitroreductase thành các chất trung gian không ổn định. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA làm phá vỡ cấu trúc DNA, đồng thời ức chế sinh tổng hợp acid nucleic, cuối cùng làm tế bào bị chết.

Metronidazol có tác dụng diệt amip thể hoạt động tại lòng ruột, thành ruột cũng như các cơ quan ngoài ruột khác như gan và phổi. Thuốc có tác dụng chống viêm với cơ chế chưa rõ, có thể do ức chế các gốc tự do gây tổn thương mô viêm. Metronidazol cũng được cho là có ảnh hưởng tới chức năng của bạch cầu, thay đổi cấu trúc tế bào lympho và ảnh hưởng tới miễn dịch tế bào.

**Phổ tác dụng:** Nói chung, metronidazol có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn kỵ khí và nhiều loại động vật nguyên sinh. Thuốc không có tác dụng với nấm, virus và hầu hết các vi khuẩn hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí không bắt buộc (tùy ý).

Với vi khuẩn: *In vitro*, metronidazol có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn Gram âm kỵ khí như *Bacteroides fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ureolyticus*, *B. vulgaris*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *P. gingivalis*, *Prevotella bivia*, *P. disiens*, *P. intermedia*, *Fusobacterium* và *Veillonella*; một số chủng *Mobiluncus*; thuốc cũng có tác dụng trên một số chủng kỵ khí Gram dương như *Clostridium* (*C. difficile*, *C. perfringens*), *Eubacterium*, *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*.

Hầu hết các chủng *Gardnerella vaginalis* chỉ nhạy cảm với

metronidazol ở nồng độ cao. Tuy nhiên, chất chuyển hóa 2-hydroxy của metronidazol có tác dụng trên vi khuẩn này mạnh gấp khoảng 4 - 8 lần so với metronidazol, do vậy thuốc có tác dụng *in vivo* khi được dùng đường toàn thân. Metronidazol có tác dụng hạn chế trên *Lactobacillus* hoặc các vi khuẩn hiếu khí khác phân lập từ âm đạo. *In vitro*, nồng độ tối thiểu ức chế 90% (MIC<sub>90</sub>) các chủng vi khuẩn kỵ khí Gram âm và dương nhạy cảm khoảng 0,125 - 6,25 microgam/ml. Nghiên cứu cho thấy nếu nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc vào khoảng ≤ 8 microgam/ml sẽ được coi là nhạy cảm với metronidazol, nếu nồng độ đó ≥ 32 microgam/ml thì xem như vi khuẩn đã kháng thuốc.

Với động vật nguyên sinh: Metronidazol có tác dụng với *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* và *Balantidium coli*. *In vitro*, hầu hết các chủng *E. histolytica* và *T. vaginalis* bị ức chế ở nồng độ thấp hơn 3 microgam/ml và hầu hết các chủng *G. lamblia* bị ức chế ở nồng độ khoảng 0,8 - 32 microgam/ml. Metronidazol tác dụng chủ yếu trên thể hoạt động của *E. histolytica*, rất ít tác dụng trên thể kén.

**Kháng thuốc:** Đã có báo cáo tới 70 - 75% chủng *Actinomyces* spp. và *Propionibacterium* spp., *Lactobacillus* kháng metronidazol. Kháng chéo với các nitroimidazol khác như tinidazol cũng đã xảy ra. Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải ở một số chủng *Trichomonas vaginalis* cũng đã được báo cáo. Mặc dù chưa rõ về mức độ quan trọng trên lâm sàng, nhưng nghiên cứu *in vitro* cho thấy một số chủng *T. vaginalis* phân lập được giảm nhạy cảm với metronidazol cũng giảm nhạy cảm với tinidazol. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MLC) của tinidazol với chủng này thấp hơn so với của metronidazol.

Đa số các chủng vi khuẩn kỵ khí phân lập được vẫn nhạy với metronidazol. Tuy vậy đã có báo cáo về *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kỵ khí khác kháng metronidazol. Cơ chế kháng có thể do giảm metronidazol đi vào tế bào, hoặc giảm hoạt tính nitroreductase, enzym có vai trò chuyển hóa metronidazol sang dạng có hoạt tính. Có lẽ vì ferredoxin giảm nhưng không mất hoàn toàn nên trường hợp các chủng vi khuẩn kháng thuốc vẫn có thể đáp ứng khi dùng metronidazol liều cao và kéo dài.

Khi dùng metronidazol đơn độc để điều trị *Campylobacter* hoặc *Helicobacter pylori* thì kháng thuốc phát triển khá nhanh. Do vậy, khi bị nhiễm cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí, phải phối hợp metronidazol với các thuốc kháng khuẩn khác.

### Dược động học

Metronidazol thường hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Khoảng 80 - 100% liều được hấp thu từ đường tiêu hóa. Sau khi uống liều đơn 500 mg dạng thuốc giải phóng nhanh vào lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 11,5 - 13 microgam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Có sự tương quan tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ trong huyết tương trong khoảng liều từ 200 - 2 000 mg.

Uống metronidazol dạng giải phóng kéo dài cùng với thức ăn làm tăng tỷ lệ hấp thu và nồng độ đỉnh trong huyết tương. Dùng liều 750 mg dạng giải phóng kéo dài trong 7 ngày liên tiếp, nồng độ đỉnh trung bình ở trạng thái cân bằng đạt được khoảng 12,5 microgam/ml và duy trì trong khoảng 6 - 8 giờ sau khi uống thuốc lúc đói, và đạt nồng độ cao hơn 19,4 microgam/ml, duy trì khoảng 4,6 giờ sau khi uống thuốc lúc không đói.

Khi dùng liều khởi đầu 15 mg/kg tiêm truyền trong 1 giờ, sau đó truyền 7,5 mg/kg, 6 giờ một liều thì nồng độ đỉnh huyết tương đạt được ở trạng thái cân bằng khoảng 26 microgam/ml. Trong một nghiên cứu quan sát, AUC không khác biệt khi dùng metronidazol 500 mg đường uống so với truyền tĩnh mạch trong 20 phút.

Dược động học của metronidazol khi dùng tại chỗ (dạng thuốc đặt)