

ngày trong 10 ngày. Nếu không dùng được đường uống, truyền tĩnh mạch 500 - 750 mg mỗi 6 - 8 giờ.

Viêm loét dạ dày tá tràng do H. pylori:

Uống 500 mg/lần, 3 lần mỗi ngày, cùng với bismuth subsalicylat hoặc bismuth subcitrat keo và các kháng sinh khác như amoxicilin hoặc tetracyclin kết hợp với 1 thuốc ức chế bơm proton, đợt điều trị kéo dài 1 - 2 tuần.

Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật: Truyền tĩnh mạch 15 mg/kg metronidazol trước phẫu thuật sao cho thuốc được kết thúc truyền trong vòng 1 giờ trước khi rạch da. Có thể cân nhắc lặp lại liều 7,5 mg/kg truyền tĩnh mạch tại thời điểm 6 giờ và 12 giờ sau liều đầu tiên.

Trẻ em

Điều trị nhiễm động vật nguyên sinh:

Bệnh do *Giardia*: Uống 15 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, trong 5 - 10 ngày.

Bệnh do giun rỗng *Dracunculus*: Uống 25 mg/kg/ngày, dùng trong 10 ngày; không được dùng quá 750 mg/ngày (dù trẻ trên 30 kg).

Điều trị amip: uống 35 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, tối đa 750 mg/lần, uống trong 5 - 10 ngày.

Điều trị nhiễm *Dientamoeba fragilis*: 20 - 40 mg/kg mỗi ngày, chia làm 3 liều, dùng trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm vi khuẩn kỵ khí:

Trẻ sơ sinh < 26 tuần tuổi thai hiệu chỉnh (số tuần tuổi thai + số tuần tuổi thực sau khi sinh): Truyền tĩnh mạch liều tải 15 mg/kg, sau đó 7,5 mg/kg/ngày.

Trẻ sơ sinh 26 - 34 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: Truyền tĩnh mạch liều tải 15 mg/kg, sau đó 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ.

Trẻ sơ sinh > 34 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: Truyền tĩnh mạch liều tải 15 mg/kg, sau đó 7,5 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ em 1 tháng tuổi: Uống 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 15 mg/kg liều tải, sau đó 7,5 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ em trên 2 tháng: Uống 7,5 mg/kg (tối đa 400 mg) mỗi 8 giờ, hoặc truyền tĩnh mạch 7,5 mg/kg mỗi 8 giờ.

Dự phòng phẫu thuật:

Trẻ sơ sinh tới 40 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: 7,5 - 15 mg/kg truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật.

Trẻ sơ sinh trên 40 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: 15 - 30 mg/kg truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật.

Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: 15 - 30 mg/kg (tối đa 500 mg) uống 2 giờ trước phẫu thuật hoặc truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 500 mg uống 2 giờ trước phẫu thuật hoặc truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật, lặp lại sau mỗi 8 giờ nếu cần.

Điều trị Helicobacter pylori

Phối hợp với amoxicilin và thuốc ức chế bơm proton: Uống 20 mg/kg/ngày chia làm 2 liều trong 10 - 14 ngày. Tối đa 1 g/ngày.

Điều chỉnh liều

Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc người cao tuổi khi cần thiết.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống đông coumarin: Metronidazol dùng đường uống hoặc tiêm có thể gây tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống, đặc biệt là warfarin, làm kéo dài thời gian prothrombin. Vì vậy tránh dùng đồng thời hoặc phải theo dõi thời gian prothrombin và điều chỉnh liều các thuốc chống đông nếu cần.

Các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT: Metronidazol khi dùng chung với các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc khi có kèm các yếu tố nguy cơ khác có thể làm tăng phản ứng bất lợi trên tim mạch của các thuốc này như gây kéo dài khoảng QT, loạn nhịp, thậm chí hiếm gặp có thể gây xoắn đỉnh.

Cimetidin ức chế chuyển hóa tại gan của metronidazol, làm tăng

nửa đời thải trừ của metronidazol, dẫn đến tăng ADR, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời.

Disulfiram: Không dùng đồng thời metronidazol với disulfiram, cần phải dùng hai thuốc ở những thời điểm cách xa nhau.

Lithi: Đã thấy báo cáo một số dấu hiệu độc của lithi khi dùng metronidazol cho những bệnh nhân đang điều trị lithi liều cao vì có thể gây tăng nồng độ trong huyết thanh, do vậy cần thận trọng và theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời.

Phenobarbital: Dùng đồng thời metronidazol và phenobarbital làm tăng chuyển hóa metronidazol nên thuốc thải trừ nhanh hơn.

Rượu và thuốc có chứa cồn: Metronidazol ức chế các enzym oxy hóa rượu và alcohol dehydrogenase gây phản ứng kiểu disulfiram. Vì vậy, không uống rượu hoặc dùng đồng thời các thuốc có chứa cồn trong khi điều trị với metronidazol.

Tương kỵ

Dung dịch metronidazol dạng pha sẵn tương kỵ với glucose 10%, dung dịch Hartmann, amphotericin B, benzylpenicilin, drotrecogin alfa, filgrastim, pantoprazol, amoxicilin/clavulanat. Thuốc tương hợp với dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% và glucose pha trong dung dịch natri clorid. Có thể tương hợp qua chạc 3 với acyclovir, cefotaxim, ceftazidim, cefuroxim, cisatracurium, clarithromycin, dopamin, esmolol, fluconazol, foscarnet, granisetron, labetalol, linezolid, magnesi sulfat, methylprednisolon natri succinat, midazolam, piperacilin/tazobactam, remifentanil, ampicilin, cefazolin, ceftriaxon, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, caspofungin, heparin, meropenem, milrinon, morphin sulfat, nicardipin, vasopressin.

Metronidazol dạng bột pha tiêm có pH rất thấp trước khi được trung hòa, có thể tương kỵ với nhiều dung môi hoặc thuốc khác. Do vậy không pha trộn với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã thấy báo cáo trường hợp ngộ độc quá liều metronidazol khi uống một liều duy nhất 15 g. Triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn và mất điều hòa, bệnh lý thần kinh ngoại biên, động kinh. Ảnh hưởng độc trên thần kinh như co giật, bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo sau 5 - 7 ngày dùng liều 6 - 10,4 g cách 2 ngày/lần.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2020.

MEXILETIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Mexiletine hydrochloride.

Mã ATC: C01BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim (nhóm IB).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 100 mg, 150 mg, 200 mg (tương đương 167 mg mexiletin), 250 mg.

Được lực học

Mexiletin có cấu trúc tương tự như lidocain nhưng lại có tác dụng khi uống và đó là lợi điểm lớn của mexiletin so với lidocain (xylocain). Thuốc có tác dụng gây tê tại chỗ và chống loạn nhịp tim. Tác dụng điện sinh lý cũng giống như của lidocain (thuốc chống loạn nhịp nhóm IB) và chủ yếu là làm giảm tốc tăng điện thế hoạt động ở pha 0 do ức chế dòng Na^+ đi vào tế bào. Mexiletin làm giảm thời gian trở hiệu quả (ERP) ở sợi Purkinje, tuy vậy mức độ giảm ít hơn so với giảm thời gian điện thế hoạt động (APD), dẫn đến tăng tỉ số ERP/APD.

Ở người có điện sinh lí tim bình thường, mexiletin ít có ảnh hưởng tới việc tạo xung và lan truyền xung động ở tim. Trong các thử nghiệm lâm sàng, thuốc không thấy gây ra bloc nhĩ thất độ 2 hoặc 3, cũng không gây ra kéo dài phức hợp QRS hoặc khoảng QT trên điện tâm đồ. Về lý thuyết thuốc có thể điều trị loạn nhịp thất liên quan đến kéo dài khoảng QT.

Ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền, đôi khi thuốc gây ra các tác động như ức chế nhịp xoang, kéo dài thời gian phục hồi nút xoang, giảm tốc độ dẫn truyền và kéo dài thời kỳ trơ hiệu quả.

Trên nghiên cứu có số lượng nhỏ bệnh nhân có và không có bệnh lý cơ tim, sau khi dùng mexiletin đường uống có cho thấy giảm cung lượng tim và tăng sức cản ngoại vi nhẹ, huyết áp và nhịp tim không đổi. Cũng giống như lidocain, mexiletin có thể ức chế hoạt động cơ tim sau khi dùng thuốc đường tĩnh mạch cho bệnh nhân có bệnh lý về tim.

Dược động học

Khác với lidocain, mexiletin ít bị chuyển hóa bước đầu khi qua gan, do vậy thích hợp với đường uống. Mexiletin được hấp thu dễ dàng và gần như toàn bộ ở đường tiêu hóa, sinh khả dụng của thuốc theo đường uống khoảng 90% trên người bình thường. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 3 giờ. Thử ăn không ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ hấp thu của thuốc. Tuy nhiên trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, sự hấp thu thuốc có thể bị chậm lại do tốc độ tháo rỗng dạ dày bị kéo dài.

Mexiletin phân bố nhanh trong cơ thể. Thể tích phân bố từ 5 đến 9 lít/kg. Khoảng 50 - 60% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc có thể qua được nhau thai và có thể khuếch tán vào sữa mẹ. Mexiletin được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành chất chuyển hóa không còn hoạt tính thông qua con đường chuyển hóa chính ở CYP2D6, ngoài ra còn có CYP1A2. Khoảng 10% thuốc được thải trừ nguyên vẹn qua thận.

Mexiletin được thải trừ chậm ở người, nửa đời thải trừ khoảng 10 giờ (dao động từ 5 - 15 giờ). Thông thường pH của nước tiểu không ảnh hưởng nhiều đến thải trừ thuốc, tuy nhiên nếu nước tiểu bị acid hóa, tốc độ thải trừ thuốc sẽ tăng lên, ngược lại kiềm hóa nước tiểu làm chậm thải trừ thuốc. Ở bệnh nhân suy gan, thuốc có nửa đời thải trừ kéo dài hơn. Nghiên cứu trên tám bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng, nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 25 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc thay đổi ít trên bệnh nhân suy thận.

Chỉ định

Loạn nhịp thất mà bác sĩ đánh giá là nguy hiểm tính mạng, có bằng chứng ghi nhận được, ví dụ như nhịp nhanh thất dai dẳng. Lần đầu sử dụng mexiletin cũng như các thuốc chống loạn nhịp điều trị các tình huống nguy hiểm tính mạng, nên diễn ra trong bệnh viện. Các thuốc chống loạn nhịp chưa cho thấy cải thiện được sống còn cho bệnh nhân. Không dùng điều trị ngoại tâm thu thất không triệu chứng.

Triệu chứng rối loạn trương lực cơ ở bệnh nhân người lớn mắc các rối loạn tăng trương lực cơ không do loạn dưỡng. Rối loạn này ở cơ thuộc nhóm bệnh hiếm gặp, bên cạnh thăm khám thông thường cần có xét nghiệm gen hoặc điện sinh lí chi tiết để chẩn đoán xác định và loại trừ các rối loạn khác ở cơ.

Chống chỉ định

Quá mẫn với mexiletin.

Nhạy cảm với bất kỳ loại thuốc gây tê tại chỗ nào.

Sốc tim.

Bloc tim hoàn toàn (ví dụ: bloc nhĩ thất độ 3) hoặc các bloc tim có thể dẫn đến bloc tim hoàn toàn (bloc nhĩ - thất độ 1 nhưng có khoảng PR kéo dài từ 240 ms trở lên và/hoặc phức hợp QRS rộng từ 120 ms, bloc nhĩ - thất độ 2, bloc nhánh, bloc 2 bó, bloc 3 bó).

Loạn nhịp thất không triệu chứng, không nguy hiểm tính mạng.

Rối loạn nhịp nhanh nhĩ, rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ.

Rối loạn chức năng nút xoang (bao gồm nhịp xoang dưới 50 nhịp/phút).

Dùng cùng các thuốc gây xoắn đỉnh.

Dùng cùng các thuốc có khoảng điều trị hẹp.

Tồn thương gan cấp.

Khi dùng với chỉ định trên bệnh lý về cơ, chống chỉ định trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim, hoặc có bất thường sóng Q trên điện tâm đồ, bệnh mạch vành có triệu chứng, suy tim có phân suất tống máu trung bình (40 - 49%) hoặc phân suất tống máu giảm (< 40%).

Thận trọng

Có thể dùng mexiletin để điều trị loạn nhịp thất nguy hiểm tính mạng cho bệnh nhân bloc nhĩ-thất độ 2, 3 có đặt máy tạo nhịp thất nhưng cần thận trọng và bệnh nhân cần được giám sát liên tục.

Thuốc có thể gây ra loạn nhịp hoặc làm nặng thêm tình trạng loạn nhịp, vì vậy cần đặc biệt thận trọng khi dùng mexiletin cho người bệnh rối loạn dẫn truyền tim, huyết áp thấp, suy tim nặng.

Trước khi dùng thuốc cần khám tim mạch cho bệnh nhân kỹ lưỡng và chi tiết (điện tâm đồ, giám sát tim mạch 24 - 48 giờ bằng Holter, siêu âm tim) để đánh giá khả năng dung nạp với mexiletin và đánh giá lại sớm sau khi bắt đầu dùng thuốc (ví dụ kiểm tra tim mạch lại sau 48 giờ).

Bệnh nhân không có bệnh lý tim mạch, khi điều trị bằng mexiletin, cần giám sát điện tâm đồ định kỳ 2 năm hoặc thường xuyên hơn nếu cần thiết.

Trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh lý tim mạch, cần đánh giá chi tiết tình trạng tim mạch (bao gồm điện tâm đồ) trước và ngay sau mỗi lần tăng liều thuốc. Khi điều trị duy trì, khám tim mạch gồm điện tâm đồ, Holter 24 - 48 giờ và siêu âm tim cần duy trì ít nhất hàng năm hoặc thường xuyên hơn trong lịch khám định kỳ cho bệnh lý tim mạch.

Cần giáo dục bệnh nhân nhận biết các dấu hiệu của loạn nhịp và lập tức liên hệ với cơ sở y tế khi có các dấu hiệu đó.

Rối loạn điện giải như tăng/giảm kali huyết, giảm magesi huyết làm tăng tác dụng gây loạn nhịp của mexiletin, do vậy cần giám sát điện giải trước và trong quá trình điều trị.

Bệnh nhân có bệnh lý gan hoặc rối loạn chức năng gan thứ phát do suy tim, cần được giám sát chặt chẽ khi dùng mexiletin.

Thuốc không được khuyến dùng trên bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng do có ít dữ liệu.

Tránh dùng thức ăn hoặc thuốc làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Mexiletin có liên quan đến phản ứng do thuốc đặc trưng bởi tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS) đặc biệt là trên những bệnh nhân quá mẫn với các thành phần của chế phẩm hoặc các thuốc gây tê tại chỗ.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân động kinh do thuốc có thể làm tăng tần suất các cơn động kinh.

Bệnh nhân có CYP2D6 chuyển hóa kém hoặc dùng thuốc ức chế CYP2D6, trước khi tăng liều thuốc cần đợi khoảng 7 ngày để đảm bảo thuốc đã đạt trạng thái cân bằng và bệnh nhân có thể dung nạp và đáp ứng với liều hiện tại.

Nếu bệnh nhân hút thuốc, liều mexiletin có thể cần cao hơn; khi bệnh nhân bỏ hút thuốc, có thể cần điều chỉnh giảm mexiletin.

Thời kỳ mang thai

Thuốc đi qua nhau thai nhưng chưa có đủ dữ liệu nghiên cứu ở người mang thai, phải cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Mexiletin bài tiết trong sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương người mẹ. Nếu người mẹ dùng mexiletin thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR được báo cáo thường xuyên nhất là đau bụng (12%), chóng mặt (8%) và mất ngủ (12%). Các ADR nghiêm trọng nhất được báo cáo là hội chứng DRESS và loạn nhịp (blocs nhĩ - thất, loạn nhịp, rung thất).

Thường gặp

Toàn thân: mệt mỏi, suy nhược, khó chịu vùng ngực.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Thần kinh: đau đầu, dị cảm, nhìn mờ, chóng mặt.

Tim mạch: loạn nhịp nhanh, đồ bưng, hạ huyết áp.

Tâm thần: ngủ gà.

Da: mụn trứng cá.

Cơ xương: đau ở các chi.

Ít gặp

Thần kinh: co giật, rối loạn ngôn ngữ.

Tim: loạn nhịp chậm.

Hiếm gặp

Gan: bất thường chức năng gan.

Chưa xác định được tần suất

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: hội chứng giống lupus, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson.

Tâm thần: ảo giác, lú lẫn.

Thần kinh: nhìn đôi, loạn thị.

Tim mạch: blocs nhĩ thất, trụy tuần hoàn, nóng bưng.

Hô hấp: xơ hóa phổi.

Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn, loét hoặc rò thực quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số ADR của thuốc trên hệ thần kinh và tiêu hóa có thể hồi phục, liên quan đến liều dùng. Nếu giảm liều thì các tác dụng này sẽ giảm.

Cần dùng thuốc ngay lập tức và điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ khi gặp ADR liên quan đến bất thường dẫn truyền tim hoặc tình trạng phải chống chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống ở tư thế thẳng. Để tránh kích thích đường tiêu hóa, uống thuốc vào lúc no.

Liều lượng thuốc phải được chỉnh theo tình trạng chung, mức độ bệnh cũng như đáp ứng của người bệnh.

Loạn nhịp thất: Khi loạn nhịp thất cần kiểm soát nhanh, sử dụng liều nạp ban đầu là 400 mg, sau đó 8 giờ tiếp tục dùng liều 200 mg mỗi 8 giờ. Tác dụng điều trị thường xuất hiện sau 30 phút đến 2 giờ. Khi loạn nhịp không cần kiểm soát nhanh, liều khởi đầu là 200 mg mỗi 8 giờ. Cần theo dõi tình trạng lâm sàng và điện tim (bao gồm Holter nếu cần) để đánh giá hiệu quả chống loạn nhịp và định hướng chỉnh liều thuốc. Mỗi lần chỉnh liều chỉ thay đổi 50 hoặc 100 mg so với liều trước đó, khoảng cách giữa 2 lần chỉnh liều là ít nhất 2 hoặc 3 ngày. Hiệu quả thường đạt được ở mức liều 200 - 300 mg mỗi 8 giờ. Nếu bệnh nhân chưa đáp ứng tốt và dung nạp tốt với thuốc, có thể tăng liều đến 400 mg mỗi 8 giờ. Không được vượt quá 1200 mg/ngày. Bệnh nhân có đáp ứng với mexiletin với liều thấp hơn 300 mg/lần mỗi 8 giờ có thể chuyển sang chế độ liều mỗi 12 giờ và giữ nguyên tổng liều/ngày và giám sát bệnh nhân chặt chẽ khi chuyển chế độ liều. Nếu cần chỉnh liều, cần chú ý liều tối đa là 450 mg/lần mỗi 12 giờ.

Ở những người bệnh đang dùng quinidin, procainamid, disopyramid hoặc tocainid chuyển sang dùng mexiletin cần phải ngừng sử dụng các thuốc đã sử dụng với thời gian thích hợp. Khởi đầu uống mexiletin 200 mg sau khi dùng liều cuối cùng quinidin, disopyramid 6 - 12 giờ, procainamid 3 - 6 giờ và tocainid 8 - 12 giờ.

Sau đó chỉnh liều và khoảng cách giữa các lần dùng tùy theo đáp ứng của người bệnh. Việc dùng các thuốc chống loạn nhịp đang dùng có thể dẫn đến cơn loạn nhịp nguy hiểm tính mạng, do vậy bệnh nhân nên nhập viện để dùng và đổi thuốc. Trường hợp người bệnh đang được truyền tĩnh mạch lidocain cần phải ngừng truyền khi dùng liều uống mexiletin đầu tiên. Tuy nhiên, trong trường hợp này cần phải lưu giữ đường truyền cho đến khi đạt được mục tiêu kiểm soát loạn nhịp. Vì có tác dụng hiệp đồng giữa lidocain và mexiletin nên người bệnh cần phải được theo dõi cẩn thận.

Triệu chứng rối loạn trương lực cơ do rối loạn tăng trương lực cơ không do loạn dưỡng: Liều khởi đầu là 200 mg/ngày. Sau ít nhất 1 tuần, đánh giá đáp ứng lâm sàng có thể tăng liều lên 400 mg/ngày. Tiếp tục đánh giá lâm sàng sau ít nhất 1 tuần điều trị và có thể tăng liều tối đa đến 600 mg/ngày. Liều duy trì từ 200 - 600 mg/ngày, chia thành các lần dùng đều đặn trong ngày, mỗi lần 200 mg. Cần đánh giá lại đáp ứng của bệnh nhân thường xuyên để tránh dùng thuốc kéo dài trên bệnh nhân không có đáp ứng. Cần giám sát chặt chẽ những bất thường trên tim để có điều chỉnh phù hợp (xem thêm phần Thận trọng).

Bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ hoặc trung bình, giãn khoảng cách tăng liều của thuốc. Trên bệnh nhân suy gan nặng, không nên dùng thuốc tuy vậy vẫn cần nhắc lợi ích/nguy cơ của việc dùng thuốc, liều dùng có thể thấp hơn và giám sát bệnh nhân chặt chẽ. Bệnh nhân suy tim phải, chuyển hóa ở gan có thể giảm do đó có thể cần liều thấp hơn.

Bệnh nhân suy thận: không cần chỉnh liều. Không nên dùng thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng, tuy vậy vẫn cần nhắc lợi ích/nguy cơ của việc dùng thuốc.

Bệnh nhân dưới 18 tuổi: Không có dữ liệu về hiệu quả và an toàn trên nhóm bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Dùng mexiletin với các thuốc chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh (nhóm IA: quinidin, procainamid, disopyramid, ajmalin; nhóm IC: encainid, propafenon, flecainid, moricizin; nhóm III: amiodaron, sotalol, ibutilid, dronedaron, vernakalant) có thể dẫn đến tử vong do xoắn đỉnh.

Dùng mexiletin với các thuốc chống loạn nhịp khác (nhóm IB: lidocain, phenytoin, tocainid; nhóm II: propranolol, esmolol, timolol, metoprolol, atenolol, carvedilol, bisoprolol, nebivolol; nhóm IV: verapamil, diltiazem) làm tăng ADR trên tim mạch.

Mexiletin chuyển hóa thông qua CYP1A2, CYP2D6, nên khi phối hợp với các thuốc ức chế hoặc kích thích các isoenzym này sẽ làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương. Nồng độ mexiletin giảm khi phối hợp với các thuốc cảm ứng CYP1A2 như omeprazol, thuốc cảm ứng CYP2D6 như phenytoin, rifampicin. Hút thuốc cũng là tác nhân gây cảm ứng enzym. Nồng độ của mexiletin tăng khi phối hợp với các thuốc ức chế enzym CYP1A2 (như ciprofloxacin, fluvoxamin, propafenon), CYP2D6 (như propafenon, quinidin). Do vậy, cần theo dõi đáp ứng của bệnh nhân và điện tâm đồ để chỉnh liều mexiletin phù hợp khi dùng cùng các thuốc gây cảm ứng enzym.

Chưa rõ tác dụng của mexiletin với các thuốc khác. Mexiletin có thể là chất ức chế CYP1A2 mạnh, do đó có thể liên quan đến tăng nồng độ của thuốc chuyển hóa qua CYP1A2 (như theophylin, cafein, lidocain, tizanidin). Cần giám sát nồng độ của các thuốc đó trong máu khi dùng cùng mexiletin, đặc biệt là khi thay đổi liều mexiletin. Nên tránh dùng thuốc có khoảng điều trị hẹp với mexiletin.

Mexiletin cũng có thể tương tác với thuốc vận chuyển qua OCT2 (chất vận chuyển cation hữu cơ) ở thận như metformin, dofetilid. Do cần theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với các thuốc vận chuyển

bởi OCT2 hoặc giám sát nồng độ trong máu để cân nhắc chỉnh liều các thuốc đó đặc biệt là khi thay đổi liều mexiletin.

Có thể có tương tác tiềm tàng của mexiletin với cơ chất của các enzym chuyển hóa hoặc chất vận chuyển phổ biến khác nhưng chưa được nghiên cứu đầy đủ. Chống chỉ định sử dụng một số thuốc có khoảng điều trị hẹp với mexiletin như: digoxin, lithi, phenytoin, theophylin, warfarin.

Quá liều và xử trí

Liều thấp nhất gây tử vong được biết đến trong một trường hợp dùng 4,4 g, đo được nồng độ thuốc trong huyết thanh sau tử vong là 34 - 37 microgam/ml. Có những trường hợp hồi phục sau uống 4 g - 18 g mexiletin.

Không có giải độc đặc hiệu cho mexiletin. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2020.

MICONAZOL

Tên chung quốc tế: Miconazole.

Mã ATC: A01AB09, A07AC01, D01AC02, G01AF04, J02AB01, S02AA13.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm, nhóm imidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Miconazol thường được dùng dưới dạng miconazol nitrat.

Kem, mỡ: 2% (9 g, 15 g, 30 g, 45 g).

Dung dịch bôi: 2% (30 ml, 60 ml).

Thuốc bột xịt tại chỗ: 2% (105 ml).

Bột rắc: 2% (45 g, 90 g, 113 g).

Viên đặt âm đạo: 100 mg (7 viên), 200 mg (3 viên), 400 mg (3 viên).

Kem bôi âm đạo: 2% (35 g, 45 g tương đương với 7 liều).

Gel uống: 20 mg.

Viên nang: 1,2 g.

Dược lực học

Miconazol là một imidazol tổng hợp có tác dụng chống nấm và chống vi khuẩn bằng cách làm thay đổi tính thấm và chức năng của màng tế bào nấm, vi khuẩn. Vị trí tác dụng trên màng tế bào chưa rõ. Do thay đổi tính thấm, màng tế bào không còn khả năng hoạt động như một hàng rào ngăn chặn thất thoát, làm cho kali và các thành phần thiết yếu khác của tế bào bị cạn kiệt. Miconazol có tác dụng đối với các loại nấm như: *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria boydii*. Thuốc cũng có tác dụng với một số vi khuẩn Gram dương gồm *Staphylococci* và *Streptococci*.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi bôi thuốc miconazol nitrat trên da lành, có rất ít miconazol được hấp thu qua da và niêm mạc. Khi dùng thuốc qua đường âm đạo, chỉ có 1 lượng nhỏ thuốc được hấp thu vào máu. Sau 6 lần dùng hàng ngày điều trị nấm *Candida* ở âm hộ - âm đạo trong 1 phác đồ điều trị 14 ngày, nồng độ đỉnh trung bình của thuốc đạt 4,2 nanogam/ml, nồng độ trong huyết thanh không tăng thêm trong thời gian điều trị còn lại. Sau khi điều trị một liều duy nhất (kem bôi hay viên đặt âm đạo) cho phụ nữ khỏe mạnh, khoảng 1% liều thấy trong nước tiểu và phân. Miconazol hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Khoảng 4 giờ sau khi uống liều 1 g hàng ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 microgam/ml. Thuốc được hấp thu vào tuần hoàn sau khi uống dạng gel. Sau liều uống 60 mg, miconazol đạt được nồng độ đỉnh là 31 - 49 nanogam/ml tại thời điểm 2 giờ sau khi uống.

Phân bố: Miconazol được hấp thu vào máu sẽ liên kết với protein

huyết tương (khoảng 90%) và hồng cầu (khoảng 10%).

Chuyển hóa: Miconazol chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không hoạt tính. Từ 10 - 20% liều uống bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa trong vòng 6 ngày. Khoảng 50% liều uống được đào thải theo phân dưới dạng không đổi.

Thải trừ: Miconazol được hấp thu qua đường dùng ngoài được thải ra ngoài chủ yếu theo phân ở cả dạng không đổi và dạng chuyển hóa, một lượng nhỏ được thải qua nước tiểu.

Dược động học của miconazol không thay đổi ở người bị bệnh suy thận, bao gồm cả người bệnh chạy thận nhân tạo. Thăm phân máu chi loại bỏ được một lượng rất nhỏ miconazol.

Chỉ định

Dạng thuốc dùng tại chỗ:

Nhiễm nấm ngoài da (chân, bẹn, thân) và móng tay.

Nhiễm trùng ngoài da do vi khuẩn Gram dương.

Lang ben.

Nhiễm nấm *Candida* âm hộ, âm đạo.

Nhiễm nấm ở miệng và đường tiêu hóa (người lớn, trẻ em, trẻ nhỏ từ 4 tháng trở lên).

Dạng thuốc uống:

Nhiễm nấm *Candida* ở miệng và đường tiêu hóa.

Chống chỉ định

Quá mẫn với miconazol, các dẫn xuất của imidazol.

Không dùng dạng gel uống cho trẻ dưới 4 tháng tuổi hoặc người bệnh có phản xạ nuốt kém (nguy cơ ngạt thở).

Không dùng dạng gel uống với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 như các thuốc có khả năng gây kéo dài khoảng QT (astemizol, cisaprid, dofetilid, mizolastin, pimoziđ, quinidin, sertindol và terfenadin), các dẫn chất chẹn mạch, các chất ức chế HMG-CoA reductase (simvastatin, lovastatin), triazolam và midazolam đường uống.

Không dùng dạng bột cho các nhiễm trùng ở da đầu và móng.

Người có tổn thương gan.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Dạng thuốc dùng ngoài da: Dùng miconazol tại chỗ cho trẻ em dưới 2 tuổi nên có sự chỉ định và theo dõi trực tiếp của bác sĩ, trẻ em từ 2 - 11 tuổi phải có sự giám sát của người lớn. Tránh để kem bôi, bột rắc tiếp xúc với niêm mạc mắt. Đã ghi nhận phản ứng quá mẫn nặng như phản vệ và phù mạch khi người bệnh dùng miconazol ngoài da. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, cần dừng thuốc ngay. Tránh hít bột thuốc vì có thể gây kích ứng đường hô hấp.

Dạng viên đặt âm đạo, kem bôi âm đạo: Đã ghi nhận phản ứng quá mẫn nặng như phản vệ và phù mạch khi người bệnh dùng miconazol đặt âm đạo. Nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn, cần dừng thuốc ngay. Áp dụng điều trị tương tự khi bạn tình bị nhiễm trùng. Kem bôi âm đạo và viên đặt âm đạo chứa miconazol có thể làm hỏng các sản phẩm latex (màng tránh thai và bao cao su) nên không sử dụng đồng thời với bao cao su latex hoặc màng tránh thai. Tự điều trị miconazol dạng viên đặt âm đạo hoặc kem bôi âm đạo chỉ nên dùng cho người trên 18 tuổi.

Dạng thuốc uống: Dùng miconazol toàn thân nên tránh ở những bệnh nhân bị bệnh gan.

Thời kỳ mang thai

Ở động vật, miconazol không thể hiện tác dụng sinh quái thai nhưng độc với bào thai khi dùng liều cao. Ở người tác dụng này chưa rõ.

Trường hợp miconazol dùng ngoài da, chỉ có 1 lượng nhỏ miconazol được hấp thu. Có thể sử dụng thuốc trong thai kỳ nhưng nên tránh dùng trong 3 tháng đầu.