

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.

Được 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*.

Được 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.

Được động học của miconazol không thay đổi ở người bị bệnh suy thận, bao gồm cả người bệnh chạy thận nhân tạo. Thẩm phân máu chỉ 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, pimozid, 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.

Trường hợp dùng miconazol đặt âm đạo hoặc bôi âm đạo, chỉ có lượng nhỏ miconazol được hấp thu. Có thể sử dụng thuốc trong thai kỳ nhưng nên tránh dùng trong 3 tháng đầu.

Tránh dùng gel uống miconazol trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết miconazol có vào trong sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng thuốc cả dạng uống và dùng ngoài cho phụ nữ trong thời kỳ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng ngoài được coi là dung nạp tốt, nhưng đôi khi có thể gây kích ứng, nổi mẩn, rất bong, giảm sắc tố da. Đã ghi nhận trường hợp phản vệ và phù mạch khi dùng kem imidazol.

Dùng đường âm đạo có thể gặp ngứa, nóng rát âm đạo, khó chịu vùng âm đạo, đau bụng, co thắt tử cung. Đã ghi nhận trường hợp phản vệ và phù mạch khi miconazol đặt âm đạo

Dùng dạng gel uống có gặp các ADR sau:

Thường gặp:

Tiêu hóa: khô miệng, buồn nôn, nôn, khó chịu khi uống, trào ngược, có vị lạ.

Ít gặp:

TKTW: rối loạn vị giác

Hiếm gặp:

Ngoài da: phù mạch, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, mày đay.

Tiêu hóa: tiêu chảy, viêm miệng, lưỡi đổi màu, viêm gan.

Hô hấp: nghẹt thở.

Hướng dẫn xử trí ADR

Sau khi dùng thuốc, nếu nghi ngờ phản ứng dị ứng hay quá mẫn, cần dừng thuốc ngay.

Trường hợp dùng đường uống, nếu xuất hiện xuất huyết, chảy máu mũi, ho ra máu, tiêu ra máu, phân có màu đen, chất nôn có màu cà phê, cần dừng thuốc ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dạng kem, mỡ, bột rắc, bột xịt: Dùng tại chỗ.

Dạng bột rắc hoặc bột xịt: Dùng tại chỗ nhưng không dùng cho da đầu hoặc móng tay, chân.

Kem bôi, viên đặt âm đạo: Bôi, đặt thuốc vào sâu trong âm đạo.

Gel uống: Trường hợp nằm miệng, nên ngâm trong miệng càng lâu càng tốt trước khi uống; ở người bệnh có răng giả, nên tháo răng giả vào buổi tối và chải răng với gel.

Liều dùng

Nhiễm trùng ngoài da do nấm và vi khuẩn Gram dương: Bôi, rắc các dạng thuốc dùng ngoài lên vùng da đã làm sạch đều đặn ngày 2 lần vào sáng và tối, điều trị kéo dài 10 ngày sau khi hết tổn thương. Với nấm chân, lưu ý bôi thuốc cả vào vùng khe giữa các ngón chân. Các triệu chứng có thể đỡ sau vài ngày tới 1 tuần điều trị, đỡ rõ ràng vào tuần thứ 2. Với nấm *Candida* ở da, nấm bẹn và thân, cần điều trị trong 2 tuần. Với nấm chân, cần điều trị trong 1 tháng để giảm tái phát. Nếu sau 1 tháng không đỡ, phải xem lại chẩn đoán.

Lang ben: Dùng dạng kem, bôi ngày 1 lần, thường khỏi sau 2 tuần điều trị.

Nấm móng: Dùng dạng kem, bôi 1 - 2 lần/ngày, lên vùng nhiễm trùng. Điều trị kéo dài thêm 10 ngày sau khi hết triệu chứng để ngăn ngừa tái phát.

Nấm Candida âm hộ, âm đạo: Viên đặt 400 mg, 200 mg: Ngày 1 lần, điều trị trong 3 ngày, có thể kéo dài tới 6 ngày. Viên đặt 100 mg hoặc 5 g kem 2%: Ngày 1 lần, trong 7 ngày. Phụ nữ mang thai nên dùng phác đồ 7 ngày. Nếu ngứa âm hộ, bôi kem 2%, ngày

2 lần sáng và chiều, cho tới 7 ngày. Hiệu quả và an toàn của viên đặt âm đạo chưa được nghiên cứu trên trẻ em và trẻ vị thành niên (dưới 18 tuổi).

Nấm ở miệng họng: Trẻ nhỏ 4 - 24 tháng: Gel uống liều 1,25 ml/lần, 4 lần/ngày, sau bữa ăn. Tiếp tục điều trị ít nhất 1 tuần sau khi đã hết các triệu chứng. Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên: Uống 2,5 ml/lần, 4 lần/ngày sau ăn.

Nấm đường tiêu hóa: Trẻ \geq 4 tháng tuổi và người lớn: Uống 20 mg/kg/ngày, chia 4 lần. Liều hàng ngày không vượt quá 250 mg (10 ml), 4 lần/ngày. Tiếp tục điều trị ít nhất 1 tuần sau khi đã hết các triệu chứng.

Tương tác thuốc

Miconazol có thể ức chế chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 và CYP2C9. Do đó, miconazol có thể gây tăng và/hoặc kéo dài tác dụng và ADR của các thuốc này.

Tránh dùng đồng thời miconazol đường uống với các thuốc sau: Các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT (astemizol, cisaprid, dofetilid, mizolastin, pimozid, quinidin, sertindol và terfenadin); các dẫn xuất cựa lữa mạch; các chất ức chế HMG-CoA reductase như simvastatin và lovastatin; triazolam và midazolam đường uống.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời miconazol uống với các thuốc dưới đây, có thể cần nhắc giảm liều, giám sát nồng độ thuốc nếu có thể: Các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C9 bao gồm: thuốc chống đông đường uống như warfarin, thuốc điều trị đái tháo đường đường uống như sulphonylure, phenytoin. Các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 bao gồm: thuốc ức chế HIV protease như saquinavir; một số thuốc điều trị ung thư như: các alkaloid dừa cạn, busulfan và docetaxel; một số thuốc chẹn kênh calci như: dihydropyridin và verapamil; một số thuốc ức chế miễn dịch như: cyclosporin, tacrolimus; các thuốc khác như: carbamazepin, cilostazol, disopyramid, buspiron, alfentanil, sildenafil, alprazolam, brotizolam, midazolam tiêm, rifabutin, methylprednisolon, trimetrexat, ebastin và reboksetin.

Khí dùng dạng dùng ngoài da, rất ít khả năng thuốc được hấp thu nên nguy cơ tương tác thuốc là thấp. Tuy nhiên, trên bệnh nhân dùng thuốc chống đông đường uống như warfarin, nên giám sát hiệu quả của các thuốc chống đông ngày.

Viên đặt âm đạo và kem bôi âm đạo có thể làm hỏng màng latex nên tránh sử dụng thuốc cùng màng tránh thai và bao cao su bằng latex.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Dạng dùng ngoài da: kích ứng da, thường mất đi sau khi ngừng thuốc.

Dạng gel uống: nôn và tiêu chảy.

Dạng viên đặt âm đạo không được dùng để uống. Trường hợp uống nhầm viên đặt, bệnh nhân có thể bị nôn hoặc tiêu chảy.

Xử trí: Trường hợp quá liều gel uống hoặc uống nhầm dạng viên đặt âm đạo, cần theo dõi và điều trị các triệu chứng. Hiện chưa có thuốc giải độc.

Cập nhật lần cuối: 2018.

MIDAZOLAM

Tên chung quốc tế: Midazolam.

Mã ATC: N05CD08.

Loại thuốc: Thuốc bình thần nhóm benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông 1 mg/ml; 2 mg/ml; 5 mg/ml dùng tiêm, truyền tĩnh mạch; tiêm bắp hoặc dùng qua đường trực tràng.