

thuốc đối kháng thụ thể leukotrien với tình trạng trên chưa rõ. Bác sĩ điều trị nên được cảnh báo về nguy cơ tăng bạch cầu ưa acid, phát ban do viêm mạch, nặng thêm các triệu chứng trên phổi, biến chứng trên tim mạch, và/hoặc bệnh lý thần kinh xuất hiện trên bệnh nhân. Cần đánh giá lại bệnh nhân cũng như phác đồ điều trị của họ. Bệnh nhân có tiền sử hen do aspirin hoặc các NSAID khác nên tránh sử dụng aspirin hoặc NSAID trong thời gian điều trị montelukast.

#### Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không ảnh hưởng trên sự phát triển bào thai. Các dữ liệu hiện có trên phụ nữ mang thai cho thấy không có mối liên hệ giữa việc sử dụng montelukast với các dị tật trên trẻ. Thuốc có thể sử dụng trong giai đoạn mang thai nếu đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

#### Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ khả năng bài tiết của thuốc vào sữa mẹ. Thuốc có thể sử dụng trên phụ nữ cho con bú nếu đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích - nguy cơ.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

*Rất thường gặp*

Nhiễm trùng: nhiễm trùng hô hấp trên.

*Thường gặp*

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Gan, mật: tăng transaminase (ALT, AST).

Da và mô dưới da: phát ban.

Toàn thân: sốt.

*Ít gặp*

Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ.

Tâm thần: ác mộng, mất ngủ, mộng du, kích thích, lo âu, bồn chồn, kích động bao gồm hành vi phản kích hoặc thù địch, trầm cảm, tăng động.

Thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ, tăng/giảm nhận cảm, co giật.

Hô hấp: chảy máu cam.

Tiêu hóa: khô miệng, khó tiêu.

Da và mô dưới da: bầm tím, ngứa, mề đay.

Cơ, xương khớp: đau khớp, đau cơ bao gồm co cứng cơ (chuồn rút).

Toàn thân: suy nhược/mệt mỏi, khó chịu, phù nề.

*Hiếm gặp*

Máu: tăng chảy máu.

Tâm thần: rối loạn chú ý, suy giảm trí nhớ.

Tim mạch: hồi hộp, tim đập nhanh.

Da và mô dưới da: phù mạch.

*Rất hiếm gặp*

Máu: tăng thâm nhiễm bạch cầu ưa acid ở gan.

Tâm thần: ảo giác, mất định hướng, ý nghĩ và hành vi tự sát.

Hô hấp: hội chứng Churg-Strauss, tăng bạch cầu ưa acid ở phổi.

Gan, mật: viêm gan (bao gồm viêm gan ứ mật, tổn thương gan dạng hỗn hợp và tổn thương tế bào gan).

Da và mô dưới da: hồng ban dạng nút, hồng ban đa dạng.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Montelukast nhìn chung dung nạp tốt, tỉ lệ ADR chỉ gặp khoảng 1% bệnh nhân. Tuy nhiên do những ảnh hưởng trên hệ tâm thần kinh (trầm cảm, lo âu, kích động, ý nghĩ và hành vi tự sát), nhà sản xuất khuyến cáo bệnh nhân nên được cảnh báo về các nguy cơ trên tâm thần. Hướng dẫn bệnh nhân liên lạc với nhân viên y tế nếu có thay đổi trên tâm trạng và hành vi. Bác sĩ điều trị cần đánh giá lợi ích nguy cơ của việc điều trị với montelukast trên các bệnh nhân có các triệu chứng tâm thần kinh.

#### Liều lượng và cách dùng

*Cách dùng*

Thuốc có thể được uống vào bữa ăn hoặc không. Sử dụng viên nén 10 mg cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi, viên nén nhai 5 mg cho

trẻ em từ 6 - 14 tuổi, viên nén nhai 4 mg dành cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi, thuốc dạng cốm cho trẻ 6 tháng - 5 tuổi.

Với thuốc cốm, có thể nuốt thuốc trực tiếp hoặc trộn với một thìa thức ăn mềm ở nhiệt độ phòng hoặc lạnh (nước sốt táo, kem, cà rốt hoặc cơm) hoặc sữa công thức hoặc sữa mẹ. Chỉ mở gói thuốc ngay trước khi sử dụng. Nếu đã mở, toàn bộ lượng thuốc cần được sử dụng ngay (trong vòng 15 phút sau khi mở). Không nên hòa thuốc với bất kỳ chất lỏng nào (trừ sữa công thức và sữa mẹ) để uống, tuy nhiên có thể uống chất lỏng sau khi uống thuốc.

#### Liều lượng

*Dự phòng và điều trị hen phế quản*

Trẻ từ 6 tháng - 5 tuổi: Uống 4 mg, ngày một lần vào buổi tối.

Trẻ từ 6 - 14 tuổi: Uống 5 mg, ngày một lần vào buổi tối.

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: Uống 10 mg, ngày một lần vào buổi tối.

Trong điều trị hen phế quản, montelukast được sử dụng như biện pháp bổ trợ cho liệu pháp corticoid dạng hít kết hợp các thuốc cường beta adrenergic trong điều trị hen phế quản để kiểm soát đầy đủ cơn hen.

*Dự phòng hen do gắng sức*

Trẻ từ 6 - 14 tuổi: Uống 5 mg, ít nhất 2 giờ trước khi tập luyện.

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: Uống 10 mg, ít nhất 2 giờ trước khi tập luyện.

*Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng theo mùa trên bệnh nhân hen phế quản*

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: Uống 10 mg, ngày một lần vào buổi tối.

Người cao tuổi, bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình, bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều. Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng và viêm gan.

#### Tương tác thuốc

Montelukast được chuyển hóa thông qua CYP 3A4, CYP 2C8, CYP 2C9. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên trẻ em đặc biệt khi phối hợp đồng thời với các thuốc gây cảm ứng các enzym trên như phenytoin, phenobarbital và rifampicin.

Thận trọng khi phối hợp đồng thời montelukast với gemfibrozil hoặc các chất ức chế mạnh CYP 2C8 do có thể làm tăng ADR của thuốc.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Các trường hợp quá liều cấp đã được ghi nhận ở người lớn và trẻ em ở mức liều trên 1 000 mg (xấp xỉ 61 mg/kg trên trẻ 42 tháng tuổi). Các triệu chứng quá liều: đau bụng, buồn ngủ, nôn, tăng động.

*Xử trí:* Chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Rửa dạ dày, cho uống than hoạt để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nếu quá liều. Chưa rõ liệu thuốc có thể được loại trừ bằng thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm tách máu hay không.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

## MORPHIN

**Tên chung quốc tế:** Morphine.

**Mã ATC:** N02AA01.

**Loại thuốc:** Thuốc giảm đau gây nghiện, opioid.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

*Thuốc uống (morphin sulfat):*

Hạt giải phóng chậm để pha hỗn dịch: 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg.



Dung dịch: 10 mg/5 ml, 20 mg/5 ml, 100 mg/5 ml.  
Viên nang: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg.  
Viên nang giải phóng chậm: 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg, 200 mg.  
Viên nang giải phóng chậm chứa vi cầu (pellet): 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg.  
Viên nén: 15 mg, 30 mg.  
Viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 50 mg.  
Viên nén giải phóng chậm: 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg.  
Viên nén bao phim giải phóng chậm: 5mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg.

#### Thuốc tiêm (morphin sulfat):

Thuốc tiêm bắp, tĩnh mạch, dưới da: 2 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml.

Dung dịch (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện hoặc tiêm tĩnh mạch: 0,5 mg/ml, 1 mg/ml.

Dung dịch (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện chỉ dùng qua bộ vi truyền liên tục: 10 mg/ml, 25 mg/ml.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch đóng sẵn trong bơm tiêm: 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: 1 mg/ml, 2 mg/ml.

#### Thuốc tiêm (morphin tartrat):

Dung dịch tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm truyền tĩnh mạch: 10 mg/ml; 25 mg/ml.

#### Thuốc tiêm (morphin hydroclorid):

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml.

#### Dược lực học

Morphin là alcaloid chính của thuốc phiện, được sử dụng làm thuốc giảm đau. Morphin tác dụng chủ yếu trên hệ TKTW và trên cơ trơn qua thụ thể  $\mu$  (muy) ở sừng sau tủy sống và ở liều cao có thể qua các thụ thể  $\delta$  (delta) và  $\kappa$  (kappa). Tác dụng của morphin rất đa dạng. Tuy tác dụng chủ yếu là ức chế hệ TKTW, morphin cũng có một số tác dụng kích thích như gây buồn nôn, nôn và co đồng tử. Morphin làm tăng trương lực cơ trơn, nhất là cơ thắt vòng của ống tiêu hóa và đường mật nên không thích hợp trong đau đường mật và tiết niệu. Tác dụng của morphin trên hệ TKTW còn biểu hiện ở ức chế hô hấp mạnh, gây ra các triệu chứng tâm thần, làm giải phóng hormon chống bài niệu.

Morphin có thể gây nghiện cả về thể chất và về tâm lý và do đó phải thận trọng khi dùng. Morphin cũng có thể gây hiện tượng dung nạp thuốc.

Tác dụng giảm đau của morphin là do làm thay đổi cảm nhận đau và một phần do làm tăng ngưỡng đau. Hoạt tính giảm đau qua nhiều trung gian là do tác dụng khác nhau trên hệ TKTW. Tiêm 10 mg morphin làm giảm đau tốt ở 2/3 trường hợp. Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 10 - 20 phút và phân bố nhanh vào các cơ quan ngoại vi. Sau khi uống, tác dụng giảm đau tối đa đạt được sau 1 - 2 giờ và kéo dài 4 - 5 giờ. Ở người bệnh trên 40 tuổi, tác dụng giảm đau của morphin tăng lên.

Morphin ức chế hô hấp là do ức chế tác dụng kích thích của khí carbonic ( $\text{CO}_2$ ) trên trung tâm hô hấp ở hành não. Ở người bệnh hô hấp bình thường, liều điều trị dưới 10 mg morphin ít tác dụng đến hô hấp. Tuy nhiên, cũng liều đó có thể gây suy hô hấp ở người suy giảm chức năng hô hấp như bị bệnh phổi hoặc dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến hô hấp. Sau khi bị viêm não, tác dụng của morphin thường tăng. Tuy gây ức chế hô hấp mạnh, morphin vẫn được chỉ định để điều trị khó thở do suy thất trái.

Trong số các tác dụng của morphin trên tâm thần, tác dụng rõ nhất

là gây sảng khoái, nhưng cũng có người bệnh trở thành trầm cảm hoặc ngủ gà, mất tập trung và giảm trí nhớ.

Morphin có thể trực tiếp gây giải phóng histamin, do đó làm giãn mạch ngoại vi đột ngột, như ở da, thậm chí gây co thắt phế quản. Tác dụng trên tim mạch thường rất yếu, nhưng đôi khi, ở một số người bệnh, có thể xảy ra hạ huyết áp rất rõ.

Morphin gây nghiện rất nghiêm trọng. Nghiện có thể phát sinh ngay sau 1 tuần tiêm lặp lại liều điều trị. Sự quen thuốc cũng phát triển, người bệnh đau nhiều, cần điều trị lâu dài, thường cần liều tăng dần mới không chế được đau.

Morphin tiêm ngoài màng cứng là phương pháp giảm đau có tác dụng kéo dài, thường tiêm ngoài màng cứng ở vùng thắt lưng hoặc vùng ngực. So với tiêm bình thường, tiêm ngoài màng cứng cho tác dụng giảm đau có hiệu quả hơn, thời gian tác dụng kéo dài hơn nếu là đau vùng ngực, vùng bụng và các chi dưới.

Morphin loại tiêm ngoài màng cứng không được có chất bảo quản. Morphin tiêm ngoài màng cứng chủ yếu có tác dụng trực tiếp trên thụ thể opiat ở tủy sống và ức chế chọn lọc sự lan truyền xung động đau tới hệ TKTW. Giảm đau chỉ tác động trên một đoạn tủy, không có tác dụng chẹn vận động, cảm giác hoặc giao cảm.

Thời gian tiêm tăng để đạt tới giảm đau khoảng 10 phút và thời gian tác dụng đầy đủ khoảng 45 - 60 phút sau khi tiêm. Thời gian tác dụng trung bình sau khi tiêm ngoài màng cứng 4 mg morphin là khoảng 10 - 12 giờ nếu là đau sau phẫu thuật. Tác dụng điều trị cũng như thời gian giảm đau khác nhau tùy theo phương pháp phẫu thuật. Nếu là điều trị đau do ung thư, tác dụng giảm đau của 4 mg có thể kém hơn và thời gian tác dụng cũng ngắn hơn.

Tác dụng ức chế hô hấp của morphin khi tiêm ngoài màng cứng chủ yếu do sự chuyển vận trong dịch não tủy từ chỗ tiêm đến trung tâm hô hấp ở hành não.

Ở người bệnh chức năng hô hấp bình thường, tiêm ngoài màng cứng 2 - 5 mg morphin, sẽ ức chế hô hấp rất ít. Nguy cơ ức chế hô hấp tăng ở người cao tuổi, đặc biệt sau khi điều trị đồng thời với thuốc giảm đau gây ngủ khác và sau khi tiêm ngoài màng cứng liều lặp lại. Nguy cơ ức chế hô hấp cũng tăng ở người có bệnh đường hô hấp mạn tính (hen) và người bệnh tăng áp lực nội sọ.

Morphin tiêm ngoài màng cứng có thể gây bí đái, do cơ bàng quang giãn làm tăng dung lượng bàng quang.

#### Dược động học

Morphin thường được sử dụng dưới dạng muối sulfat mặc dù dạng hydroclorid và dạng tartrat cũng được dùng với liều tương tự. Các đường dùng là uống, tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng, tiêm vào khoang dưới màng nhện (tiêm dưới khoang màng nhện).

**Hấp thu:** Morphin được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng. Sinh khả dụng khi uống là 17 - 33% (do tác dụng chuyển hóa qua gan lần đầu). Thức ăn làm tăng mức độ hấp thu morphin dạng thông thường; làm giảm tốc độ hấp thu morphin dạng giải phóng chậm nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của dạng thông thường dài hơn so với dạng giải phóng chậm và nồng độ đỉnh huyết tương thấp hơn so với của dạng giải phóng chậm. Sau khi uống morphin dạng thông thường, tác dụng giảm đau tối đa đạt được trong vòng 60 phút. Tác dụng của một liều morphin (liều bằng nhau) khi uống kém hơn khi tiêm, do chuyển hóa ban đầu ở gan thay đổi có ý nghĩa. Ví dụ sinh khả dụng trung bình khi tiêm là 40% (từ 15 - 65%), còn sinh khả dụng khi uống chỉ là 25% và tăng lên nhiều khi ung thư gan.

Morphin được hấp thu nhanh sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Tác dụng giảm đau tối đa xuất hiện 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da, 30 - 60 phút sau tiêm bắp và 20 phút sau khi tiêm tĩnh mạch.



**Thời kỳ mang thai**

Các thuốc giảm đau kiểu morphin gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh, do thuốc qua nhau thai và tác động vào trẻ. Thái trừ morphin ở trẻ sơ sinh rất chậm. Không được dùng morphin cho người mẹ 3 - 4 giờ trước khi đẻ.

Nếu mẹ bị nghiện hoặc dùng morphin kéo dài trong khi mang thai, trẻ đẻ ra sẽ xuất hiện hội chứng cai nghiện như co giật, kích thích, nôn và thậm chí tử vong.

**Thời kỳ cho con bú**

Một lượng nhỏ morphin được bài tiết vào sữa mẹ. Những nghiên cứu mới đây cho biết trẻ em nhận được khoảng 0,8 - 12% liều thuốc dùng cho mẹ. Do đó, nên ngừng cho con bú nếu mẹ dùng morphin.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Khoảng 20% người bệnh buồn nôn và nôn. Phần lớn ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Nguy cơ các phản ứng kiểu phản vệ là do morphin có tác dụng giải phóng trực tiếp histamin.

Nghiện thuốc có thể xuất hiện sau khi dùng liều điều trị 1 - 2 tuần. Có những trường hợp nghiện chỉ sau khi dùng 2 - 3 ngày.

Hội chứng cai thuốc: Xảy ra trong vòng vài giờ sau khi ngừng một đợt điều trị dài và đạt tới đỉnh điểm trong vòng 36 - 72 giờ.

*Thường gặp (với các dạng morphin sulfat thông thường)*

Tim mạch: Tim chậm, hạ huyết áp.

TKTW: buồn ngủ, chóng mặt, sốt, lú lẫn, nhức đầu (sau tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện).

Da: ngứa (có thể phụ thuộc liều).

Tiêu hóa: khô miệng, táo bón, buồn nôn, nôn.

Tiết niệu - sinh dục: bí đái (có thể kéo dài tới 20 giờ sau tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện).

Máu: thiếu máu.

Tại chỗ: đau chỗ tiêm.

Cơ - xương: yếu cơ.

Hô hấp: giảm bão hòa oxy máu.

Mắt: co đồng tử.

Khác: làm giải phóng histamin.

**Ít gặp**

Tim mạch: rung nhĩ, đau ngực, phù, tăng huyết áp, trống ngực, phù ngoại biên, ngất, nhịp tim nhanh, giãn mạch.

TKTW: quên, bồn chồn, lo âu, sợ hãi, rối loạn điều hòa vận động, rét run, hôn mê, sảng, trầm cảm, ác mộng, cơn sáng khoái, hoang tưởng, giảm cảm giác, mất ngủ, ngủ vùi, khó chịu, hưng phấn, co giật, buồn ngủ, chóng mặt, nói khó.

Da: da khô, ngứa, nổi mẩn.

Nội tiết - sinh dục: vú to, kali huyết giảm, natri huyết giảm, giảm ham muốn tính dục, tăng bài tiết hormon chống bài niệu (ADH).

Tiêu hóa: chướng bụng, đau bụng, chán ăn, đau đường mật, ỉa chảy, khó tiêu, khó nuốt, viêm dạ dày - ruột, kích ứng ống tiêu hóa, liệt ruột, rối loạn vị giác, sút cân.

Tiết niệu - sinh dục: co thắt túi mật, co thắt cơ thắt vòng bàng quang, xuất tinh không bình thường, liệt dương, giảm bài niệu.

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm hematocrit.

Gan: tăng các enzym gan, co thắt đường mật.

Cơ - xương: đau khớp, đau lưng, nhức xương, loạn cảm, cứng cơ vận, run đầu chi, bàn chân rơi.

Mắt: quáng gà, viêm kết mạc, rối loạn nhìn.

Thận: thiếu niệu.

Hô hấp: co thắt phế quản, cơn hen, xẹp phổi, khó thở, nấc, CO<sub>2</sub> huyết tăng, O<sub>2</sub> huyết giảm, phù phổi (không do tim), suy hô hấp, viêm mũi.

Khác: hội chứng giả cúm, nhiễm khuẩn, giọng khàn, vã mồ hôi, hội chứng cai thuốc.

*Chú ý:* Morphin tiêm ngoài màng cứng không có khuynh hướng gây buồn nôn, nôn, co thắt đường mật, hoặc đường niệu như khi tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc uống.

**Tác dụng phụ khi dùng morphin dạng liposom (để tiêm ngoài màng cứng):**

*Rất thường gặp*

Tim mạch: hạ huyết áp.

TKTW: chóng mặt, sốt, nhức đầu.

Da: ngứa.

Tiêu hóa: táo bón, buồn nôn, nôn.

Tiết niệu - sinh dục: bí đái (có thể kéo dài).

Máu: thiếu máu.

Tại chỗ: đau chỗ tiêm.

Cơ - xương: yếu cơ.

Hô hấp: giảm bão hòa oxy máu.

*Thường gặp*

Tim mạch: tim chậm, huyết áp tăng, tim nhanh.

TKTW: lo âu, mất ngủ, buồn ngủ.

Tiêu hóa: trướng bụng, đầy hơi, khó nuốt, liệt ruột.

Tiết niệu - sinh dục: co thắt túi mật, thiếu niệu.

Máu: hematocrit giảm.

Cơ - xương: đau lưng, giảm cảm giác, loạn cảm, cứng cơ.

Hô hấp: khó thở, CO<sub>2</sub> huyết tăng, O<sub>2</sub> huyết giảm, suy hô hấp.

Khác: tăng tiết mồ hôi.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Buồn nôn và nôn, có thể khắc phục bằng cách tiêm dưới da 0,25 - 0,5 mg atropin. Tuy nhiên, đôi khi ADR này mạnh đến mức phải thay morphin bằng methadon hoặc oxycodon, người bệnh có thể dung nạp tốt hơn. Buồn nôn và nôn là các ADR thường gặp sau khi dùng morphin, do các thụ thể dopamin ở vùng sàn não thất 4 của trung tâm nôn bị kích thích. ADR này có thể điều trị bằng phenothiazin.

Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có dấu hiệu bị ức chế hô hấp và hô hấp hỗ trợ (thở máy) nếu cần.

Nếu đau do sỏi mật hoặc sỏi thận, không nên dùng morphin đơn độc, vì thuốc làm tăng nguy cơ co thắt. Trong trường hợp này, phải phối hợp morphin với một thuốc chống co thắt.

Táo bón khi dùng morphin, đặc biệt nếu dùng trong một thời gian dài, chủ yếu do nhu động ruột giảm. Cần dùng thuốc nhuận tràng kích thích nhu động ruột như bisacodyl hoặc natri picosulfat.

Hiện tượng ngứa da ở nhiều người dùng morphin, do histamin giải phóng từ dưỡng bào dưới tác dụng trực tiếp của morphin trên thụ thể  $\mu$ . Dùng các thuốc kháng histamin (astemizol, cetirizin) để khắc phục.

Bí đái do morphin cũng có thể khắc phục bằng naloxon, nhưng khi đó tác dụng giảm đau cũng mất. Vì vậy, trước hết nên dùng carbacholin để giải quyết vấn đề bí đái trước khi dùng naloxon.

Tăng cảm giác đau và giật rung cơ là các phản ứng nghịch thường, xảy ra khi dùng morphin liều cao và dùng lâu, đặc biệt khi truyền tĩnh mạch liên tục morphin cho người ung thư giai đoạn cuối. Nguyên nhân của tác dụng nghịch thường này do liều cao morphin tích lũy nhiều chất chuyển hóa, đặc biệt morphin-3-glucuronid, là chất kích thích thần kinh mạnh, so với morphin và morphin-6-glucuronid. Trường hợp này, ngừng dùng morphin và chuyển sang một chất chủ vận opioid tinh khiết khác không có chất chuyển hóa kích thích thần kinh, như fentanyl, alfentanil, methadon hoặc ketobemidon.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

**Thuốc uống**

Với thuốc viên (viên nang hoặc viên nén giải phóng chậm): Nên



nuốt cả viên, không nhai, không bẻ hoặc nghiền. Có thể uống lúc no và lúc đói. Nếu uống viên thuốc giải phóng chậm thì không được uống rượu hoặc các thứ nước uống/thuốc có rượu. Phải rất thận trọng khi ghi đơn (phải ghi rõ liều lượng, hàm lượng/nồng độ. Phải chỉ dẫn cẩn thận cho bệnh nhân cách đong đo để uống đúng liều), khi pha chế, khi cấp phát morphin. Dung dịch nồng độ 100 mg/5 ml chỉ dùng cho người dung nạp opiat (người đã dùng ít nhất là 60 mg morphin sulfat/ngày, 30 mg oxycodon/ngày, 12 mg hydromorphon hydroclorid/ngày hoặc một liều opiat/ngày có tác dụng giảm đau tương đương trong ít nhất 1 tuần) và đã được coi là ổn định với liều chế phẩm có nồng độ morphin sulfat thấp hơn. Dùng morphin với liều thấp nhất có tác dụng và ít lặp lại nhất để tránh nghiện thuốc và giảm dung nạp thuốc. Giảm liều ở bệnh nhân bị suy gan, trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế TKTW. Với bệnh nhân suy thận cũng cần giảm liều và nếu cần thì chọn một opiat khác không bị thải trừ qua thận. Đối với người bệnh đã tiêm morphin, liều uống phải đủ cao để bù cho tác dụng giảm đau bị giảm đi khi uống. Liều có thể tăng 50 - 100%. Cần thay đổi liều theo từng người bệnh, do có khác nhau lớn giữa các cá thể.

#### *Thuốc tiêm*

Khi tiêm morphin tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện cần phải có sẵn thuốc kháng opiat, các phương tiện hỗ trợ hô hấp, oxygen. Tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện phải được thực hiện ở nơi có điều kiện thích hợp để theo dõi bệnh nhân vì suy hô hấp có thể xảy ra muộn và kéo dài, bởi vậy cần theo dõi liên tục trong một thời gian dài tùy theo tình trạng bệnh nhân và chế phẩm sử dụng (phải theo dõi ít nhất 24 giờ nếu dùng morphin thông thường, ít nhất 48 giờ nếu dùng morphin dạng liposom giải phóng chậm). Nếu dùng qua đường vi truyền liên tục có kiểm soát thì phải theo dõi 24 giờ sau mỗi liều thứ và theo dõi nhiều ngày sau khi mở đặt ống cathete, bao giờ cũng phải sẵn sàng thuốc kháng opiat và phương tiện hồi sức cấp cứu khi cho thuốc vào bình chứa của máy truyền hoặc khi vận hành máy.

Kiểm tra thuốc bằng mắt trước khi tiêm. Không tiêm khi dung dịch bị tù sau khi đã lắc kỹ, dung dịch có màu vàng nhạt hoặc màu khác.

Phải tiêm tĩnh mạch thật chậm để tránh làm xuất hiện ADR nặng và nguy hiểm (suy hô hấp nặng, ngừng thở, hạ huyết áp, ngừng tim, phản vệ). Dung dịch truyền tĩnh mạch liên tục có nồng độ 0,1 - 1 mg/ml trong dung môi dextrose 5% phải được truyền bằng các dụng cụ có kiểm soát. Các dung dịch morphin nồng độ 25 hoặc 50 mg/ml là dùng để pha loãng thành dung dịch truyền, bởi vậy không được truyền các dung dịch này mà không pha loãng. Cần để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, đầu cao khi tiêm.

Chỉ những người có kinh nghiệm tiêm ngoài màng cứng và tiêm dưới khoang màng nhện mới được dùng morphin theo các đường này. Nên ưu tiên chọn đường tiêm ngoài màng cứng nếu có thể. Chỉ tiêm ở vùng thắt lưng vì tiêm ở vùng lưng dễ gây ức chế hô hấp ngay cả với liều thấp. Không tiêm dưới khoang màng nhện quá 2 ml dung dịch nồng độ 0,5 mg/ml hoặc quá 1 ml dung dịch nồng độ 1 mg/ml. Phải kiểm tra kỹ xem mũi kim hoặc ống cathete đã vào đúng chỗ chưa bằng cách tiêm 3 ml lidocain 1,5%: không có chất bảo quản và noradrenalin 1/200 000; sau đó rửa cathete bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% rồi 15 phút sau mới tiêm morphin dạng liposom giải phóng chậm. Trong 48 giờ sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin dạng liposom giải phóng chậm, không được tiêm thuốc khác vào ngoài màng cứng.

Trong phẫu thuật mổ lấy thai, tiêm ngoài màng cứng morphin dạng liposom giải phóng chậm sau khi đã kẹp dây rốn.

Các dung dịch morphin thông thường không có chất bảo quản có nồng độ cao dùng để truyền liên tục ngoài màng cứng hoặc truyền dưới khoang màng nhện thông qua dụng cụ vi truyền có kiểm soát không nên tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da do nguy cơ quá liều.

#### *Liều dùng*

Các liều lượng dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn, không phải là liều nhất thiết áp dụng cho mọi trường hợp. Liều lượng và khoảng cách giữa các liều phải căn cứ theo từng trường hợp cụ thể. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất khi duy trì được mục tiêu điều trị.

#### *Giảm đau trong đau nặng*

##### *Người lớn:*

Đau cấp: Uống hoặc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: Khởi đầu 10 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, tiêm dưới da không phù hợp cho bệnh nhân bị phù, cần điều chỉnh liều thường xuyên hơn và dùng liều như liều cho người già ở bệnh nhân yếu.

Tiêm tĩnh mạch chậm: Khởi đầu 5 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, cần điều chỉnh liều thường xuyên hơn và giảm liều cho người già và bệnh nhân yếu.

Đau mạn: Uống hoặc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: Khởi đầu 5 - 10 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, tiêm dưới da không phù hợp cho bệnh nhân bị phù; đặt trực tràng: Khởi đầu 15 - 30 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng.

Kiểm soát cơn đau trong chăm sóc giảm nhẹ (liều khởi đầu cho bệnh nhân mới dùng opioid): Uống: 20 - 30 mg mỗi ngày, chia thành nhiều lần, sử dụng dạng giải phóng ngay (dạng thông thường) thì mỗi 4 giờ hoặc dạng giải phóng chậm mỗi 12 giờ để quản lý cơn đau.

Kiểm soát cơn đau trong chăm sóc giảm nhẹ (liều khởi đầu cho bệnh nhân chuyển từ các loại opioid yếu khác sang morphin): Uống: 40 - 60 mg mỗi ngày, chia thành nhiều lần, sử dụng dạng giải phóng ngay mỗi 4 giờ hoặc dạng giải phóng chậm mỗi 12 giờ để quản lý cơn đau.

Quản lý đau trong chăm sóc giảm nhẹ (liều tiếp theo): Uống: Dạng giải phóng ngay: Thông thường 30 mg mỗi 4 giờ đến tối đa 200 mg mỗi 4 giờ. Dạng giải phóng chậm: thông thường 100 mg mỗi 12 giờ đến tối đa 600 mg mỗi 12 giờ.

##### *Người già:*

Đau cấp: Uống hoặc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Khởi đầu 5 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, tiêm dưới da không phù hợp cho bệnh nhân bị phù, cần điều chỉnh liều thường xuyên hơn.

##### *Trẻ em:*

Tiêm dưới da: *Trẻ sơ sinh:* Khởi đầu 100 microgam/kg mỗi 6 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 1 - 5 tháng tuổi:* Khởi đầu 100 - 200 microgam/kg mỗi 6 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 6 tháng - 1 tuổi:* Khởi đầu 100 - 200 microgam/kg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 2 - 11 tuổi:* Khởi đầu 200 microgam/kg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 12 - 17 tuổi:* Khởi đầu 2,5 - 10 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng.

Tiêm tĩnh mạch: *Trẻ sơ sinh:* 50 microgam/kg mỗi 6 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, mỗi liều phải tiêm trong ít nhất 5 phút hoặc khởi đầu 50 microgam/kg tiêm trong ít nhất 5 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 5 - 20 microgam/kg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 1 - 5 tháng tuổi:* 100 microgam/kg mỗi 6 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, mỗi liều phải tiêm trong ít nhất 5 phút; hoặc khởi đầu 100 microgam/kg tiêm trong ít nhất 5 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 10 - 30 microgam/kg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 6 tháng - 11 tuổi:* 100 microgam/kg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, mỗi liều phải tiêm ít nhất 5 phút hoặc khởi đầu 100 microgam/kg tiêm trong ít nhất 5 phút,



sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 20 - 30 microgam/kg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 12 - 17 tuổi*: 5 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng, mỗi liều phải tiêm trong ít nhất 5 phút; hoặc khởi đầu 5 mg tiêm trong ít nhất 5 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 20 - 30 microgam/kg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng.

Truyền liên tục dưới da: *Trẻ em 1 - 2 tháng tuổi*: 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 3 tháng - 17 tuổi*: 20 microgam/kg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng.

Uống: *Trẻ em 1 - 2 tháng tuổi*: Khởi đầu 50 - 100 microgam/kg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 3 - 5 tháng tuổi*: 100 - 150 microgam/kg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 6 - 11 tháng tuổi*: 200 microgam/kg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 1 tuổi*: Khởi đầu 200 - 300 microgam/kg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 2 - 11 tuổi*: Khởi đầu 200 - 300 microgam/kg mỗi 4 giờ (tối đa với mỗi liều là 10 mg, điều chỉnh liều theo đáp ứng; *trẻ em 12 - 17 tuổi*: Khởi đầu 5 - 10 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng.

#### **Giảm khó thở do suy thất trái và phù phổi**

*Người lớn*:

Khó thở lúc nghỉ ngơi trong chăm sóc giảm nhẹ: Uống: Khởi đầu 5 mg mỗi 4 giờ, điều chỉnh liều cẩn thận.

Phù phổi cấp: Tiêm tĩnh mạch chậm: 5 - 10 mg, tiêm với tốc độ 2 mg/phút. Ở bệnh nhân yếu, sử dụng liều như liều cho người già.

Nhồi máu cơ tim: Tiêm tĩnh mạch chậm: 5 - 10 mg, nếu cần bổ sung thêm 5 - 10 mg, tiêm với tốc độ 1 - 2 mg/phút. Ở bệnh nhân yếu, sử dụng liều như liều cho người già.

*Người già*:

Nhồi máu cơ tim: Tiêm tĩnh mạch chậm: 2,5 - 5 mg, nếu cần bổ sung thêm 2,5 - 5 mg, tiêm với tốc độ 1 - 2 mg/phút.

Phù phổi cấp: Tiêm tĩnh mạch chậm: 2,5 - 5 mg, tiêm với tốc độ 2 mg/phút.

#### **Sử dụng trước phẫu thuật**

*Người lớn*:

Tiền mê: Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: Tối đa 10 mg, cần dùng 60 - 90 phút trước khi phẫu thuật.

#### **Tương tác thuốc**

Không phối hợp với thuốc IMAO, vì nếu phối hợp có thể gây trụy tim mạch, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, dẫn đến hôn mê và tử vong. Morphine chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc IMAO ít nhất 15 ngày.

Các chất vừa chủ vận vừa đối kháng morphine (như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của morphine do chẹn cạnh tranh với thụ thể.

Rượu làm tăng tác dụng an thần của morphine và tăng huyết áp.

Các dẫn chất khác của morphine, các thuốc chống trầm cảm cấu trúc 3 vòng (amitriptylin, clomipramin), các kháng histamin H<sub>1</sub> có tác dụng an thần, các barbiturat, benzodiazepin, thuốc liệt thần (neuroleptic), clonidin cùng dẫn chất, làm tăng tác dụng ức chế TKTW của morphine.

Thuốc chống loạn nhịp tim: Làm giảm hấp thu mexiletin.

Thuốc kháng sinh: Làm giảm nồng độ ciprofloxacin trong huyết tương.

Thuốc chống loạn thần: Có thể tăng tác dụng an thần và hạ huyết áp.

#### **Tương kỵ**

Các dung dịch muối morphine nhạy với sự thay đổi pH và dễ bị kết tủa trong môi trường kiềm. Morphine tương kỵ về mặt lý hóa (gây tủa, làm vẩn đục) với natri bicarbonat, natri iodid, aciclovir natri, clorpromazin hydroclorid, doxorubicin, fluorouracil, furosemid,

haloperidol, heparin natri, pethidin hydroclorid, prochlorperazin edisilat, promethazin hydroclorid, ranitidin hydroclorid, phenytoin natri, mepiridin hydroclorid, methicilin natri, nitrofurantoin natri, pentobarbital natri, thiopental natri, các tetracyclin, aminophylin, clorothiazid, các muối của methicilin và nitrofurantoin.

#### **Quá liều và xử trí**

Lọc máu, thẩm phân không có tác dụng vì thể tích phân bố lớn.

Điều trị triệu chứng và hồi sức tăng cường ở đơn vị cấp cứu chuyên khoa, hỗ trợ hô hấp.

Điều trị bằng thuốc kháng morphine đặc hiệu. Naloxon: Có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, bơm vào mũi hoặc khí quản. Liều thường dùng là 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch (tăng thêm mỗi lần 0,2 mg ở bệnh nhân nghiện morphine). Có thể tiêm 2 - 4 phút/1 lần tới tổng liều là 20 mg. Thời gian tác dụng của naloxon kéo dài 1 - 2 giờ. Vì morphine có tác dụng chậm hơn nên phải theo dõi bệnh nhân ít nhất 4 giờ sau liều naloxon cuối cùng để đảm bảo không tái phát các triệu chứng ngộ độc. Naloxon có thể gây hội chứng cai thuốc.

Co giật có thể do thiếu oxy. Điều trị: Cho thở oxygen, tiêm tĩnh mạch benzodiazepin và nếu vẫn còn co giật thì có thể dùng barbiturat hoặc propofol. Theo dõi điện tim liên tục.

Tổn thương phổi cấp: Theo dõi bệnh nhân, đánh giá tình trạng thiếu oxy, cho thở oxygen, thở máy (áp suất dương ở cuối kỳ thở ra PEEP).

Hạ huyết áp: Naloxon, thuốc co mạch.

Tiêm dưới khoang màng nhện quá liều: Để bệnh nhân ngồi thẳng, lấy ra ngay ít nhất 20 ml dịch não tủy (có thể tới 70 ml ở người lớn), thay thế bằng thể tích tương đương dung dịch natri clorid 0,9% âm, không có chất bảo quản hoặc dung dịch Ringer lactat. Liên hệ Ngoại khoa thần kinh đặt cathete vào não thất và truyền dung dịch natri clorid 0,9% âm qua não thất, rút dịch qua cathete thất lưng. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các dấu hiệu sinh tồn.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## **MOXIFLOXACIN HYDROCLORID**

**Tên chung quốc tế:** Moxifloxacin hydrochloride.

**Mã ATC:** J01MA14, S01AE07.

**Loại thuốc:** Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao phim: 400 mg.

Thuốc tiêm truyền: 400 mg (250 ml), pha trong dung dịch natri clorid 0,9%.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5%.

#### **Dược lực học**

Moxifloxacin là một kháng sinh tổng hợp nhóm fluoroquinolon. Giống như các fluoroquinolon khác, moxifloxacin có tác dụng diệt khuẩn với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm bằng cách ức chế topoisomerase II (DNA gyrase) và/hoặc topoisomerase IV. Topoisomerase là những enzym cần thiết cho sự sao chép, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn. Các nhóm thế 8-methoxy và 7-diazabicyclo trên nhân quinolon của moxifloxacin làm tăng tác dụng kháng sinh và giảm sự chọn lọc các thể đột biến kháng thuốc của vi khuẩn Gram dương.

So với ciprofloxacin, levofloxacin và ofloxacin, moxifloxacin có tác dụng *in vitro* tốt hơn đối với *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả chủng kháng penicilin) và có tác dụng tương đương đối với các vi khuẩn Gram âm và những vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp.). Moxifloxacin có tác dụng cả *in vitro* và trên lâm sàng với hầu hết