

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Làm mất đột ngột tác dụng ức chế của opiat có thể dẫn đến buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, run, co giật, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi và ngừng tim dẫn đến tử vong. Ở người bệnh sau mổ, dùng liều naloxon lớn hơn mức cần thiết có thể dẫn đến mất tác dụng giảm đau và gây kích thích. Giảm huyết áp, tăng huyết áp, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi đã xảy ra do dùng naloxon sau khi mổ.

**Thường gặp**

Hô hấp: khó thở, thở sâu nhanh.

Tim mạch: tăng huyết áp, giảm huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất.

TKTW: mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, trầm cảm, đờ đẫn, thiếu khả năng tập trung, lo âu, triệu chứng cai nghiện đối với opiat (những tác dụng này thường xuất hiện trong mấy ngày đầu cho uống liều cao naloxon để điều trị nghiện opiat và nhanh chóng giảm đi khi tiếp tục điều trị hoặc giảm liều).

Da: phát ban.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, chán ăn.

Mắt: nhìn mờ.

**Ít gặp**

Tiêu hóa: tiêu chảy, khô miệng.

TKTW: bới rới, dễ bị kích thích, dị cảm.

Khác: vã mồ hôi, run.

**Hiếm gặp**

TKTW: động kinh.

Da: ban đỏ đa hình (nhanh chóng hết sau khi ngừng naloxon).

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Những ADR của naloxon có thể giảm bớt sau khi giảm bớt liều hoặc ngừng dùng thuốc.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Naloxon hydroclorid thường được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch qua máy bơm, nhưng cũng có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, đôi khi qua ống nội khí quản. Nên dùng đường tĩnh mạch trong trường hợp cấp cứu.

**Liều lượng**

*Quá liều thuốc giảm đau opiat:*

Người lớn:

Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da với 0,4 - 2 mg và lặp lại nếu cần, cách nhau 2 - 3 phút. Có thể dùng liều thấp hơn (0,1 - 0,2 mg) cho bệnh nhân lệ thuộc opiat. Sau khi có đáp ứng thuốc thì có thể lặp lại liều cách nhau 20 - 60 phút tùy thuộc vào loại và khoảng thời gian sử dụng opiat. Nếu không đáp ứng sau tổng liều 10 mg, phải xem lại quá liều do thuốc khác, không phải do thuốc opiat.

Xịt mũi qua ống nội khí quản: Liều 4 mg, có thể lặp lại cứ sau 2 - 3 phút.

Trẻ em: Ưu tiên tiêm tĩnh mạch, có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Tiêm tĩnh mạch: Trẻ sơ sinh và trẻ em < 5 tuổi hoặc ≤ 20 kg: 0,1 mg/kg (tối đa 2 mg), cứ sau 2 - 3 phút lặp lại một lần nếu cần thiết. Trẻ em ≥ 5 tuổi hoặc > 20 kg: 2 mg, nếu không đáp ứng thì cứ sau 2 - 3 phút lặp lại một lần.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: Khởi đầu 0,01 mg/kg/liều, nếu không đáp ứng thì tiêm tiếp liều 0,1 mg/kg/liều (cần chia nhỏ liều để tiêm). Với bơm tiêm tự động thì dùng 0,4 mg hoặc 2 mg/lần, cứ sau 2 - 3 phút lặp lại một lần nếu cần thiết.

Xịt mũi qua ống nội khí quản: 4 mg, cứ sau 2 - 3 phút lặp lại một lần đến khi có liệu pháp can thiệp khác.

*Ức chế hô hấp khi dùng thuốc giảm đau opiat liều điều trị:*

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch chậm 0,02 - 0,2 mg.

Trẻ sơ sinh và trẻ em: Tiêm tĩnh mạch chậm đến khi có tác dụng 0,001 - 0,015 mg/kg hoặc tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu 0,005 - 0,01 mg và cứ sau 2 - 3 phút lặp lại một lần nếu cần thiết.

*Ức chế hô hấp do sử dụng thuốc giảm đau opiat trong khi phẫu thuật:*

Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu 0,1 - 0,2 mg hoặc 0,0015 - 0,003 mg/kg, cứ sau 2 - 3 phút tiêm tĩnh mạch 0,1 mg hoặc tiêm bắp 0,1 mg cứ sau 1 - 2 giờ.

Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 0,001 mg/kg, lặp lại cứ sau 2 - 3 phút nếu cần.

**Tương tác thuốc**

Dùng đồng thời naloxon với những thuốc giảm đau opiat dẫn đến giảm tác dụng của các thuốc.

**Tương kỵ**

Không được trộn lẫn thuốc tiêm naloxon hydroclorid với những chế phẩm chứa bisulfit, metabisulfit, những anion có mạch dài hoặc phân tử lượng cao, hoặc bất cứ dung dịch nào có pH kiềm. Không được cho thêm các thuốc hoặc các chất hóa học vào dung dịch naloxon hydroclorid trừ khi đã xác định được tác dụng của chúng trên độ ổn định hóa học và vật lý của dung dịch naloxon.

**Quá liều và xử trí**

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều naloxon ở người.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**NALTREXON**

**Tên chung quốc tế:** Naltrexone.

**Mã ATC:** N07BB04.

**Loại thuốc:** Thuốc giải độc; thuốc đối kháng opiat.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ 380 mg naltrexon (chứa polylactid-co-glycolid) dạng vi cầu để pha hỗn dịch tiêm bắp, tác dụng kéo dài; kèm theo lọ dung môi để pha hỗn dịch, bơm tiêm, 2 kim tiêm có vỏ bọc an toàn.

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg (dạng muối hydroclorid).

**Được lực học**

Naltrexon là thuốc đối kháng đặc hiệu trên thụ thể opiat tương tự naloxon, nhưng tác dụng mạnh hơn naloxon 2 - 9 lần và thời gian tác dụng dài hơn, naltrexon mạnh hơn nalorphin 17 lần và bằng 1/10 lần cyclazocin. Khác với levalorphan và nalorphin, naltrexon thường có ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Trên người gần đây không dùng opiat, naltrexon với liều bình thường, không hoặc có rất ít tác dụng dược lý. Khi uống liều 30 - 50 mg/ngày, naltrexon giảm đau không đáng kể, chỉ gây ngủ nhẹ, không ức chế hô hấp, không gây loạn thần, không làm thay đổi huyết áp.

Trên người trước đó đã dùng liều cao duy nhất hoặc nhắc lại của morphin hoặc các thuốc giảm đau opiat khác, naltrexon làm giảm hoặc gây phong bế hoàn toàn nhưng thuận nghịch các tác dụng dược lý của opiat (ví dụ, phụ thuộc thể chất, giảm đau, sáng khoái, dung nạp). Thuốc đối kháng hầu hết các tác dụng của opiat như ức chế hô hấp, co đồng tử, sáng khoái và sự thèm thuốc, nhưng naltrexol có thể làm mất tác dụng chủ quan (như sáng khoái) nhiều hơn là tác dụng khách quan (như ức chế hô hấp hoặc co đồng tử) của thuốc opiat. Naltrexon không gây lệ thuộc thuốc và không gây quen thuốc. Naltrexon có thể thúc đẩy xuất hiện hội chứng cai thuốc ở mức từ nhẹ đến nặng ở người nghiện opiat hoặc pentazocin. Cũng như naloxon, naltrexon cũng đối kháng các tác dụng loạn thần của các chất chủ vận từng phần của opiat (như pentazocin). Vì thời gian tác dụng của naltrexon có thể ngắn hơn so



với thuốc opiat nên tác dụng của opiat có thể trở lại khi hết tác dụng của naltrexon. Mức độ naltrexon đối kháng opiat phụ thuộc vào liều và khoảng cách thời gian kể từ liều cuối cùng dùng naltrexon và liều của opiat. Cần phải uống naloxon với liều tối đa 3 g/ngày để có được mức độ hoạt tính đối kháng do uống naltrexon với liều 30 - 50 mg/ngày.

**Cơ chế:** Chưa biết rõ cơ chế chính xác tác dụng đối kháng của naltrexon. Tuy nhiên cũng giống naloxon, naltrexon có lẽ đối kháng cạnh tranh trên các thụ thể  $\mu$ ,  $\kappa$  và  $\delta$  của opiat ở thần kinh trung ương. Trong đó, naltrexon có ái lực mạnh nhất trên thụ thể  $\mu$ . Naltrexon cạnh tranh với thuốc opiat để gắn vào thụ thể, nhưng thuốc opiat cũng có thể đẩy naltrexon ra khỏi thụ thể.

Cơ chế điều trị nghiện rượu của naltrexon chưa rõ, tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng rượu có thể kích thích giải phóng các chất chủ vận opiat nội sinh, có thể làm tăng một vài tác dụng bổ ích do uống rượu qua hoạt tính chủ vận tại các thụ thể opiat (ví dụ, thụ thể  $\mu$ ). Các thuốc đối kháng opiat (naltrexon) ức chế tác dụng của opiat nội sinh vì vậy làm giảm sự hứng thú với rượu nên được dùng điều trị nghiện rượu. Thuốc cũng có thể làm giảm tác dụng kích thích và làm tăng tác dụng an thần của rượu mà không làm thay đổi hiệu năng tâm thần vận động trên những cá thể dùng rượu với liều gây nhiễm độc. Naltrexon không gây phản ứng giống disulfiram sau khi uống rượu.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Naltrexon hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa (96%). Tuy nhiên do có chuyển hóa rất nhiều qua vòng tuần hoàn đầu tại gan nên sinh khả dụng của thuốc chỉ khoảng 5 - 40%. Sự hấp thu của thuốc thay đổi đáng kể giữa các cá thể trong 24 giờ đầu sau liều duy nhất. Viên nén và dung dịch uống naltrexon hydroclorid có sinh khả dụng tương tự. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol (chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính của naltrexon) thường đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống 1 viên nén và 0,6 giờ sau khi uống dung dịch. Nồng độ huyết tương của 6-beta-naltrexol thường gấp 1,5 - 10 lần nồng độ huyết tương của naltrexon, vì sau khi uống, naltrexon bị chuyển hóa mạnh bước đầu tại gan.

Naltrexon và 6-beta-naltrexol không tích lũy hoặc tích lũy rất ít sau khi dùng thuốc lâu ngày. Nồng độ huyết tương của 6-beta-naltrexol sau khi dùng naltrexon lâu ngày cao hơn ít nhất 40% nồng độ huyết tương sau khi uống một liều duy nhất; tuy nhiên trên đa số người bệnh, nồng độ huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol 24 giờ sau mỗi liều khi uống dài ngày tương tự như nồng độ 24 giờ sau một liều duy nhất. Sau khi uống 15 - 30 phút, thuốc bắt đầu tác dụng đối kháng ở một số ít người bệnh đang dùng morphin lâu ngày. Cho uống 1 liều duy nhất naltrexon 15 mg ngay sau khi tiêm morphin dưới da liều 30 mg, tác dụng của thuốc thấy rõ trong vòng 6 giờ, tối đa trong vòng 12 giờ và kéo dài ít nhất 24 giờ. Mức độ và thời gian tác dụng đối kháng của naltrexon liên quan trực tiếp đến nồng độ thuốc trong huyết tương và mô. Thời gian tác dụng tùy thuộc liều dùng và dài hơn thời gian tác dụng của liều tương đương naloxon. Cho uống một liều duy nhất 50 mg naltrexon hydroclorid sau khi tiêm tĩnh mạch 25 mg heroin hoặc tiêm dưới da morphin, thuốc có tác dụng đối kháng rõ rệt trong vòng 24 giờ. Tăng liều naltrexon hydroclorid lên 100 mg hoặc 150 mg thì thời gian đối kháng với tác dụng của 25 mg heroin tiêm tĩnh mạch là tương ứng trong vòng 48 hoặc 72 giờ.

Sinh khả dụng của thuốc uống naltrexon thay đổi ở những người bị suy gan. Ở người bệnh xơ gan có bù hoặc mất bù, giá trị AUC của naltrexon tương ứng gấp 5 hoặc 10 lần giá trị của những người có chức năng gan bình thường.

Sau khi tiêm bắp dạng tác dụng kéo dài, naltrexon được giải phóng

chậm và dần dần từ những vi cầu của thuốc bằng cách khuếch tán và mòn dần khi chất trùng hợp polylactid-co-glycolid thoái biến. Sau khi tiêm bắp liều naltrexon 380 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của naltrexon đạt 12,9 ng/ml trong 2 - 3 ngày (sau khi tiêm 2 giờ có một nồng độ đỉnh đầu tiên thoáng qua); sau 14 ngày nồng độ huyết tương bắt đầu giảm nhưng vẫn còn có thể phát hiện được trong 1 tháng hoặc lâu hơn. Sau khi tiêm bắp liều naltrexon 380 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của 6-beta-naltrexol thường đạt được trong vòng 3 ngày.

**Phân bố:** Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 21 - 28%. Naltrexon hydroclorid phân bố rộng khắp cơ thể, vào được dịch não tủy, nhưng các thông số phân bố thay đổi đáng kể giữa các cá thể trong 24 giờ đầu tiên sau khi uống một liều duy nhất. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 1 mg thuốc vào người khỏe mạnh có chức năng gan và thận bình thường, thể tích phân bố của naltrexon là 1 350 lít. Thể tích phân bố ở người nghiện opiat có chức năng gan thận bình thường sau khi uống liều duy nhất 100 mg khoảng 16,1 lít/kg và sau khi uống liều 100 mg/ngày trong ít nhất 18 ngày là 14,2 lít/kg.

**Chuyển hóa:** Thuốc chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa chính là 6-beta-naltrexol có hoạt tính như naltrexon nhưng yếu hơn nhiều. Chưa biết naltrexon và các chất chuyển hóa của thuốc có đi qua nhau thai hay không. Naltrexon và chất chuyển hóa chủ yếu 6-beta-naltrexol có phân bố vào sữa mẹ. Nồng độ huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol giảm theo kiểu 2 pha trong 24 giờ đầu sau khi uống một liều duy nhất hoặc trong khi dùng thuốc dài ngày. Sau khi uống liều duy nhất hoặc uống đa liều naltrexon hydroclorid, nửa đời huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol ở pha đầu ( $t_{1/2}$  alpha) đạt trung bình tương ứng trong khoảng 1,1 - 3,9 và 2,3 - 3,1 giờ, nửa đời huyết tương ở pha sau ( $t_{1/2}$  beta) đạt trung bình tương ứng trong khoảng 7 - 10,3 và 11,4 - 16,8 giờ. Naltrexon dùng đường uống (không phải tiêm bắp) bị chuyển hóa mạnh qua vòng tuần hoàn đầu tại gan, nên nồng độ 6-beta-naltrexol sau khi tiêm bắp thấp hơn nhiều so với nồng độ chất chuyển hóa đạt được sau khi uống.

**Thải trừ:** Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu trong vòng 48 giờ dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ khoảng dưới 2% ở dạng chưa chuyển hóa, khoảng 5% thải trừ qua phân chủ yếu ở dạng 6-beta-naltrexol. Nửa đời thải trừ của naltrexon khoảng 4 giờ, của 6-beta-naltrexol khoảng 13 giờ, không phụ thuộc vào liều.

Dược động học của naltrexon dùng đường tiêm không thay đổi nhiều ở người bệnh bị suy thận ( $Cl_r$  là 50 - 80 ml/phút).

Chưa biết lọc máu hoặc thẩm phân màng bụng có loại bỏ được naltrexon không.

**Chỉ định**

Điều trị củng cố sau cai nghiện opiat thành công với mục đích ngăn ngừa tái nghiện.

Điều trị nghiện rượu cùng với liệu pháp tâm lý cũng với mục đích chống tái nghiện, dùng củng cố sau khi đã cai nghiện thành công.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với thuốc.

Đang dùng opiat (trừ trường hợp cấp cứu), đang có hội chứng cai thuốc cấp tính, nghiện opiat chưa cai (kể cả đang dùng methadon), có hội chứng cai thuốc khi làm test thử naloxon; xét nghiệm nước tiểu dương tính với opiat.

Suy gan, viêm gan cấp.

**Thận trọng**

Tránh dùng naltrexon cho người đang dùng opiat vì có thể gây hội chứng cai thuốc nặng và đột ngột.

Khi cần phải giảm đau, liều dùng thuốc loại opiat phải cao hơn



thông thường nên dễ gây ức chế hô hấp và các tác dụng phụ khác. Cần phải ngừng naltrexon ít nhất 48 giờ trước khi dùng thuốc giảm đau opiat.

Dùng thận trọng ở người bị bệnh gan do thuốc có thể gây độc tính trên gan, người suy thận. Phải làm xét nghiệm trước và trong khi điều trị. Phải định kỳ theo dõi chức năng gan ở tất cả người bệnh để phát hiện thương tổn gan hoặc bệnh gan có thể phát triển sau khi dùng thuốc.

Vì thời gian tác dụng của naltrexon có thể ngắn hơn của một số opiat, nên phải giám sát chặt chẽ người bệnh, nếu cần có thể dùng naltrexon nhắc lại.

**Thời kỳ mang thai**

Do chưa có đầy đủ thông tin về việc dùng thuốc trên người mang thai nên thuốc chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Do không biết thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, vì vậy nên dùng thuốc thận trọng cho người đang nuôi con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Dưới đây là số liệu tổng hợp ADR của thuốc uống và thuốc tiêm naltrexon. Nói chung, liều uống thường dùng của naltrexon không gây ADR nghiêm trọng; ADR ở người nghiện rượu dùng naltrexon tiêm bắp thường ở mức độ từ nhẹ đến vừa. ADR thường gặp nhất khi uống naltrexon là ở đường tiêu hóa, còn khi tiêm bắp là các phản ứng tại chỗ, buồn nôn và đau đầu.

*Rất thường gặp*

Tim mạch: ngất.

Thần kinh: đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, lo âu, ngủ gà, dễ kích động, mệt mỏi.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ăn không ngon miệng, tiêu chảy, đau bụng, co cứng cơ bụng.

Hô hấp: viêm đường hô hấp trên, viêm họng.

Tại chỗ: phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm thâm tím, đám cứng, đau, ngứa, sưng, nhạy cảm đau).

Cơ - xương: đau khớp, đau cơ.

*Thường gặp*

Tiêu hóa: táo bón, tăng enzym gan, khô miệng.

Thần kinh: khó ngủ, hồi hộp, giảm hoặc tăng khả năng hoạt động, ức chế tâm thần, hội chứng cai thuốc, ý định tự tử.

Cơ - xương: co cứng cơ, đau lưng, cứng lưng.

Da: ban da.

Tiết niệu - sinh dục: xuất tinh chậm, bất lực.

Khác: rét run, khát dữ dội.

*Ít gặp*

Tiêu hóa: đầy hơi, rối loạn tiêu hóa, đau thượng vị hoặc ợ nóng, loét dạ dày, trĩ.

Thần kinh: chứng nằm ngòai không yên, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, thích nói, mất định hướng, bồn chồn, mệt mỏi, ngáp, buồn ngủ, hơi chóng mặt, khó ở.

Cơ - xương: run cơ, đau vai, đau chân, co giật cơ.

Da: da dầu, ngứa, trứng cá, rụng tóc.

Hô hấp: sung huyết mũi, ho, đau họng, tăng tiết nhày.

Tim mạch: viêm tắc tĩnh mạch, phù, tăng huyết áp, hồi hộp, nhịp nhanh

Khác: rối loạn thị giác, đau mắt, đau tai, nhạy cảm với ánh sáng, tăng hoặc giảm cân.

*Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp*

Chức năng gan bất thường, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, viêm phổi bạch cầu ưa eosin.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Ở liều thông thường, ADR của naltrexon thường từ mức nhẹ đến trung bình và mất dần sau vài ngày.

Naltrexon có thể làm xuất hiện nhanh và nặng hội chứng cai thuốc ở người nghiện opiat. Triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra sau dùng naltrexon 5 phút và kéo dài 48 giờ. Vì vậy, khi bắt buộc dùng opiat để giảm đau trong phẫu thuật, phải ngừng naltrexon trước ít nhất 48 giờ. Các triệu chứng cai thuốc gồm: Thèm thuốc, lú lẫn, buồn ngủ, ảo giác, đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy. Ngoài ra, sốt, lạnh, đau cơ, đau khớp... cũng có thể gặp. Để giảm hội chứng cai thuốc, nên dùng naltrexon đúng theo hướng dẫn ở mục Liều lượng và cách dùng. Ngoài ra để giảm hội chứng cai thuốc, khởi đầu dùng naltrexon nên phối hợp với clonidin.

Độc tính với gan của naltrexon tùy thuộc vào liều dùng. Vì vậy cần xác định chức năng gan trước khi dùng thuốc và tránh dùng liều cao hơn thông thường (50 mg/ngày).

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Thuốc uống. Để tránh tác dụng phụ về tiêu hóa, nên uống thuốc cùng với thức ăn, hoặc thuốc kháng acid dạ dày hoặc sau bữa ăn.

Trước khi bắt đầu dùng naltrexon để điều trị cùng cố sau cai thuốc opiat, phải chắc chắn người nghiện đã được khử độc hoàn toàn, nghĩa là không còn thuốc opiat trong cơ thể. Vì nguy cơ có thể gây hội chứng cai nghiện quá nhanh nên người nghiện phải cai thuốc opiat ít nhất từ 7 - 10 ngày (đối với thuốc tác dụng ngắn như heroin, morphin, hydromorphin, meperidin...) đến ít nhất 10 - 14 ngày (đối với opiat tác dụng dài như methadon) và phải kiểm tra opiat trong nước tiểu, nếu kết quả âm tính mới bắt đầu liệu pháp naltrexon. Vì có nguy cơ tái phát lạm dụng thuốc trong thời gian này, nên ở một số người bệnh có thể duy trì thời gian cai thuốc ngắn hơn (khoảng 2 - 5 ngày) trước khi bắt đầu liệu pháp naltrexon. Một cách khác, dùng clonidin đồng thời với naltrexon trong thời gian bắt đầu trị liệu để giảm thiểu các triệu chứng của hội chứng cai nghiện. Một số thầy thuốc đã thận trọng đẩy nhanh cai nghiện bằng cách tiêm naloxon nhắc lại và sau đó nhanh chóng bắt đầu liệu pháp naltrexon dùng liều thuốc tăng thêm. Như vậy có thể rút ngắn giai đoạn quá độ từ nghiện opiat sang duy trì naltrexon và nói chung cách này được người bệnh dễ dàng chấp nhận.

Có thể hoàn thành cai opiat cho người bệnh ở môi trường ngoại trú hoặc ở môi trường có giám sát (ví dụ ở bệnh viện). Cai trong môi trường có giám sát cho phép theo dõi người bệnh chặt chẽ hơn trong khi cai nghiện, kiểm soát được việc tìm đến ma túy trái phép, và có hoàn cảnh thuận lợi để bắt đầu liệu pháp naltrexon trong thời điểm chiều hướng tái phát lạm dụng có thể lớn nhất. Không tính đến môi trường cai, nói chung thích hợp hơn cả là cho người bệnh được cai tất cả các thuốc mà họ bị nghiện trước khi bắt đầu liệu pháp naltrexon.

Phải làm test kiểm tra naloxon (một thuốc đối kháng morphin có tác dụng ngắn) để xác định không còn phụ thuộc vào thuốc như sau: Tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 200 microgam và theo dõi người bệnh trong 30 giây để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc; nếu không có gì xảy ra, cho thêm một liều 600 microgam và theo dõi người bệnh trong 30 phút. Nếu có dấu hiệu nghi ngờ, làm test kiểm tra lại bằng cách tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 1,6 mg. Một cách khác, tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 200 microgam và theo dõi người bệnh trong 15 phút để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai nghiện. Nếu không có dấu hiệu và triệu chứng cai thuốc xảy ra, cho thêm một liều tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 600 microgam và theo dõi người bệnh trong 20 phút nữa để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc. Một cách khác, có thể làm test kiểm tra naloxon với một liều duy nhất 800 microgam tiêm dưới da thay cho cách tiêm tĩnh mạch và theo dõi người bệnh trong 20 phút để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc.



Khi test kiểm tra âm tính, có thể bắt đầu cho uống naltrexon để duy trì cai thuốc.

**Liều lượng**

*Điều trị củng cố sau cai thuốc opiat:*

Liều khởi đầu: Uống 25 mg naltrexon hydroclorid, theo dõi người bệnh trong vòng 1 giờ. Nếu không có bất cứ triệu chứng nào của hội chứng cai thuốc xuất hiện, ngày hôm sau có thể bắt đầu cho liệu thường dùng 50 mg/lần/ngày. Một cách khác, uống 10 mg hoặc 12,5 mg naltrexon hydroclorid, sau đó mỗi ngày tăng thêm 10 mg hoặc 12,5 mg cho đến khi đạt liều thường dùng 50 mg/ngày. Cũng có thể dùng liều khởi đầu 5 mg, sau đó cứ mỗi giờ tăng thêm 10 mg cho đến khi đạt tổng liều thường dùng 50 mg/ngày.

Liều duy trì: Liều duy trì thường dùng của naltrexon hydroclorid 350 mg mỗi tuần, uống 50 mg mỗi ngày. Để người bệnh dễ chấp nhận có thể dùng liều cao hơn và kéo dài khoảng cách thời gian theo các chế độ dùng thuốc như sau:

Uống naltrexon hydroclorid liều 50 mg từ thứ hai đến thứ sáu và liều 100 mg vào thứ bảy; uống cách nhật liều 100 mg hoặc uống cách hai ngày liều 150 mg, uống liều 100 mg vào thứ hai và thứ tư và liều 150 mg vào thứ sáu; uống liều 100 mg vào thứ hai và liều 200 mg vào thứ năm.

Hoạt tính đối kháng opiat có phần nào bị giảm nếu uống liều naltrexon hydroclorid cao hơn với khoảng cách thời gian dài hơn, nhưng người bệnh lại dễ chấp nhận với các khoảng cách thời gian 48 - 72 giờ hơn là uống hàng ngày. Đa số các thầy thuốc đều cho rằng nên theo dõi việc tiếp nhận thuốc tại các cơ sở chữa bệnh hoặc có một người trong gia đình chịu trách nhiệm theo dõi để đảm bảo sự tuân thủ của người bệnh.

Chưa xác định được thời gian kéo dài tối ưu dùng naltrexon duy trì và phải dựa vào nhu cầu và đáp ứng với thuốc của từng người bệnh. Thông thường, người nghiện cần tối thiểu 6 tháng để thay đổi ứng xử để duy trì bỏ thuốc và liệu pháp naltrexon có thể giúp ích trong thời gian này.

*Điều trị nghiện rượu cùng với liệu pháp tâm lý:*

Có thể bắt đầu liệu pháp naltrexon hydroclorid để điều trị nghiện rượu sau khi xác định người bệnh không có thuốc opiat trong cơ thể.

Uống naltrexon hydroclorid 50 mg/ngày, trong 3 tháng. Nếu có tác dụng phụ về tiêu hóa, liều khởi đầu có thể là 25 mg/ngày rồi điều chỉnh dần. Thời gian điều trị tối ưu naltrexon chưa xác định được. Có thể dùng thuốc tiêm tác dụng kéo dài naltrexon để điều trị nghiện rượu cho người bệnh không có thuốc opiat trong cơ thể.

Tiêm bắp thuốc tiêm tác dụng kéo dài naltrexon 180 mg 4 tuần một lần hoặc mỗi tháng tiêm một lần. Không được vô ý tiêm vào mô mỡ. Nếu bỏ qua một liều, phải dùng liều tiếp theo càng sớm càng tốt. Không cần điều chỉnh liều ở người bị suy gan ở mức độ từ nhẹ đến vừa hoặc suy thận nhẹ ( $Cl_{cr}$  50 - 80 ml/phút). Có thể bắt đầu điều trị bằng thành phẩm thuốc tiêm, không cần thiết phải bắt đầu bằng thuốc uống rồi sau đó mới chuyển sang thuốc tiêm.

Thuốc không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn.

**Tương tác thuốc**

Với opiat: Naltrexon gây hội chứng cai thuốc nặng, vì vậy không dùng đồng thời naltrexon với opiat.

Với các thuốc chuyển hóa qua gan: Naltrexon chuyển hóa nhiều ở gan, nên các thuốc chuyển hóa qua gan có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ naltrexon trong huyết tương, vì vậy khi phối hợp cần thận trọng. Trên động vật và *in vitro*, naltrexon và 6-β-naltrexol ức chế chuyển hóa của anilin và aminopyrin ở microsom gan.

Với disulfiram: Không nên dùng đồng thời trừ khi thật cần thiết vì có khả năng làm tăng độc tính với gan.

Với dẫn xuất phenothiazin (thioridazin): Khi dùng đồng thời có thể làm tăng buồn ngủ, có thể gặp ngủ gà, ngủ lịm.

**Quá liều và xử trí**

Chưa có nhiều kinh nghiệm về quá liều và xử trí quá liều naltrexon. Vì vậy khi quá liều, ngay lập tức gây nôn, rửa dạ dày, kết hợp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

**NAPHAZOLIN**

**Tên chung quốc tế:** Naphazoline.

**Mã ATC:** R01AA08, R01AB02, S01GA01.

**Loại thuốc:** Thuốc chủ vận alpha<sub>1</sub>-adrenergic.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch nhỏ mũi: 0,05%.

Dung dịch xịt mũi: 0,05% (dạng muối hydroclorid hoặc nitrat).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,012%; 0,1% (dạng muối hydroclorid).

**Dược lực học**

Naphazolin là một dẫn chất imidazolin có tác dụng giống thần kinh giao cảm. Khi nhỏ thuốc vào niêm mạc mắt hoặc mũi, thuốc kích thích trực tiếp lên thụ thể alpha-adrenergic ở các tiểu động mạch của kết mạc và niêm mạc mũi, làm co mạch tại chỗ, giảm sung và sung huyết, chống nghẹt mũi.

**Dược động học**

Sau khi nhỏ dung dịch naphazolin hydroclorid trên niêm mạc hay kết mạc, tác dụng co mạch đạt trong vòng 10 phút và kéo dài trong khoảng 2 - 6 giờ. Đôi khi thuốc có thể hấp thu và gây tác dụng toàn thân. Chưa có thông tin về phân bố và thải trừ của thuốc.

**Chỉ định**

Nhỏ mũi hoặc xịt mũi để giảm tạm thời triệu chứng sung huyết do viêm mũi cấp hoặc mạn tính, cảm lạnh hoặc dị ứng.

Nhỏ mắt để giảm sung huyết và kích ứng mắt do bụi, gió, khói thuốc, không khí ô nhiễm.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với naphazolin.

Người bị bệnh glôcôm, glôcôm góc đóng, viêm mống mắt cấp và các bệnh lý nghiêm trọng khác trên mắt.

Không dùng đồng thời với kính áp tròng. Nên bỏ kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc và đợi ít nhất 15 phút trước khi đeo kính lại.

Trước khi làm thủ thuật cắt mống mắt ở những bệnh nhân có khả năng bị glôcôm góc đóng.

**Thận trọng**

Độ an toàn và hiệu quả sử dụng thuốc ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được chứng minh đầy đủ. Sử dụng thuốc ở trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh có thể gây ức chế TKTW, dẫn đến hôn mê và hạ thân nhiệt. Nếu cần thiết, phải dùng hết sức thận trọng và có sự giám sát của thầy thuốc.

Không nên dùng nhiều lần và liên tục để tránh bị sung huyết nặng trở lại. Khi dùng thuốc nhỏ mũi liên tục 3 ngày không cải thiện, người bệnh cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.

Khi đang dùng naphazolin nhỏ mắt, nếu thấy mắt vẫn đau, kích ứng, nhìn mờ, tình trạng nghiêm trọng hơn sau 24 giờ dùng thuốc hoặc có biểu hiện hấp thu toàn thân như nhức đầu, buồn nôn, hạ thân nhiệt, cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.

Thận trọng khi dùng thuốc cho những người bị cường giáp, bệnh lý tim mạch, bệnh động mạch vành, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tăng huyết áp hoặc đái tháo đường, người đang dùng các thuốc IMAO.