

Ngừng thuốc trước khi sử dụng các thuốc gây mê làm tăng nhạy cảm cơ tim như cyclopropan, halothan.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ ảnh hưởng của naphazolin trên bào thai. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ naphazolin có tiết vào sữa mẹ không. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR nghiêm trọng ít xảy ra khi dùng naphazolin tại chỗ ở liều điều trị. Một số ADR thường gặp nhưng thoáng qua như kích ứng niêm mạc nơi tiếp xúc; phản ứng sung huyết trở lại khi dùng thường xuyên hoặc trong thời gian dài. Thuốc có thể gây một số phản ứng toàn thân.

Thường gặp

Kích ứng tại chỗ.

Ít gặp

Nhỏ mũi: cảm giác bỏng, rát, khô hoặc loét niêm mạc, hắt hơi; sung huyết trở lại với biểu hiện như đỏ, sưng và viêm mũi khi dùng thường xuyên, lâu ngày.

Mắt: nhìn mờ, giãn đồng tử, tăng hoặc giảm nhãn áp, co quắp mi mắt.

Khác: vã mồ hôi.

Hiếm gặp

Tim mạch: kích thích tim như hồi hộp, đánh trống ngực, xanh xao tái nhợt.

TKTW: buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, lo lắng, căng thẳng, lơ mơ, ảo giác, co giật, ức chế TKTW.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tránh dùng thuốc kéo dài, các biểu hiện nhẹ thường hết khi ngừng thuốc, chỉ cần theo dõi. Trong trường hợp thật đặc biệt, có thể tiêm tĩnh mạch phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Nhỏ mắt: Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt, đồng thời dùng ngón tay ấn vào túi tuyến lệ trong 1 - 2 phút để làm giảm sự hấp thu vào cơ thể.

Nhỏ mũi: Xịt hoặc nhỏ thuốc vào một bên lỗ mũi, đồng thời ấn nhẹ nhàng bên kia và ngược lại.

Liều dùng

Sung huyết mũi (ngạt mũi):

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Dùng dung dịch 0,05%, nhỏ 1 - 2 giọt hoặc xịt vào mỗi lỗ mũi, 6 giờ một lần nếu cần. Thời gian dùng không quá 3 ngày.

Sung huyết kết mạc:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Dung dịch 0,1%: Nhỏ 1 - 2 giọt vào kết mạc, lặp lại sau 3 - 4 giờ nếu cần.

Dung dịch 0,012%: Nhỏ vào kết mạc 1 - 2 giọt, 4 lần một ngày.

Không dùng liên tục quá 3 - 4 ngày nếu không có chỉ dẫn của thầy thuốc chuyên khoa.

Tương tác thuốc

Sử dụng naphazolin cho người bệnh đang dùng các thuốc IMAO, maprotilin hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây phản ứng tăng huyết áp nặng.

Naphazolin hiệp đồng tác dụng với các thuốc giống thần kinh giao cảm khác khi dùng đồng thời và làm giảm tác dụng của iobenguan 1 - 123.

Tác dụng của naphazolin có thể tăng khi dùng đồng thời với

atomoxetin, cannabinoid, các thuốc IMAO hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Tương kỵ

Nhôm. Không dùng thuốc trong các đồ đựng bằng nhôm vì nhôm làm hỏng thuốc.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngộ độc do quá liều (khi dùng tại chỗ liều quá cao hoặc uống nhầm) có thể gây ức chế hệ TKTW như hạ thân nhiệt, tim đập chậm, toát mồ hôi, buồn ngủ, co giật, hôn mê (đặc biệt ở trẻ em).

Xử trí: Chủ yếu bằng điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2018.

NAPROXEN

Tên chung quốc tế: Naproxen.

Mã ATC: G02CC02, M01AE02, M02AA12.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Có 2 dạng: Naproxen và naproxen natri.

Viên nén: 220; 275; 412,5 và 550 mg naproxen natri, tương đương với 200; 250; 375 và 500 mg naproxen.

Viên bao tan trong ruột: 250 mg naproxen.

Viên sủi: 250 mg naproxen.

Viên đặt trực tràng: 500 mg naproxen.

Hỗn dịch dùng để uống: 25 mg naproxen/ml.

Viên giải phóng kéo dài phối hợp 500 mg naproxen và 20 mg esomeprazol.

Dược lực học

Naproxen là một thuốc chống viêm không steroid dẫn xuất từ acid propionic, có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm và ức chế kết tập tiểu cầu. Tác dụng chống viêm, giảm đau của naproxen là do ức chế tổng hợp prostaglandin trong các mô của cơ thể bằng cách ức chế cyclooxygenase (COX), một enzym xúc tác tạo thành các tiền chất prostaglandin (endoperoxid) từ acid arachidonic. Do thuốc ức chế lên cả 2 loại cyclooxygenase 1 và 2 (COX-1 và COX-2) nên có ADR giống aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác. Tuy nhiên, mức độ ức chế ưu tiên lên COX-2 mạnh hơn COX-1 so với aspirin, indomethacin nên một số ADR của thuốc trên đường tiêu hóa ít hơn. Để có tác dụng chống viêm, giảm đau, nồng độ naproxen huyết tương cần có 30 - 90 microgam/ml. Giảm đau đạt được tối đa 2 giờ sau khi uống naproxen (viên thông thường) và trong vòng 1 giờ sau khi uống naproxen natri. Thời gian tác dụng của cả 2 loại thường là 7 - 12 giờ. Do hấp thu chậm, viên bao tan trong ruột cũng giảm đau chậm hơn. Do naproxen ức chế tổng hợp prostaglandin (đặc biệt prostaglandin E2 và F2x), có thể làm giảm tần suất và cường độ co bóp tử cung, vì vậy liệu pháp naproxen có hiệu quả làm giảm đau hành kinh và làm giảm mất máu ở phụ nữ bị rong kinh. Naproxen làm giảm thân nhiệt ở người bị sốt, cơ chế có thể là do ức chế tổng hợp prostaglandin ở hệ TKTW (có thể ở hạ đồi). Naproxen còn có thể ức chế kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian prothrombin hoặc thời gian đông máu toàn bộ. Dùng naproxen lâu dài không gây nhờn thuốc hoặc phụ thuộc thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Naproxen hấp thu nhanh và có sinh khả dụng đường uống đạt 95%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 2 - 4 giờ. Tuy nhiên, ở mỗi dạng khác nhau, naproxen có thể hấp

thu khác nhau. Dưới dạng muối naproxen natri, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương nhanh hơn (C_{max} 1 - 2 giờ). Thức ăn trong dạ dày làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu thuốc. Khi uống naproxen một liều duy nhất với một thuốc kháng acid, nồng độ đỉnh naproxen trong huyết tương không thay đổi, thời gian đạt được nồng độ đỉnh bị rút ngắn, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Naproxen và naproxen natri cũng được hấp thu tốt qua đường trực tràng nhưng thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương chậm hơn nhiều so với đường uống.

Phân bố: Ở liều điều trị, thuốc gắn vào protein huyết tương trên 99%. Khi các vị trí gắn naproxen với protein bão hòa (liều 500 mg/lần, 2 lần/ngày) nồng độ thuốc tự do trong huyết tương tăng lên và tăng sự thanh thải thuốc qua thận. Ở người bệnh bị suy thận, thuốc gắn protein huyết tương giảm so với người bình thường. Thể tích phân bố khoảng 0,16 lít/kg. Thuốc có thể khuếch tán vào dịch ổ khớp, nhau thai. Trong sữa mẹ, nồng độ thuốc xấp xỉ 1% so với nồng độ trong huyết tương mẹ.

Chuyển hóa: Naproxen được chuyển hóa mạnh ở gan thành 6-desmethylnaproxen, không có hoạt tính sinh học.

Thải trừ: Khoảng 95% liều dùng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng chưa bị chuyển hóa (< 1%), 6-desmethylnaproxen (< 1%) và các dạng liên hợp glucuronid và dạng liên hợp khác (66 - 92%). Dưới 5% liều thuốc thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 13 giờ. Nửa đời thải trừ và sự đào thải thuốc tương tự ở trẻ em và người lớn. Độ thanh thải naproxen khoảng 0,13 ml/phút/kg.

Chỉ định

Các bệnh về xương - khớp: viêm cột sống dính khớp, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, kể cả viêm khớp tự phát thiếu niên.

Đau bụng kinh nguyệt.

Đau đầu, kể cả chứng đau nửa đầu.

Đau sau phẫu thuật.

Đau do tổn thương phần mềm

Viêm khớp cấp do gút.

Chống chỉ định

Người có tiền sử mẫn cảm với naproxen và các thuốc chống viêm không steroid khác, những người có tiền sử viêm mũi dị ứng, hen phế quản, nổi mề đay sau khi dùng aspirin, đặc biệt người đã có dị ứng với aspirin.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng.

Loét dạ dày - tá tràng.

Viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Phụ nữ mang thai 3 tháng cuối.

Điều trị đau quanh thời gian phẫu thuật ghép nối tắt động mạch vành.

Thận trọng

Do thuốc có ADR trên đường tiêu hóa nên trong quá trình điều trị cần theo dõi các triệu chứng bất thường ở đường tiêu hóa, đặc biệt với người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu. Khi có triệu chứng chảy máu đường tiêu hóa phải ngừng thuốc ngay.

Thận trọng khi dùng naproxen để điều trị hạ sốt, giảm đau vì có thể làm lu mờ các dấu hiệu nhiễm khuẩn, gây khó khăn trong chẩn đoán bệnh. Nếu người bệnh tự điều trị để giảm đau đến 10 ngày không đỡ hoặc hạ sốt đến 3 ngày không hạ được sốt thì phải đi khám bệnh ở các cơ sở y tế.

Khi dùng thuốc ở những người bệnh có tổn thương thận cần hết sức thận trọng vì 95% naproxen và chất chuyển hóa của naproxen được lọc và thải trừ qua thận, phải thường xuyên kiểm tra creatinin huyết để chọn liều thấp nhất có tác dụng. Không khuyến cáo dùng

cho người bệnh có $Cl_{cr} < 20$ ml/phút.

Naproxen ức chế COX, làm giảm sự tưới máu thận, do vậy ở những người bệnh suy tim, xơ gan, thận hư đang dùng thuốc lợi niệu, người bệnh suy thận mạn, đặc biệt ở người cao tuổi khi bắt đầu dùng naproxen cần phải kiểm tra cẩn thận thể tích nước tiểu và chức năng thận.

Không khuyến cáo dùng naproxen hoặc cần nhắc ngừng naproxen cho phụ nữ mang thai hoặc đang thực hiện sử dụng thuốc tránh thai.

Nguy cơ huyết khối tim mạch: Các thuốc NSAID, không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao. Cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Người bệnh cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi có các triệu chứng này. Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng thuốc ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Cần hướng dẫn người bệnh về các triệu chứng và dấu hiệu tim mạch nặng (đau ngực, khó thở, nói liu nhíu). Thận trọng khi dùng naproxen cho người bị tăng huyết áp do thuốc có thể làm tăng huyết áp nặng lên.

Khi đặt trực tràng naproxen có thể gây kích ứng trực tràng hoặc chảy máu.

Thuốc làm giảm sự tập trung tư tưởng nên phải thận trọng khi lái tàu xe, vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, chưa có nghiên cứu nào thỏa đáng và được kiểm soát cho naproxen dùng cho phụ nữ mang thai. Thuốc chỉ dùng trong 6 tháng đầu thai kỳ khi lợi ích trội hơn nguy cơ đối với thai nhi. Chống chỉ định dùng naproxen trong 3 tháng cuối thai kỳ vì thuốc có nguy cơ kéo dài thời gian mang thai, làm đóng ống động mạch sớm, tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử hoặc xuất huyết nội sọ, thiếu oxy mô nghiêm trọng do tăng áp lực động mạch phổi kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Naproxen vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ, tuy nhiên nó có thể gây ADR cho trẻ, vì vậy nếu bà mẹ dùng thuốc nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Naproxen đường dùng toàn thân có nguy cơ xảy ra huyết khối tim mạch (xem phần Thận trọng).

Thường gặp

Đau bụng vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, trướng bụng.

TKTW: đau đầu, ù tai, chóng mặt, mất ngủ hoặc buồn ngủ.

Ngoài da: ngứa, phát ban, chảy mồ hôi, ban xuất huyết.

Cơ quan cảm giác: ù tai, rối loạn thính giác, rối loạn thị giác.

Hệ tim mạch: phù, khó thở, đánh trống ngực.

Ít gặp

Hệ tiêu hóa: bất thường về các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, chảy máu đường tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hóa, nôn ra máu, vàng da, đi ngoài phân đen, loét chảy máu hoặc thủng dạ dày, nôn. Hệ tiết niệu: viêm cầu thận, đái máu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Huyết học: giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, thiếu máu bất sản.

TKTW: trầm cảm, có giấc mơ bất thường, giảm khả năng tập trung, mất ngủ, khó chịu, đau cơ, yếu cơ.

Ngoài da: rụng tóc, viêm da do tăng nhạy cảm với ánh sáng, ban ngoài da.

Trên tai và mắt: rối loạn thính giác, ù tai, rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh thị giác, mờ đục giác mạc.

Hệ tim mạch: suy tim ứ huyết.

Phản ứng kiểu phản vệ, rối loạn kinh nguyệt, sốt, viêm màng não vô khuẩn. Viêm loét miệng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi đang dùng thuốc, người bệnh thấy có ADR cần ngừng ngay việc dùng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc. Trong những trường hợp có rối loạn nhẹ ở đường tiêu hóa, nên uống thuốc vào bữa ăn. Khi gặp các phản ứng bất thường nặng, cần phải đi đến trung tâm y tế gần nhất kiểm tra để có hướng xử trí kịp thời.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc được uống với 1 cốc nước đầy hoặc vào bữa ăn sẽ giảm thiểu ADR ở đường tiêu hóa. Dạng viên bao tan trong ruột phải nuốt cả viên, không được bẻ, cắn, nhai và dạng này không dùng để điều trị cơn đau cấp.

Liều dùng

Viên naproxen natri 220, 275 hoặc 550 mg tương đương với viên naproxen 200, 250 hoặc 500 mg, tương ứng. Liều lượng ghi dưới đây là tính theo naproxen và phải được điều chỉnh cẩn thận tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh, phải dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả. Cần phải cẩn nhắc dùng liều thấp hơn đối với người suy thận, suy gan hoặc người cao tuổi.

Người lớn:

Viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp: Liều thông thường naproxen: 250 - 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, sáng và chiều. Một cách khác, 250 mg uống buổi sáng và 500 mg uống buổi chiều. Liều sau phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh đối với thuốc.

Không cần thiết phải cho thuốc nhiều hơn 2 lần/ngày. Liều buổi sáng và buổi chiều không cần phải bằng nhau. Nếu người bệnh dung nạp tốt với liều thấp, liều có thể tăng tới 1,5 g/ngày trong một thời gian ngắn khi cần (tối đa 6 tháng). Phải thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ thì mới dùng liều cao. Các triệu chứng đau, viêm thường bắt đầu giảm trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nếu bệnh không đỡ trong vòng 2 tuần, có thể điều trị thêm 2 tuần nữa. Nếu không đỡ sau 4 tuần, cần thay thế thuốc khác và đặc biệt cần tìm nguyên nhân gây đau.

Viêm khớp cấp do gút:

Liều thông thường ở người lớn: Liều đầu 750 mg/lần, tiếp theo là 250 mg/lần, uống cách nhau 8 giờ/lần, điều trị tiếp tục cho tới khi đỡ. Đau và sưng thường giảm trong vòng 24 - 48 giờ.

Đau cấp ở hệ cơ xương khớp, thống kinh:

Liều thông thường ở người lớn: 500 mg, tiếp theo là 250 mg, uống cách nhau 6 - 8 giờ/lần khi cần. Tổng liều ngày đầu không được vượt quá 1 250 mg. Sau đó, tổng liều hàng ngày không được vượt quá 1 000 mg.

Đau nửa đầu: Khi có triệu chứng đầu tiên đe dọa: 750 mg, sau đó nếu cần, ít nhất sau nửa giờ có thể cho tiếp từ 250 - 500 mg. Tổng liều tối đa hàng ngày là 1 250 mg.

Sốt: Để hạ sốt, liều dùng thông thường như được khuyến cáo ở trên và không được quá 3 ngày.

Trẻ em:

Viêm khớp tự phát thiếu niên: Trẻ em 2 - 18 tuổi, liều thông thường 5 - 7,5 mg naproxen/kg, 2 lần/ngày (tối đa 1 000 mg/ngày).

Đau và viêm do các bệnh cơ xương, thống kinh: Trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi, liều thường dùng 5 mg naproxen/kg/lần, 2 lần/ngày (tối đa 1 000 mg/ngày).

Tương tác thuốc

Không được kết hợp naproxen với các thuốc NSAID khác do làm tăng nguy cơ chảy máu và gây loét dạ dày - tá tràng.

Thuốc chống đông máu đường uống, heparin và ticlopidin: Tăng nguy cơ chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu.

Lithi: giảm thải trừ lithi qua thận, do đó có thể gây ngộ độc.

Methotrexat: Naproxen ức chế sự thải trừ qua thận của methotrexat và làm giảm tưới máu qua thận (do ức chế sự tổng hợp prostaglandin) nên làm tăng methotrexat trong máu có thể gây độc nặng, có khi tử vong.

Thuốc chống đái tháo đường dẫn xuất sulfonylurê: Naproxen không ảnh hưởng đến tác dụng của tolbutamid trên nồng độ glucose huyết.

Thuốc lợi niệu và thuốc chống tăng huyết áp: Naproxen làm giảm tác dụng do ức chế tác dụng gây giãn mạch của prostaglandin.

Probenecid: Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết tương và nửa đời thải trừ của naproxen do ức chế tạo thành các chất liên hợp glucuronid của naproxen và làm giảm thanh thải qua thận.

Cholestyramin: Làm chậm hấp thu naproxen khi phối hợp cùng.

Sucralfat: Làm chậm hấp thu của naproxen.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chưa có thông tin nhiễm độc đe dọa tính mạng ở người do dùng quá liều naproxen hoặc naproxen natri. Có một số trường hợp nhiễm độc cấp do quá liều ở trẻ em. Suy thận cấp và tăng kali huyết đã được báo cáo ở trẻ 2 tuổi dùng naproxen để chữa viêm khớp tự phát thiếu niên với liều 20 mg/kg/ngày trong 1 tháng. Một trẻ khác 2 tuổi, khi dùng với liều 625 mg naproxen thấy tăng biểu hiện khó tiêu. Tử vong đã xảy ra ở một trẻ 8 tháng tuổi sau khi uống 110 - 440 mg naproxen natri do sốt trong 5 ngày.

Triệu chứng quá liều ở người lớn:Ợ nóng, nôn và co giật thường xảy ra, có thể có buồn ngủ và kéo dài thời gian đông máu. Đã thấy một số triệu chứng nặng như: co giật, ngừng thở, nhiễm acid chuyển hóa, suy giảm chức năng.

Xử trí: Trong trường hợp quá liều cấp: Ngay lập tức làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Với những người bệnh bị hôn mê hoặc co giật mất phản xạ nôn thì rửa dạ dày chỉ được tiến hành sau khi đã đặt nội khí quản để phòng người bệnh hít phải dịch dạ dày. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, có thể uống than hoạt để giảm hấp thu của thuốc. Vì thuốc có tỉ lệ gắn vào protein rất cao nên khi quá liều, lọc máu không mang lại hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2017.

NATAMYCIN

Tên chung quốc tế: Natamycin.

Mã ATC: A01AB10, A07AA03, D01AA02, G01AA02, S01AA10.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm (tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch nhỏ mắt 5%.

Được lực học

Natamycin là 1 polyen, kháng sinh chống nấm, được tạo ra trong quá trình phát triển của *Streptomyces natalensis*. Natamycin có tác dụng chống nấm bằng cách liên kết với các sterol ở màng tế bào nấm, làm biến đổi tính thấm và chức năng của màng, làm cho kali và các thành phần tế bào thiết yếu khác bị cạn kiệt. Cơ chế tác dụng này tương tự như cơ chế của amphotericin B và nystatin.

Phổ tác dụng: *In vitro*, thuốc có thể ức chế nhiều loại nấm men và nấm sợi bao gồm các chủng nấm *Aspergillus*, *Candida*, *Cephalosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*. Nồng độ ức chế tối