

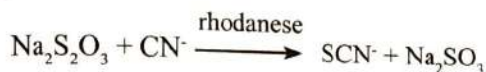
Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 50% (500 mg/ml), 25% (250 mg/ml).

Nhũ tương dùng ngoài (lotion): Natri thiosulfat 25% + acid salicylic 1%.

Dược lực học

Natri thiosulfat dùng toàn thân để điều trị nhiễm độc cyanid (cyanid có ái lực rất cao với Fe^{2+} của cytochrom oxidase ở ty lạp thể, làm hô hấp tế bào bị ức chế, gây thiếu oxy mô). Natri thiosulfat dùng đơn độc trong ngộ độc cyanid nhẹ, nhưng thường được dùng cùng với natri nitrit do có tính chất giải độc hiệp đồng. Natri thiosulfat tác động như một cơ chất cung cấp lưu huỳnh (S) cho enzym rhodanese (transulfurase) trong ty lạp thể, enzym này xúc tác chuyển cyanid thành thiocyanat gần như không độc và được đào thải nhanh qua nước tiểu:



Natri thiosulfat cũng được nghiên cứu để dùng làm giảm độc tính một số thuốc chống ung thư. Qua nghiên cứu, truyền tĩnh mạch natri thiosulfat làm giảm độc tính trên thận khi tiêm cisplatin vào màng bụng. Natri thiosulfat có thể dùng dưới dạng dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch do clomethin, cisplatin, bendamustin. Thuốc cũng được dùng để làm bất hoạt một số thuốc chống ung thư trước khi loại bỏ.

Natri thiosulfat dùng tại chỗ được dùng để điều trị một số bệnh nấm, đặc biệt là *Pityriasis versicolor* (lang ben).

Dược động học

Natri thiosulfat hấp thu kém qua đường tiêu hóa.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố khắp dịch ngoại bào, thiosulfat bị oxy hóa thành sulfat hoặc kết hợp vào các hợp chất lưu huỳnh nội sinh.

Natri thiosulfat thải trừ qua nước tiểu khoảng 20 - 50% dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm 1 g, nửa đời thải trừ trong huyết thanh khoảng 20 phút, tuy nhiên nếu tiêm liều cao (150 mg/kg, hoặc 9 g với 60 kg cân nặng) cho bệnh nhân nam khỏe mạnh, nửa đời thải trừ là 182 phút.

Chỉ định

Dùng trong ngộ độc cyanid cấp đe dọa tính mạng, thường dùng kết hợp với natri nitrit.

Dùng ngoài: Trị lang ben.

Thận trọng

Không được tiêm bắp hoặc dưới da liều cao dung dịch natri thiosulfat trong điều trị nhiễm độc.

Chỉ dùng natri thiosulfat khi chẩn đoán chắc chắn ngộ độc cyanid và phải dùng thận trọng. Theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị. Nạn nhân bị hỏa hoạn (cháy): Thường bị nhiễm độc cả cyanid và carbon monoxid (CO) nên chỉ dùng nitrit hoặc natri nitrit khi đã hết CO trong máu. Trong trường hợp này, dùng natri thiosulfat đơn độc, có thể xem xét thay thế bằng hydroxocobalamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dạng tiêm: hạ huyết áp, đau đầu, rối loạn phương hướng, buồn nôn, nôn, kéo dài thời gian chảy máu, mồm có vị mặn, cơ thể có cảm giác nóng.

Tiêm tĩnh mạch liều cao natri thiosulfat có thể gây quá thừa natri. Thiocyanat hình thành do phản ứng của natri thiosulfat với cyanid có thể làm giảm sự thu gom iod vào tuyến giáp. Nồng độ thiocyanat vượt quá 10 mg/ml có thể gây ban da, đau bụng, ù tai, nôn và yếu mệt.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ hay báo cáo về dị tật trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng natri thiosulfat thời kỳ mang thai. Nghiên cứu trên

động vật (chuột) không thấy có ghi nhận gây quái thai khi tiêm tĩnh mạch natri thiosulfat với liều bằng liều dùng cho người ngộ độc cyanid. Chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết natri thiosulfat có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dùng thận trọng trong thời kỳ cho con bú.

Liều lượng và cách dùng**Ngộ độc cyanid:**

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch chậm 300 mg natri nitrit (10 ml dung dịch 3%) trong 5 - 20 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch 12,5 g natri thiosulfat (50 ml dung dịch 25%) trong khoảng 10 phút. Nếu triệu chứng ngộ độc cyanid trở lại, có thể dùng lặp lại natri nitrit và natri thiosulfat sau 30 phút với nửa liều đầu tiên.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch chậm 4 - 10 mg natri nitrit/kg, tối đa 300 mg (tương ứng 0,13 - 0,33 ml/kg với dung dịch natri nitrit 3%, tối đa 10 ml) trong 5 - 20 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch natri thiosulfat 400 mg/kg (tối đa 12,5 g) trong khoảng 10 phút.

Cần nhắc rủi ro methemoglobin tăng quá mức khi dùng liều thứ hai natri nitrit.

Lang ben: Dùng tại chỗ:

Bôi một lớp mỏng nhũ tương hoặc dung dịch 25% lên vùng da bị bệnh ngày 2 lần, làm sạch và để khô vùng da trước khi bôi. Mặc dù triệu chứng bệnh mất trong vài ngày, nhưng việc điều trị phải tiếp tục trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

Người suy thận: Theo nhà sản xuất không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, ở người tổn thương thận, thải trừ qua thận thay đổi có ý nghĩa và tăng nguy cơ xảy ra ADR.

Người suy gan: Theo nhà sản xuất không cần điều chỉnh liều.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin khi dùng một lượng lớn natri thiosulfat. Có báo cáo khi tiêm tĩnh mạch 20 ml dung dịch natri thiosulfat 10% không làm thay đổi độ bão hòa oxygen trong máu.

Cập nhật lần cuối: 2017.

NEBIVOLOL

Tên chung quốc tế: Nebivolol.

Mã ATC: C07AB12.

Loại thuốc: Thuốc ức chế chọn lọc thụ thể beta₁-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc được dùng dưới dạng nebivolol hydroclorid, nhưng hàm lượng được tính theo nebivolol.

Viên nén: 2,5 mg; 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Dược lực học

Nebivolol là thuốc ức chế chọn lọc thụ thể beta₁-adrenergic tác dụng kéo dài, không có hoạt tính giao cảm nội tại, không có hoạt tính ổn định màng, không ức chế alpha₁-adrenergic ở nồng độ sử dụng trên lâm sàng. Nebivolol còn có tác dụng giãn mạch do kích thích nitơ oxyd (NO) nội mô mạch máu. Nebivolol là hỗn hợp racemic, chỉ đồng phân *d*-nebivolol có tác dụng ức chế thụ thể beta₁-adrenergic, đồng phân *l*-nebivolol chịu trách nhiệm đối với hoạt động chủ vận thụ thể beta₂-adrenergic kích thích tổng hợp NO nội mạc mạch máu. Thuốc tác dụng chủ yếu ức chế thụ thể beta₁-adrenergic ở tim nhưng khi tăng liều thì tính chọn lọc giảm, có thể ức chế cả thụ thể beta₂-adrenergic.

Tác dụng trên huyết áp: Liều đơn và liều lặp lại nebivolol làm giảm nhịp tim và huyết áp cả lúc nghỉ và khi luyện tập, ở bệnh nhân tăng huyết áp và người huyết áp bình thường. Tác dụng hạ áp được duy

tri khi sử dụng thuốc thời gian dài. Trong điều trị cấp và mạn ở bệnh nhân tăng huyết áp, thuốc làm giảm sức cản ngoại vi. Mặc dù thuốc làm nhịp tim giảm, do tăng thể tích nhát bóp nên cung lượng tim chỉ giảm ít cả trong lúc nghỉ và khi luyện tập. Thuốc cũng làm giảm hoạt hóa hệ adrenergic, ức chế giải phóng renin, làm giảm nồng độ renin và aldosteron huyết tương. Ở bệnh nhân tăng huyết áp, nebivolol làm tăng đáp ứng của mạch với acetylcholin thông qua NO, đáp ứng này giảm ở bệnh nhân rối loạn chức năng nội mạc.

Tác dụng trong đau thắt ngực: Do thuốc làm giảm nhịp tim, hạ huyết áp, giảm lực co bóp cơ tim và thể tích làm việc của tim dẫn đến giảm nhu cầu tiêu thụ oxy của cơ tim, tăng cung lượng mạch vành và cải thiện tưới máu mạch vành.

Tác dụng trong suy tim: Bảo vệ tim trước tình trạng tăng catecholamin, điều hòa tăng thụ thể beta₁-adrenergic tại tim (giúp cải thiện đáp ứng của cơ tim đối với kích thích của chất chủ vận beta), giảm nhịp tim (giúp giảm nhu cầu oxy cơ tim, tăng cung lượng mạch vành, cải thiện tưới máu mạch vành), cải thiện các chỉ số của tim, thể tích nhát bóp, phân suất tống máu của thất trái, giảm khối lượng thất trái và áp lực mạch phổi, ức chế giải phóng renin và aldosteron, ngăn ngừa loạn nhịp thất và đột tử.

Được động học

Hấp thu: Nebivolol hấp thu nhanh sau khi uống, sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 12% ở người chuyển hóa nhanh và 96% ở người chuyển hóa chậm.

Phân bố: Tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 98%, chủ yếu là albumin. Thể tích phân bố từ 695 - 2 755 lít.

Chuyển hóa: Nebivolol chuyển hóa mạnh qua gan, chủ yếu là quá trình glucuronid hóa chất mẹ, quá trình N-dealkyl hóa và oxy hóa qua CYP2D6 (có hiện tượng đa hình di truyền). Các chất chuyển hóa của nebivolol như dạng hydroxyl hóa, nebivolol glucuronid, dẫn xuất glucuronid của các chất chuyển hóa dạng hydroxyl đều có hoạt tính. Cả chất mẹ và các chất chuyển hóa của nebivolol đều có hoạt tính nên hiệu quả và độ an toàn của nebivolol tương đương nhau ở người chuyển hóa nhanh và người chuyển hóa chậm.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn, ở người chuyển hóa nhanh có 38% liều được thải trừ qua nước tiểu, 44% được thải trừ qua phân; ở người chuyển hóa chậm, 67% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu và 13% thải trừ qua phân.

Được động học của nebivolol không bị ảnh hưởng bởi tuổi.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim mạn tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Tổn thương gan nặng (Child-Pugh C).

Suy tim cấp, sốc tim hoặc các đợt suy tim mất bù cần điều trị tăng nhịp tim.

Hội chứng suy nút xoang, bloc xoang nhĩ, bloc nhĩ thất độ 2, 3.

Suy tim không kiểm soát, suy tim mất bù.

Tiền sử co thắt phế quản hoặc hen phế quản.

U tùy thượng thận chưa điều trị.

Hội chứng acid chuyển hóa.

Nhịp chậm (dưới 60 nhịp/phút trước khi bắt đầu điều trị).

Rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng.

Đau thắt ngực Prinzmetal.

Huyết áp thấp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Thận trọng

Ngừng thuốc đột ngột

Ngừng đột ngột thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic có thể gây ra đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp thất ở bệnh nhân mạch

vành. Do đó, bệnh nhân đang dùng nebivolol (đặc biệt với bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ cơ tim) không nên dừng đột ngột mà nên giảm liều từ từ trong vòng 1 - 2 tuần. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận và tạm thời hạn chế các hoạt động thể lực. Do bệnh mạch vành tương đối phổ biến và có thể không được phát hiện, vì vậy khuyến cáo không nên dừng đột ngột nebivolol ngay cả trên bệnh nhân chỉ có tăng huyết áp.

Suy tim

Nên sử dụng thận trọng do nebivolol có thể làm giảm thêm lực co bóp cơ tim và làm nặng hơn tình trạng suy tim.

Thuốc có thể làm chậm nhịp tim.

Gây mê và các phẫu thuật lớn

Nên thận trọng khi bệnh nhân đang dùng nebivolol phải trải qua phẫu thuật lớn cần gây mê toàn thân. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng các thuốc mê có tác dụng ức chế cơ tim. Trong quá trình phẫu thuật có thể xảy ra hạ huyết áp nặng, kéo dài; nhịp tim khó duy trì hoặc khó hồi phục ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế thụ thể beta. Tác dụng ức chế thụ thể beta của nebivolol có thể bị đảo ngược bằng các chất chủ vận beta (dobutamin, isoproterenol).

Bệnh mạch máu ngoại vi

Các thuốc ức chế thụ thể beta có thể làm xuất hiện hoặc tăng các triệu chứng suy động mạch ở bệnh nhân bị bệnh mạch máu ngoại vi. Sử dụng thận trọng nebivolol ở những bệnh nhân này.

Đái tháo đường và hạ đường huyết

Các thuốc ức chế thụ thể beta có thể che mờ các dấu hiệu hạ đường huyết (ví dụ: nhịp tim nhanh). Sử dụng thận trọng nebivolol cho những người bị hạ đường huyết tự phát và bệnh nhân đái tháo đường đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống.

Bệnh cường giáp

Các thuốc ức chế thụ thể beta có thể che mờ dấu hiệu nhịp nhanh trong cường giáp. Ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng thêm các triệu chứng của bệnh.

Bệnh đường hô hấp

Sử dụng thận trọng các thuốc ức chế thụ thể beta ở bệnh nhân COPD do thuốc có thể làm nặng thêm tình trạng tắc nghẽn đường thở.

Khác

Cần nhắc cẩn thận khi sử dụng thuốc ức chế thụ thể beta cho bệnh nhân có tiền sử bệnh vảy nến.

Các thuốc ức chế thụ thể beta có thể làm tăng nhạy cảm với các dị nguyên và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phản vệ.

Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc được chẩn đoán có u tùy thượng thận, nên điều trị một thuốc ức chế alpha-adrenergic trước khi sử dụng thuốc ức chế thụ thể beta như nebivolol.

Thời kỳ mang thai

Nebivolol có ảnh hưởng bất lợi đến phụ nữ mang thai và/hoặc trẻ mới sinh. Nhìn chung, các thuốc ức chế thụ thể beta làm giảm tưới máu nhau thai, từ đó làm chậm phát triển thai, thai chết lưu, sảy thai hoặc sinh non. Các tác dụng phụ (như hạ đường huyết hoặc nhịp chậm) có thể xảy ra ở thai nhi hoặc trẻ mới sinh. Nếu cần thiết phải điều trị các thuốc ức chế thụ thể beta, nên sử dụng thuốc ức chế chọn lọc trên beta₁.

Nebivolol không nên sử dụng ở phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết. Nếu dùng nebivolol, nên theo dõi tưới máu nhau thai và sự phát triển của thai nhi. Trong trường hợp phát hiện thấy tác dụng bất lợi trên phụ nữ mang thai hoặc thai nhi, nên thay thuốc khác. Trẻ mới sinh cần được theo dõi chặt chẽ. Các dấu hiệu hạ đường huyết và chậm nhịp tim có thể xảy ra trong 3 ngày đầu.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật cho thấy nebivolol được bài tiết vào sữa. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa biết chắc nebivolol có được bài tiết vào

sữa ở người hay không. Hầu hết các thuốc ức chế thụ thể beta, đặc biệt là các hợp chất thân lipid như nebivolol và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều vào sữa với mức độ khác nhau. Vì vậy, khuyến cáo không nên cho con bú sữa mẹ khi sử dụng nebivolol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR được chia thành ADR gặp trên bệnh nhân tăng huyết áp và gặp trên bệnh nhân suy tim.

Trên người tăng huyết áp

Thường gặp

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

Hô hấp: khó thở.

Tiêu hóa: táo bón, tiêu chảy, buồn nôn.

Khác: mệt mỏi, phù.

Ít gặp

Tâm thần: ác mộng, trầm cảm.

Mắt: giảm thị lực.

Tim mạch: nhịp chậm, suy tim, chậm dẫn truyền nhĩ thất/bloc nhĩ thất, hạ huyết áp.

Hô hấp: co thắt phế quản.

Tiêu hóa: khó tiêu, đầy hơi, nôn.

Da: ngứa, ban đỏ.

Sinh sản: bất lực.

Hiếm gặp

Thần kinh: ngất.

Da: nặng thêm bệnh vẩy nến.

Trên người suy tim

Nặng thêm tình trạng suy tim, hạ huyết áp tư thế, không dung nạp thuốc, bloc dẫn truyền nhĩ thất độ I, phù chi dưới.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic có thể gây ra nhịp chậm. Nếu nhịp tim giảm xuống dưới 50 - 55 nhịp/phút ở trạng thái nghỉ hoặc bệnh nhân có dấu hiệu nghi ngờ nhịp chậm thì nên giảm liều. Khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân suy tim, nếu tình trạng suy tim tiến triển nên xem xét ngừng thuốc.

Khi ngừng sử dụng nebivolol, nếu bệnh nhân xảy ra đau thắt ngực hoặc thiếu máu mạch vành cấp thì nên sử dụng lại thuốc, ít nhất trong một khoảng thời gian ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc nebivolol nên uống cùng với bữa ăn.

Liều lượng

Tăng huyết áp

Liều của nebivolol nên được chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân.

Người lớn: Thường bắt đầu điều trị với liều 5 mg/ngày, dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Nếu huyết áp vẫn chưa được kiểm soát đầy đủ, có thể tăng liều (khoảng 2 tuần một lần) đến 40 mg/ngày. Chế độ dùng nhiều lần/ngày không hiệu quả hơn dùng một lần/ngày.

Bệnh nhân suy thận: nếu $Cl_{cr} < 30$ ml/phút, khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg/ngày, thận trọng khi tăng liều.

Bệnh nhân suy gan mức độ vừa (Child-Pugh B): khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg/ngày, thận trọng khi tăng liều.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): 2,5 mg/ngày, nếu cần tăng dần liều đến 5 mg/ngày.

Trẻ em: Hiệu quả và độ an toàn ở người dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó không khuyến cáo sử dụng nebivolol trên đối tượng này.

Suy tim mạn tính

Bắt đầu từ liều thấp, chỉnh liều tăng dần đến khi đạt được liều tối ưu.

Liều khởi đầu 1,25 mg/ngày, có thể tăng dần liều (khoảng 1 - 2

tuần một lần) đến 10 mg/ngày, dựa theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong vòng ít nhất 2 giờ (huyết áp, nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu nặng lên của tình trạng suy tim).

Tương tác thuốc

Tương tác dược lực học

Tương tác khuyến cáo không nên kết hợp

Các thuốc chống loạn nhịp nhóm I (quinidin, hydroquinidin, flecainid, disopyramid, lidocain, mexiletin, propafenon): có thể ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền nhĩ thất và làm tăng co bóp âm tính.

Thuốc chẹn kênh calci (verapamil/diltiazem): ảnh hưởng đến sức co bóp và dẫn truyền nhĩ thất. Tiêm tĩnh mạch verapamil trên bệnh nhân đang điều trị ức chế thụ thể beta có thể làm hạ huyết áp đáng kể và bloc nhĩ - thất.

Các thuốc hạ áp tác dụng trung ương (clonidin, guanfacin, moxonidin, methyl dopa, rilmenidin): có thể làm nặng thêm tình trạng suy tim do làm giảm trương lực giao cảm trung ương (giảm nhịp tim và cung lượng tim, giãn mạch). Ngừng đột ngột thuốc, đặc biệt là trước khi ngừng thuốc ức chế thụ thể beta, có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp bật lại.

Thận trọng khi kết hợp

Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amiodaron): có thể ảnh hưởng đến dẫn truyền nhĩ thất.

Thuốc gây mê hô hấp dẫn xuất halogen: sử dụng đồng thời thuốc ức chế thụ thể beta và thuốc gây mê có thể làm giảm phản xạ nhịp nhanh và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống: mặc dù nebivolol không ảnh hưởng đến đường huyết nhưng dùng đồng thời có thể làm che mờ các triệu chứng của hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp nhanh).

Baclofen (chống co thắt), amifostin (hỗ trợ chống khối u): dùng đồng thời với thuốc hạ áp có thể làm tăng mức độ hạ áp, do đó liều của thuốc hạ áp nên được điều chỉnh phù hợp.

Cần nhắc khi kết hợp

Glycosid tim: có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất. Các thử nghiệm lâm sàng trên nebivolol chưa chỉ ra bằng chứng lâm sàng về tương tác này. Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin.

Nhóm thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin): có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và làm tăng nguy cơ tổn thương nặng hơn chức năng tâm thất ở bệnh nhân suy tim sung huyết. Nên theo dõi huyết áp và ECG của bệnh nhân.

Các thuốc giống giao cảm: sử dụng đồng thời với các thuốc này sẽ đối kháng lại tác dụng của thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic.

Với các thuốc giống giao cảm có tác dụng trên cả alpha và beta adrenergic, các chất ức chế thụ thể beta-adrenergic không đối kháng với hoạt tính alpha-adrenergic (nguy cơ tăng huyết áp, nhịp chậm và bloc tim).

Tương tác dược động học

Các thuốc ức chế CYP2D6, đặc biệt là paroxetin, fluoxetin, thioridazin và quinidin: có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của nebivolol dẫn đến tăng nguy cơ nhịp chậm quá mức và các ADR khác. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, chỉnh liều nebivolol theo đáp ứng trên huyết áp.

Cimetidin: làm tăng nồng độ nebivolol trong huyết tương nhưng không thay đổi tác dụng trên lâm sàng.

Alcohol, furosemid, hydrochlorothiazid, ranitidin: không ảnh hưởng đến dược động học của nebivolol.

Nicardipin: làm tăng nhẹ nồng độ của hai thuốc trong huyết tương nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng trên lâm sàng.

Wafarin: Nebivolol không ảnh hưởng đến dược động học và dược lực học của wafarin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng của quá liều thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic bao gồm: nhịp chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản và suy tim cấp.

Xử trí: bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ và điều trị tích cực. Kiểm tra đường huyết. Nếu dùng thuốc đường uống, loại bỏ thuốc còn lại trong ống tiêu hóa bằng rửa dạ dày, sử dụng than hoạt tính và thuốc nhuận tràng. Có thể cần hô hấp nhân tạo. Có thể dùng atropin hoặc methylatropin để điều trị nhịp chậm hoặc kích thích dây X quá mức. Có thể sử dụng các sản phẩm thay thế huyết tương để điều trị hạ huyết áp và sốc, sử dụng các catecholamin nếu cần. Có thể đảo ngược tác dụng ức chế thụ thể beta-adrenergic bằng cách truyền tĩnh mạch chậm isoprenalin liều khoảng 5 microgam/phút hoặc dobutamin liều 2,5 microgam/phút cho đến khi đạt được tác dụng cần thiết. Trong trường hợp nặng, có thể kết hợp isoprenalin và dopamin. Nếu liều trên không đạt được tác dụng mong muốn, có thể cân nhắc tiêm tĩnh mạch glucagon 50 - 100 microgam/kg. Nếu cần, có thể tiêm lặp lại trong vòng 1 giờ, hoặc cần thiết hơn nữa có thể tiêm truyền tĩnh mạch glucagon liều 70 microgam/kg/giờ. Trong trường hợp chậm nhịp kháng điều trị, có thể đặt máy tạo nhịp.

Cập nhật lần cuối: 2019.

NELFINAVIR MESILAT

Tên quốc tế: Nelfinavir mesilate.

Mã ATC: J05AE04.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus; thuốc ức chế protease của HIV.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg; 625 mg.

Thuốc bột để pha hỗn dịch uống: 50 mg/g.

Dược lực học

Nelfinavir là thuốc ức chế chọn lọc protease của HIV-1, can thiệp vào sự hình thành các protein thiết yếu của virus. Thuốc ngăn cản sự phân cắt protein *gag* và polyprotein *gag-pol* dẫn đến hình thành những virus chưa hoàn thiện và không có khả năng lây nhiễm sang tế bào khác. *In vitro*, nelfinavir thể hiện tác dụng kháng virus ở các dòng nguyên bào lympho, tế bào lympho máu ngoại vi và bạch cầu đơn nhân hay đại thực bào.

Nelfinavir thường được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1. Nelfinavir có tác dụng đối kháng với indinavir, tác dụng cộng với ritonavir hoặc saquinavir và tác dụng hiệp đồng với amprenavir hoặc lopinavir. Nelfinavir được sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid (NRTI) do có tác dụng hiệp đồng nhưng không làm tăng độc tính tế bào. Hoạt tính kháng HIV của nelfinavir không bị kìm hãm bởi thuốc thuốc kháng virus viêm gan C như ribavirin.

Kháng thuốc xảy ra rất nhanh nếu chỉ dùng nelfinavir một mình. Bởi vậy bao giờ cũng phải kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Cơ chế chính dẫn đến sự kháng thuốc là đột biến protease. Các thể đột biến HIV được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng gồm D30N, M36I, M46I, A71T/V và N88D/S. Đột biến D30N nằm ở vị trí hoạt động của protease HIV và có ảnh hưởng trực tiếp đến các thuốc ức chế protease. Đây là đột biến quan trọng nhất và làm giảm độ nhạy cảm với thuốc hơn 6 lần.

Nghiên cứu nguy cơ kháng chéo giữa nelfinavir và các thuốc ức chế protease cho thấy: Đột biến làm giảm tác dụng của nelfinavir

không giống với đột biến kháng lại các PI HIV khác vì mỗi thuốc tác dụng lên những enzym đích khác nhau. Virus kháng nelfinavir vẫn nhạy cảm với các thuốc ức chế protease khác và ngược lại.

Dược động học

Hấp thu: Nelfinavir hấp thu tốt qua đường uống và đạt nồng độ đỉnh trong 2 - 4 giờ khi dùng cùng thức ăn. Khi dùng cùng bữa ăn, nồng độ nelfinavir trong máu tăng 2 - 5 lần so với khi đói. Khi dùng nhiều liều, nồng độ đỉnh của thuốc ở trạng thái cân bằng là 3 - 4 microgam/ml. Tại trạng thái cân bằng, nồng độ chất chuyển hóa còn hoạt tính bằng khoảng 40% nồng độ nelfinavir.

Phân bố: Thể tích phân bố của nelfinavir là 2 - 7 lít/kg. Thuốc được phân bố rộng rãi tại các mô và dịch cơ thể như gan, hạch bạch huyết, tuyến tụy, thận, phổi, tuyến dưới mao mạch, tim và lách. Thuốc được gắn nhiều với protein huyết tương (trên 98%).

Chuyển hóa: Nelfinavir được chuyển hóa nhiều qua gan nhờ các enzym CYP3A và CYP2C19. Sinh khả dụng thuốc dao động lớn từ 20 - 80% (viên 250 mg và 625 mg có tương đương sinh học với nhau). Nửa đời của nelfinavir là 3,5 - 5 giờ. Ở trẻ từ 2 - 13 tuổi, độ thanh thải theo cân nặng cao hơn 2 - 3 lần so với người lớn.

Thải trừ: Nelfinavir được đào thải chủ yếu qua phân (thuốc chưa chuyển hóa và đã được chuyển hóa). 87% thuốc được bài xuất qua phân trong đó khoảng 22% ở dạng chưa chuyển hóa. 1 - 2% thuốc bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi.

Chỉ định

Thuốc sử dụng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV typ 1 (HIV-1) ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nelfinavir.

Chống chỉ định trong phối hợp với các thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 hoặc các thuốc làm giảm hiệu quả của nelfinavir, gồm các thuốc: alfuzosin, amiodaron, quinidin, rifampin, lurasidon, pimoziđ dihydroergotamin, ergotamin, methylergonovin, cisaprid, cỏ St. John (*Hypericum perforatum*), lovastatin, simvastatin, sildenafil, triazolam, midazolam đường uống.

Thận trọng

Nelfinavir có thể dùng trên bệnh nhân suy gan nhẹ. Tuy nhiên, không nên sử dụng khi bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ trung bình và nặng. Bệnh nhân mắc viêm gan B hoặc C mạn tính với liệu pháp kháng retrovirus có nguy cơ tăng các ADR nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong.

Đã có báo cáo biến cố liên quan đến xuất huyết tự phát ở bệnh nhân máu khó đông A và B khi sử dụng các thuốc ức chế HIV-protease, do đó phải thận trọng khi dùng nelfinavir trên những bệnh nhân này. Có nguy cơ gây rối loạn phân bố mỡ và hội chứng phục hồi miễn dịch ở những bệnh nhân được điều trị bằng các phác đồ phối hợp các thuốc kháng retrovirus.

Không khuyến cáo sử dụng nelfinavir đồng thời với fluticason dạng hít hoặc xông mũi, trừ khi lợi ích tiềm tàng vượt trội so với ADR của corticosteroid toàn thân. Các thuốc ức chế protease có thể làm khởi phát đái tháo đường hoặc làm bệnh nặng hơn, gây tăng đường huyết và nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Có thể bắt đầu sử dụng hoặc điều chỉnh liều insulin hoặc uống thuốc hạ đường huyết dạng uống.

Thận trọng khi dùng nelfinavir đồng thời với các thuốc cũng được chuyển hóa qua enzym CYP3A. Theo dõi chặt chẽ khi dùng nelfinavir với các thuốc gây cảm ứng CYP3A và CYP2C19 vì có thể làm giảm nồng độ nelfinavir và giảm hiệu quả điều trị. Việc phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A hoặc CYP2C19 có thể dẫn đến tăng nồng độ nelfinavir trong huyết tương.