

khuyến cáo sử dụng neomycin ở phụ nữ cho con bú trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

**Đường uống**

*Thường gặp*

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

*Chưa xác định được tần suất*

Một số phản ứng nghiêm trọng: nhiễm độc thận, nhiễm độc thính giác.

Một số phản ứng khác: tăng tiết nước bọt, viêm miệng, tăng bilirubin và enzym gan, rối loạn tạo máu, thiếu máu tan huyết, lơ mơ, dị cảm, mất phương hướng, chứng giật nhãn cầu, phản ứng quá mẫn bao gồm viêm da, ngứa, sốt và sốc phản vệ.

Mẫn cảm chéo với các aminoglycosid khác có thể xảy ra.

Hội chứng kém hấp thu với biểu hiện tiêu chảy, đi ngoài phân mỡ, có thể xảy ra do điều trị kéo dài.

Bộ nhiễm có thể xảy ra, đặc biệt trong trường hợp điều trị kéo dài. Rối loạn điện giải (đáng chú ý là hạ maggesi huyết nhưng cũng hạ calci huyết và hạ kali huyết) đã xảy ra với các aminoglycosid khác.

**Dùng tại chỗ**

*Chưa xác định được tần suất*

Phản ứng quá mẫn với neomycin sau khi sử dụng tại chỗ như ban đỏ, ngứa, nổi mề đay, phát ban da, sốc phản vệ, phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dạng bóng rộp. ADR toàn thân có thể xảy ra nếu sử dụng tại chỗ diện rộng.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu thấy suy giảm chức năng thận trong lúc điều trị, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Để tránh độc với thận và dây thần kinh số 8 do dùng liều cao hoặc kéo dài, phải làm các xét nghiệm sau trước khi và định kỳ trong lúc điều trị: Xét nghiệm nước tiểu để đánh giá tăng protein niệu, giảm tỷ trọng, trụ niệu và các tế bào. Đánh giá chức năng thận như creatinin huyết thanh, urê, hoặc độ thanh thải creatinin. Đánh giá chức năng dây thần kinh số 8. Khi điều trị dài ngày, cần theo dõi nồng độ neomycin trong huyết thanh để phát hiện hấp thu thuốc vào cơ thể. Nồng độ neomycin trong máu thấp khoảng 0,4 - 1,2 microgam/ml đã có thông báo gây độc cho thính giác.

Kiểm tra tiền đình và đo thính lực thường xuyên (đặc biệt với người bệnh có nguy cơ cao). Do người cao tuổi có thể bị giảm chức năng thận, có thể ảnh hưởng các kết quả kiểm tra thường xuyên BUN hoặc creatinin trong huyết thanh, cho nên tiến hành xác định độ thanh thải creatinin sẽ hữu ích hơn.

**Liều lượng và cách dùng**

**Đường uống**

*Người lớn:*

Sát khuẩn ruột trước phẫu thuật: Thông thường là uống 1 g mỗi 1 giờ trong 4 giờ, sau đó uống 1 g mỗi 4 giờ trong 2 - 3 ngày trước phẫu thuật. Có thể chế độ liều khác như sau: Giá định phẫu thuật diễn ra vào 8 giờ sáng. Nếu dùng kết hợp neomycin với erythromycin: vào ngày trước phẫu thuật 1 ngày, uống 1 g neomycin và 1 g erythromycin vào lúc 1 giờ, 2 giờ chiều và 11 giờ đêm. Nếu dùng kết hợp neomycin với metronidazol: vào ngày trước phẫu thuật 1 ngày, uống 2 g neomycin và 2 g metronidazol vào lúc 7 giờ tối và 11 giờ đêm.

Bệnh não gan (hôn mê gan): Uống 4 - 12 g/ngày chia thành các liều nhỏ trong 5 - 7 ngày.

Với bệnh nhân suy gan mạn tính, uống 1 - 2 g/ngày, có thể cho tới 4 g/ngày trong một thời gian không xác định.

*Trẻ em:*

Dùng sát khuẩn ruột trước phẫu thuật vùng bụng.

Trẻ 6 - 12 tuổi: 250 - 500 mg, mỗi 4 giờ, trong 2 - 3 ngày trước phẫu thuật.

Trẻ em > 12 tuổi: 1 g mỗi 4 giờ, trong 2 - 3 ngày trước phẫu thuật. Dùng trong bệnh não gan (hôn mê gan): Uống 50 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần, trong 5 - 7 ngày.

**Dạng dùng tại chỗ:** Liều dùng tùy theo chế phẩm.

**Tương tác thuốc**

Neomycin có thể gây giảm hấp thu các thuốc khác như phenoxymethylpenicilin, digoxin, methotrexat và một số vitamin. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời neomycin với các thuốc có khả năng gây độc thận (bao gồm các aminoglycosid khác, một vài cephalosporin, amphotericin, ciclosporin, capreomycin, polymyxin, teicoplanin và vancomycin).

Tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực có thể tăng khi dùng cùng với aminoglycosid. Cần thận trọng nếu sử dụng neomycin cùng với các thuốc ức chế thần kinh - cơ. Cần thận trọng nếu bệnh nhân sử dụng aminoglycosid phải dùng thuốc gây tê hoặc các opioid để tránh xảy ra ức chế hô hấp nghiêm trọng do tác dụng phụ ức chế thần kinh - cơ.

Tác dụng của các thuốc kháng cholinergic (neostigmin và pyridostigmin) có thể bị đối kháng nếu sử dụng cùng với aminoglycosid.

Acarbose: Tác dụng hạ đường huyết và tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa của acarbose tăng.

Bisphosphonat: Aminoglycosid có thể làm tăng nguy cơ hạ calci huyết.

Chỉ số INR trong xét nghiệm đông máu có thể thay đổi bởi neomycin do tác dụng tại chỗ ở ruột.

Thuốc uống tránh thai: Thuốc có thể làm giảm hiệu quả của thuốc uống tránh thai.

Vắc xin thương hàn đường uống bị bất hoạt khi dùng cùng với kháng sinh.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Khi quá liều, các ADR của neomycin đã được báo cáo sẽ trở nên trầm trọng hơn (buồn nôn, ỉa chảy, nhiễm độc tai, nhiễm độc thận...).

*Xử trí:* Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng độc với thận hoặc thính giác phải ngừng thuốc ngay. Theo dõi chức năng thận và thính giác. Nếu những chức năng này bị suy giảm, chỉ định lọc máu. Cần thiết có thể cho hô hấp hỗ trợ kéo dài.

*Cập nhật lần cuối:* 2019.

**NEOSTIGMIN**

(Synstigmin)

**Tên chung quốc tế:** Neostigmine.

**Mã ATC:** N07AA01, S01EB06.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng cholinesterase, thuốc tác dụng giống thần kinh đối giao cảm.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Ống tiêm (neostigmin methyl sulfat): 0,5 mg/ml (ống tiêm 1 ml, 10 ml); 1 mg/ml (ống tiêm 1 ml, 10 ml); 2,5 mg/ml (ống tiêm 1 ml, 5 ml).

Bơm tiêm có sẵn thuốc tiêm tĩnh mạch (neostigmin methylsulfat): 1 mg/ml (bơm tiêm 3 ml).

Viên nén (neostigmin bromid): 15 mg.

**Dược lực học**

Neostigmin là thuốc kháng cholinesterase. Thuốc làm giảm quá



trình thủy phân acetylcholin bằng cách cạnh tranh thuận nghịch với acetylcholin để gắn vào enzym acetylcholinesterase. Phức hợp neostigmin-enzym bị thủy phân với tốc độ chậm hơn nhiều so với phức hợp acetylcholin-enzym. Kết quả là, acetylcholin sẽ bị tích lũy ở synap cholinergic khiến tác dụng của chất này trên synap tăng cao và kéo dài. Nồng độ cao của acetylcholin ở các điểm nối thần kinh cơ có khả năng cạnh tranh và đảo ngược tác dụng của các thuốc giãn cơ hoạt động theo cơ chế phong bế thần kinh cơ không khử cực.

Trên bệnh nhân nhược cơ, neostigmin có tác dụng làm tăng dẫn truyền thần kinh cơ, cải thiện triệu chứng bệnh.

Neostigmin kích thích cả thụ thể muscarinic và nicotinic gây đáp ứng cholinergic lan tỏa, bao gồm: co đồng tử, tăng trương lực cơ trơn ở ruột và cơ xương, co thắt phế quản và niệu quản, chậm nhịp tim, kích thích tăng tiết nước bọt và mồ hôi. Ngoài ra, neostigmin còn có tác dụng giống acetylcholin trực tiếp trên cơ xương.

Do có cấu trúc amoni bậc 4, neostigmin liều trung bình không qua được hàng rào máu - não để có tác dụng trên hệ TKTW. Tuy vậy, liều cực cao gây kích thích hệ TKTW và ức chế hệ TKTW ngay sau đó. Ngoài tác dụng ức chế thần kinh - cơ khử cực, ở mức liều này, thuốc còn có thể gây suy hô hấp, liệt và tử vong.

#### **Dược động học**

**Hấp thu:** Neostigmin ở dạng muối bromid được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Trên bệnh nhân nhược cơ, nhẹn đói, sau khi dùng liều 30 mg theo đường uống, chỉ có khoảng 1 - 2% lượng thuốc được hấp thu. Nồng độ đỉnh đạt được trong 1 - 2 giờ (có sự dao động lớn giữa các cá thể) sau khi dùng đường uống hoặc 30 phút sau khi dùng đường tiêm bắp. Tác dụng của neostigmin trên nhu động ruột bắt đầu trong 10 - 30 phút sau khi dùng đường tiêm và 2 - 4 giờ sau khi dùng đường uống. Sau khi tiêm, tác dụng tối đa của neostigmin đạt được trong 20 - 30 phút. Ở hầu hết bệnh nhân, tác dụng của neostigmin kéo dài trong 2,5 - 4 giờ sau khi tiêm bắp.

**Phân bố:** Khoảng 15 - 25% neostigmin liên kết với albumin huyết thanh. Thể tích phân bố từ 0,12 - 1,4 lít/kg. Do có cấu trúc amoni bậc 4 nên neostigmin không qua được nhau thai và không vào sữa mẹ khi dùng liều điều trị. Tuy nhiên, khi dùng với liều cao, không loại trừ khả năng thuốc có thể qua được hàng rào nhau thai vì hiện tượng này đã xảy ra với một thuốc có cấu trúc và hoạt tính tương tự là pyridostigmin.

**Chuyển hóa:** Neostigmin bị chuyển hóa chủ yếu bởi gan. Các sản phẩm chuyển hóa bao gồm 3-hydroxyphenyltrimethylamoni, 3-hydroxyphenyldimethylamin và dạng liên hợp với glucuronic. Tại các điểm nối thần kinh cơ, neostigmin bị thủy phân bởi acetylcholinesterase thành 3-hydroxyphenyltrimethylamoni. Hiện chưa rõ về hoạt tính của các chất chuyển hóa. Tuy nhiên, trên động vật, người ta thấy rằng 3-hydroxyphenyltrimethylamoni có hoạt tính tương tự nhưng yếu hơn neostigmin.

**Thải trừ:** Neostigmin và các dạng chuyển hóa của nó được thải trừ nhờ quá trình bài tiết của các tế bào ống thận. Khoảng 80% liều đơn khi dùng đường tiêm bắp được thải trừ ra ngoài nước tiểu trong 24 giờ, trong đó dạng thuốc không biến đổi chiếm 50%. Độ thanh thải neostigmin giảm trên các bệnh nhân suy thận.

Nửa đời thải trừ của thuốc thay đổi phụ thuộc vào đường dùng và đối tượng. Cụ thể khi dùng liều đơn theo đường tiêm tĩnh mạch, giá trị này dao động trong khoảng 24 - 123 phút; khi dùng theo đường tiêm bắp, nửa đời thải trừ của thuốc dao động trong khoảng 51 - 90 phút; khi dùng đường truyền tĩnh mạch trên 2 phút, nửa đời thải trừ của thuốc là 39 phút ở trẻ 2 - 10 tháng, 48 phút ở trẻ 1 - 6 tuổi trong khi ở người trưởng thành khỏe mạnh thời gian này là 67 phút và ở bệnh nhân suy thận là 181 phút.

#### **Chỉ định**

*Neostigmin bromid:*

Bệnh nhược cơ.

Liệt ruột và bí đái sau phẫu thuật (sau khi loại trừ tác do cơ học).

*Neostigmin methylsulfat:*

Giải độc khi dùng quá liều thuốc giãn cơ hoạt động theo cơ chế phong bế thần kinh cơ không khử cực.

Bệnh nhược cơ (chẩn đoán và điều trị).

Liệt ruột và bí đái sau phẫu thuật (sau khi loại trừ tác do cơ học).

Nhịp nhanh trên thất kịch phát.

#### **Chống chỉ định**

Có tiền sử quá mẫn với neostigmin và bromid (ion bromid từ neostigmin bromid có thể gây phản ứng dị ứng).

Tắc ruột và tắc đường tiết niệu nguyên nhân cơ học.

Viêm màng bụng.

#### **Thận trọng**

Việc sử dụng neostigmin để giải độc thuốc giãn cơ phải do bác sĩ đã được đào tạo và có kinh nghiệm trong việc sử dụng những loại thuốc tương tự đảm nhiệm. Bệnh nhân cần phải được ở trong môi trường thông khí tốt và có đường thở thông thoáng trước khi dùng neostigmin và điều kiện này cần được duy trì cho đến khi chức năng hô hấp được phục hồi hoàn toàn. Cần theo dõi liên tục chức năng thần kinh cơ để đảm bảo sự phục hồi đầy đủ của hệ thần kinh cơ. Để chắc chắn có thể loại bỏ nguy cơ giãn cơ tồn dư, cần kết hợp một phương pháp theo dõi có tính định lượng với các theo dõi lâm sàng khác. Hệ thần kinh cơ đánh giá là phục hồi đầy đủ khi chỉ số TOF đạt 0,9 và bệnh nhân hô hấp được bình thường.

Do nguy cơ gây co thắt phế quản và hen, neostigmin cần được dùng hết sức thận trọng đối với các bệnh nhân hen. Nhu động ruột gây ra do neostigmin có thể phá chỗ nối nối hồi trực tràng nếu thuốc cho sau phẫu thuật nên cũng cần phải hết sức thận trọng khi dùng neostigmin cho người bệnh mới phẫu thuật ruột hoặc bàng quang.

#### **Thời kỳ mang thai**

Có rất ít dữ liệu về tác động của neostigmin trên thai nhi. Hiện vẫn chưa biết rõ liệu neostigmin có thể gây tổn hại cho thai nhi hay khả năng sinh nở của phụ nữ hay không. Tuy nhiên, thuốc kháng cholinesterase có thể gây kích thích tử cung và gây đẻ non khi tiêm tĩnh mạch cho người mang thai thời kỳ sắp sinh. Vì vậy, khi dùng neostigmin để điều trị nhược cơ cho phụ nữ mang thai, phải cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ có thể xảy ra (nếu cần sử dụng thuốc kháng cholinesterase để điều trị cho phụ nữ mang thai thì vẫn nên ưu tiên những hoạt chất khác).

#### **Thời kỳ cho con bú**

Hiện vẫn chưa rõ là neostigmin có được bài tiết vào sữa hay không. Rất ít bằng chứng lâm sàng và/hoặc kết luận của chuyên gia về nguy cơ cho trẻ sơ sinh khi người mẹ sử dụng neostigmin trong thời kỳ cho con bú. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ có thể gặp phải khi dùng neostigmin cho phụ nữ cho con bú.

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Neostigmin bromid*

*Thường gặp*

Tiêu hóa: tăng tiết nước bọt.

Cơ xương: rung giật cơ.

*Nghiêm trọng*

Tim mạch: blocc nhĩ thất, chậm nhịp tim, ngừng tim, loạn nhịp tim.

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

Thần kinh: mất ý thức, co giật.

*Chưa xác định được tần suất*

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, cảm giác chuột rút vùng bụng.

Miễn dịch: ban đỏ.



**Neostigmin methylsulfat****Thường gặp**

Tim mạch: tụt huyết áp.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

**Nghiêm trọng**

Tim mạch: blocc nhĩ thất, chậm nhịp tim (&gt; 1%), ngừng tim, loạn nhịp tim.

Thần kinh: mất ý thức, co giật.

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn, phù mạch, sốc phản vệ.

Hô hấp: suy hô hấp, liệt hô hấp.

**Chưa xác định được tần suất**

Tim mạch: nhịp nhanh, viêm tĩnh mạch huyết khối (gặp khi dùng thuốc theo đường truyền tĩnh mạch).

Tiêu hóa: tiêu chảy, cảm giác chuột rút vùng bụng, tăng tiết nước bọt, khó nuốt, đầy hơi, tăng nhu động ruột (có thể dẫn tới đại tiện không tự chủ).

Thần kinh: chóng mặt, ngủ gà, khó phát âm, đau đầu.

Mắt: co đồng tử, tăng tiết nước mắt.

Hô hấp: tăng tiết phế quản, co thắt phế quản, khó thở, tăng cường hen.

Da và các tổ chức dưới da: tăng tiết mồ hôi.

Cơ, xương, khớp: chuột rút, rung giật cơ, co cơ, yếu cơ, đau khớp, co thắt thanh quản

Tiết niệu: tiểu tiện không tự chủ.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Neostigmin bromid: Dùng theo đường uống.

Neostigmin methylsulfat: Dùng theo đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm (trong khoảng thời gian ít nhất là 1 phút) hoặc tiêm dưới da.

**Liều lượng****Giải độc thuốc giãn cơ:**

Mức liều của neostigmin cần được tính toán dựa trên yêu cầu và đáp ứng của từng cá thể. Cần sử dụng máy theo dõi thần kinh ngoại biên TOF để quyết định khi nào cần dùng neostigmin và khi nào cần tăng liều thuốc này.

Người lớn: Để giải độc thuốc giãn cơ sau phẫu thuật, thông thường, với mức liều neostigmin methylsulfat là 0,03 - 0,07 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm sẽ đạt được chỉ số TOF = 0,9 trong vòng 20 - 30 phút sau khi tiêm. Việc lựa chọn mức liều thích hợp dựa trên nửa đời thải trừ của thuốc giãn cơ, mức độ phục hồi tự phát và yêu cầu về tốc độ phục hồi. Liều 0,03 mg/kg được sử dụng để giải độc những thuốc giãn cơ có nửa đời thải trừ ngắn (ví dụ: rocuronium) hoặc khi đáp ứng cơ cơ đầu tiên với kích thích TOF thực sự > 10% giá trị nền hoặc khi có đáp ứng cơ cơ thứ 2. Liều 0,07 mg/kg được sử dụng để giải độc những thuốc giãn cơ có nửa đời thải trừ dài (ví dụ: vecuronium, pancuronium) hoặc khi đáp ứng cơ cơ đầu tiên với kích thích TOF yếu (không thực sự > 10% giá trị nền) hay khi cần phục hồi nhanh. Ngoài cách tính liều dựa trên cân nặng, neostigmin cũng được dùng theo liều cố định là 0,5 - 2,5 mg. Mức liều tối đa của thuốc là 0,07 mg/kg hoặc 5 mg.

Trẻ em: liều của chuyên gia khuyên dùng là: 0,025 - 0,1 mg/kg cho trẻ sơ sinh và 0,025 - 0,08 mg/kg cho trẻ nhỏ. Liều tối đa cho trẻ em là 2,5 mg.

Để chống lại tác dụng muscarinic của neostigmin methylsulfat, cho 0,6 - 1,2 mg atropin sulfat hoặc 0,2 - 0,6 mg glycopyrolat (khoảng 0,2 mg glycopyrolat cho mỗi 1 mg neostigmin methylsulfat) tiêm tĩnh mạch cùng (trong 2 bơm tiêm khác nhau) hoặc 1 vài phút trước khi tiêm neostigmin methylsulfat. Khi có tim đập chậm, phải cho tiêm tĩnh mạch thuốc kháng muscarin trước neostigmin methylsulfat để tăng tần số tim lên khoảng 80 lần/phút.

**Bệnh nhược cơ:**

Liều chẩn đoán: Với người lớn, liều neostigmin methylsulfat là 0,022 mg/kg, tiêm bắp 1 lần duy nhất.

Atropin 0,011 mg/kg nên được tiêm bắp cho bệnh nhân trước 30 phút hoặc tiêm tĩnh mạch ngay trước khi tiêm neostigmin sulfat. Nếu có phản ứng cholinergic phải ngừng test và dùng 0,4 - 0,6 mg atropin tĩnh mạch.

Nếu kết quả không rõ ràng, làm lại test 1 ngày khác với neostigmin methylsulfat 0,031 mg/kg, tiêm bắp 1 lần duy nhất; atropin 0,016 mg/kg được tiêm bắp trước đó 30 phút. Với trẻ em < 2 tuổi, liều neostigmin methylsulfat là 0,04 mg/kg, tiêm bắp 1 lần duy nhất. Bệnh nhi nên được sử dụng atropin tiêm tĩnh mạch trước khi dùng neostigmin. Nếu kết quả không rõ ràng hoặc âm tính có thể lặp lại 1 lần nữa sau 4 giờ. Liều thông thường từ 0,5 - 1,5 mg.

**Chú ý:** Cần ngừng tất cả các thuốc kháng cholinesterase trước khi chẩn đoán 8 giờ.

**Liều điều trị:**

Với neostigmin bromid: Người lớn: Liều khởi đầu: 15 mg, 3 lần/ngày. Liều thông thường: 15 - 375 mg/ngày, chia nhiều lần (trung bình 150 mg/ngày, chia nhiều lần). Khoảng cách giữa các liều phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân với mức liều cao được đánh cho lúc mệt nhất (như 30 phút trước khi ăn). Trẻ em: Liều cần được cá thể hóa, trung bình từ 0,3 - 2 mg/kg/ngày, chia thành nhiều lần. Với neostigmin methylsulfat: Người lớn: 0,5 - 2,5 mg tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, dưới da. Liều được tính toán dựa vào đáp ứng của bệnh nhân. Trẻ sơ sinh: nên được tiêm bắp 0,1 mg neostigmin cho lần đầu tiên. Sau đó, liều được hiệu chỉnh theo từng cá thể. Tuy nhiên, liều thông thường là 0,05 - 0,25 mg tiêm bắp hoặc 0,03 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 2 - 4 giờ. Liều được giảm dần trước khi dừng hẳn. Thuốc cần phải được dùng ít nhất 30 phút trước khi ăn. Việc điều trị hiếm khi được tiến hành sau khi trẻ được 8 tuần tuổi. Trẻ < 12 tuổi: 0,2 - 0,5 mg theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, lặp lại vào những thời điểm thích hợp trong ngày. Liều được hiệu chỉnh dần theo đáp ứng của bệnh nhi.

Trẻ em > 12 tuổi: Theo liều của người lớn.

**Liệt ruột và bi đái sau phẫu thuật:**

Liều dự phòng: Neostigmin methylsulfat: 0,25 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp ngay sau khi phẫu thuật; lặp lại mỗi 4 - 6 giờ, trong 2 - 3 ngày.

Liều điều trị: 0,5 - 1 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp; nếu không đi tiểu trong vòng 1 giờ, cần đặt ống thông tiểu cho bệnh nhân. Sau khi bàng quang đã trống, cần lặp lại liều trên sau mỗi 3 giờ và duy trì đến 5 liều.

**Nhịp nhanh trên thất kịch phát:** Thuốc được dùng theo đường tĩnh mạch. Chỉ được sử dụng trong những trường hợp rất nặng, không đáp ứng với những phương pháp điều trị thông thường và sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của chuyên gia đã có kinh nghiệm trong việc sử dụng thuốc này.

**Đối tượng đặc biệt:**

Người suy thận: Nên giảm liều theo  $Cl_{cr}$ :

$Cl_{cr} > 50$  ml/phút: Không cần hiệu chỉnh liều.

$Cl_{cr}$  từ 10 - 50 ml/phút: Dùng 50% liều thông thường.

$Cl_{cr} < 10$  ml/phút: Dùng 25% liều thông thường.

Với bệnh nhân dùng liệu pháp thay thế thận thường xuyên: Dùng 50% liều thông thường.

Người suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

**Tương tác thuốc**

Neostigmin có thể làm giảm ngưỡng gây co giật của bupropion, đặc biệt trên người cao tuổi và trên bệnh nhân có tiền sử co giật hoặc có những yếu tố nguy cơ có thể dẫn tới co giật như: chấn thương sọ não, u não, xơ gan nặng, rối loạn chuyển hóa, nhiễm khuẩn TKTW,



ngộ độc rượu hoặc thuốc ngủ, nghiện opiat, cocain hoặc các chất kích thích, hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết đường uống hoặc insulin.

Neostigmin ức chế chuyển hóa của succinylcholin, làm tăng nồng độ của chất này trong huyết thanh dẫn tới nguy cơ kéo dài tác dụng phong bế thần kinh cơ của thuốc này.

Neostigmin có thể có tác dụng hiệp đồng khi sử dụng với các thuốc ức chế cholinesterase khác như donepezil, ecothiopat (nhân khoa)... và làm tăng độc tính của những thuốc này.

Neostigmin có thể làm tăng tác dụng điều trị cũng như ADR của amifampridin. Đồng thời, amifampridin cũng có thể làm tăng tác dụng điều trị và ADR của neostigmin.

Neostigmin làm giảm tác dụng điều trị của các thuốc kháng cholin và ngược lại các thuốc kháng cholin có thể làm giảm tác dụng điều trị của neostigmin.

Neostigmin kéo dài tác dụng điều trị của benoxinat.

Neostigmin làm tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của các thuốc thuộc nhóm chẹn thụ thể beta (trừ: levobunolol và metipranolol).

Neostigmin làm tăng tác dụng phụ của các chất chủ vận cholin.

Các thuốc corticoid làm tăng tác dụng phụ/độc tính của neostigmin, đặc biệt là tác dụng làm yếu cơ.

Dipyridamol có thể làm giảm tác dụng của neostigmin.

Neostigmin không đối kháng mà thực tế kéo dài pha I của các thuốc phong bế thần kinh cơ không khử cực và đảo ngược pha II của những thuốc này. Tuy nhiên, thời gian chuyển tiếp giữa pha I và II thay đổi tùy theo người bệnh khiến cho việc xác định chính xác giai đoạn phong bế thần kinh - cơ khử cực trở nên khó khăn. Điều này làm cho việc sử dụng neostigmin trở nên không hiệu quả hoặc nguy hiểm.

Các thuốc có tác dụng phong bế thần kinh cơ như kháng sinh aminoglycosid, clindamycin, colistin, cyclopropan và các thuốc gây mê đường hô hấp dẫn chất halogen có thể đối kháng tác dụng của neostigmin.

Atropin đối kháng với tác dụng muscarinic của neostigmin và tương tác này được sử dụng để làm mất các triệu chứng muscarinic trong ngộ độc neostigmin.

#### Tương kỵ

Tránh dùng neostigmin và atropin trong cùng một bơm tiêm, vì có khả năng gây phản ứng.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Quá liều neostigmin có thể gây ra cơn cường cholin với các biểu hiện như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tăng tiết nước bọt và mồ hôi, tăng tiết phế quản, co đồng tử, tăng tiết nước mắt, nhịp tim chậm hoặc nhịp tim nhanh, co thắt cơ tim, co thắt phế quản, tụt huyết áp, mất phối hợp, nhìn mờ, co rút cơ, yếu cơ, bó cơ, liệt. Cần chú ý phân biệt giữa yếu cơ do quá liều neostigmin và yếu cơ do không đáp ứng với neostigmin (kháng neostigmin): nếu yếu cơ xuất hiện trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc thì có thể là do quá liều còn nếu xuất hiện sau khi uống thuốc ít nhất 3 giờ thì đó có thể là do không đủ liều neostigmin hoặc kháng neostigmin.

**Xử trí:** Cần dừng ngay neostigmin và sử dụng atropin sulfat để kiểm soát các triệu chứng muscarin. Atropin chỉ có thể kiểm soát các triệu chứng muscarin chứ không thể làm giảm nhẹ tác động của neostigmin trên hệ cơ xương, do đó không thể khắc phục được tình trạng liệt hô hấp do quá liều neostigmin. Vì vậy, trong xử trí quá liều, quan trọng nhất là duy trì được hô hấp đầy đủ cho bệnh nhân. Có thể sử dụng các biện pháp nhân tạo để đảm bảo thông khí, đồng thời chức năng tim cần được theo dõi chặt chẽ cho đến khi khả năng hô hấp tự động của bệnh nhân được phục hồi.

Cập nhật lần cuối: 2020.

## NETILMICIN

**Tên chung quốc tế:** Netilmicin.

**Mã ATC:** J01GB07, S01AA23.

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

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch tiêm: 50 mg/ml, 100 mg/ml.

#### Dược lực học

Netilmicin là một kháng sinh aminoglycosid bán tổng hợp. Tương tự gentamicin, netilmicin ức chế sinh tổng hợp protein của vi khuẩn do gắn vào thụ thể đặc hiệu trên tiểu đơn vị 30S ribosom dẫn đến dịch sai mã làm gián đoạn sinh tổng hợp protein của vi khuẩn, gây chết vi khuẩn. Về mối quan hệ được động học/được lực học, netilmicin là kháng sinh có hoạt tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ.

Netilmicin có phổ tác dụng tương tự gentamicin trên các vi khuẩn Gram âm. Netilmicin có tác dụng với tất cả các loài vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae*, bao gồm *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, tất cả các chủng *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter* và *Yersinia* spp. Tuy nhiên, netilmicin ít có tác dụng hơn trên các chủng *Serratia* spp.. Netilmicin có tác dụng trên *Pseudomonas aeruginosa* yếu hơn gentamicin và tobramycin. Trên vi khuẩn Gram dương, netilmicin có tác dụng trên *Staphylococcus aureus* chủng MSSA (methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*) và *Staphylococcus epidermidis*. Tương tự các kháng sinh aminoglycosid khác, netilmicin không có tác dụng trên các vi khuẩn kỵ khí, các *Streptococci* và *S. aureus* chủng MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*).

#### Dược động học

**Hấp thu:** Netilmicin hấp thu nhanh và gần hoàn toàn sau khi tiêm bắp, tuy nhiên, tốc độ hấp thu thay đổi tùy theo vị trí tiêm. Sau khi tiêm bắp netilmicin liều 2 mg/kg,  $C_{max}$  đạt 7 microgam/ml sau 0,5 - 1 giờ, tương tự như sau khi truyền tĩnh mạch cùng liều trong 1 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch nhanh,  $C_{max}$  có thể cao gấp 2 - 3 lần so với truyền tĩnh mạch cùng liều. Tiêm liều chuẩn ngày 1 lần có thể đạt  $C_{max}$  khoảng 20 - 30 microgam/ml. Nếu tiêm netilmicin đa liều với liều thông thường, mỗi liều cách 12 giờ, nồng độ ổn định đạt được vào ngày thứ 2 cao hơn không quá 20% so với nồng độ sau liều đầu tiên.

**Phân bố:** Netilmicin được phân bố chủ yếu vào dịch ngoại bào, hiện diện trong nhiều mô và dịch trong cơ thể: huyết tương, dịch màng bụng, dịch màng tim, dịch màng phổi, dịch viêm ổ áp xe, hoạt dịch. Nồng độ thuốc thấp trong mật, sữa, dịch tiết phế quản, đờm, dịch não tủy. Netilmicin không vượt qua hàng rào máu - não ở liều điều trị thông thường dành cho người lớn khi không có viêm màng não, tuy nhiên, một lượng nhỏ thuốc qua được màng não khi màng não bị viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy ở trẻ sơ sinh cao hơn ở người lớn. Netilmicin cũng được phân bố nồng độ cao trong gan, phổi và đặc biệt ở thận, nhưng thấp trong cơ, mỡ và xương. Netilmicin tích lũy trong cơ thể khi dùng thuốc nhiều lần trong ngày, chủ yếu trong tế bào vô thận. Tương tự các aminoglycosid khác, netilmicin gắn với protein huyết tương ở tỷ lệ thấp (0 - 30%).  $V_d$  khoảng 0,16 - 0,34 lít/kg. Ở trẻ sơ sinh,  $V_d$  khoảng 0,56 lít/kg.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Netilmicin ít bị chuyển hóa trong cơ thể. Thuốc bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hóa chủ yếu bằng cơ chế lọc qua cầu thận. Nửa đời thải trừ của netilmicin là 2 - 2,5 giờ. Tỷ lệ thuốc được tái hấp thu ở ống thận thấp. Khoảng 80% liều đưa vào được thải trừ ra nước tiểu trong vòng 24 giờ. Nửa đời thải trừ ở bệnh nhân suy thận kéo dài hơn tùy thuộc mức độ suy thận. Nửa đời thải trừ khoảng  $42 \pm 10$  giờ ở bệnh nhân vô niệu. Có thể loại thuốc khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu. Nồng độ thuốc trung