

doán mới có suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ, trung bình hoặc nặng (tương ứng Child-Pugh loại A, B hoặc C), nên sử dụng liều khởi đầu 200 mg ngày hai lần, sau đó tăng lên 300 mg ngày hai lần trong trường hợp dung nạp được.

Khi nilotinib được sử dụng trong điều trị bệnh nhân Ph+CML giai đoạn mạn tính hoặc giai đoạn tiến triển sau khi đã thất bại với phác đồ dùng imatinib trước đó, liều khởi đầu 300 mg ngày hai lần, sau đó tăng lên 400 mg ngày hai lần nếu dung nạp, được khuyến cáo cho bệnh nhân có suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ hoặc vừa (tương ứng Child-Pugh A hoặc B). Khi nilotinib sử dụng cho chỉ định này trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nặng (Child-Pugh C), liều khởi đầu 200 mg ngày hai lần, sau đó tăng lên 300 mg ngày hai lần và tiếp theo 400 mg ngày hai lần nếu dung nạp được.

Tương tác thuốc

Các thuốc tác động hoặc bị chuyển hóa bởi hệ enzym gan

Các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym gan: Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy nilotinib là một chất ức chế cạnh tranh với cytochrom P450 isoenzym 3A4, 2C8, 2C9 và 2D6 và có khả năng làm tăng nồng độ của các thuốc bị chuyển hóa bởi những enzym này. Các nghiên cứu *in vitro* cũng cho thấy rằng nilotinib có thể cảm ứng CYP 2B6, 2C8 và 2C9 và do đó có thể có khả năng làm giảm nồng độ các thuốc chuyển hóa bởi các enzym này.

Các chất ức chế CYP3A4: Nồng độ của nilotinib trong huyết tương có thể bị tăng khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol). Trường hợp cần thiết phải sử dụng một trong các thuốc nói trên, có thể tạm ngừng sử dụng nilotinib. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng đồng thời nilotinib và một thuốc ức chế mạnh CYP3A4, có thể cân nhắc giảm liều nilotinib. Thêm vào đó, cần giám sát chặt chẽ khoảng QT trên bệnh nhân.

Các chất cảm ứng CYP3A4: Nồng độ của nilotinib trong huyết tương có thể giảm khi sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 (dexamethason, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, rifapentin, cô St. John). Nên tránh sử dụng đồng thời nilotinib với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 do việc hiệu chỉnh liều nilotinib được cho là không chắc chắn bù lại được lượng nilotinib đã giảm, nên lựa chọn một thuốc thay thế ít cảm ứng CYP3A4 hơn.

Các thuốc ảnh hưởng lên tính acid dạ dày

Các thuốc làm tăng độ pH của đường tiêu hóa trên (như các thuốc ức chế bơm proton) có thể làm giảm độ hòa tan của nilotinib và làm giảm sinh khả dụng của nó. Tăng liều nilotinib không chắc chắn bù lại được lượng nilotinib đã giảm và việc giãn khoảng cách uống thuốc không loại trừ được tương tác này. Nhà sản xuất khuyến cáo rằng nilotinib và các thuốc ức chế bơm proton được sử dụng đồng thời một cách thận trọng.

Các ảnh hưởng của các thuốc kháng histamin H₂ và kháng acid trên được động học của nilotinib vẫn chưa được thiết lập cho đến nay. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng các thuốc kháng histamin H₂ và kháng acid, nhà sản xuất khuyến cáo rằng nên dùng thuốc cách nhau tối thiểu vài giờ.

Các thuốc bị chuyển hóa bởi uridin diphosphat glucuronosyltransferase

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng nilotinib là một chất ức chế cạnh tranh của uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) 1A1, có khả năng làm tăng nồng độ của các thuốc chuyển hóa bởi enzym này. Cần thận trọng khi sử dụng nilotinib đồng thời với các thuốc có khoảng điều trị hẹp bị chuyển hóa bởi UGT1A1.

Cơ chất hoặc chất ức chế hệ vận chuyển P-glycoprotein

Nilotinib là chất ức chế hệ vận chuyển P-glycoprotein (Pgp).

P-glycoprotein là protein vận chuyển ngược vào lòng ruột, ngược với sự hấp thu từ ruột vào tuần hoàn. Nên nếu nilotinib được sử dụng đồng thời với các thuốc là cơ chất của Pgp, cần thận trọng khi sử dụng vì nồng độ của các cơ chất này có thể tăng lên trong tuần hoàn. Nilotinib đồng thời là cơ chất của Pgp. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời nilotinib với các thuốc ức chế Pgp, do có thể làm tăng nồng độ của nilotinib.

Các thuốc làm kéo dài khoảng QT

Cần tránh sử dụng đồng thời nilotinib với các thuốc chống loạn nhịp (ví dụ amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol) và các thuốc khác làm kéo dài khoảng QT (cloroquin, clarithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, pimozid). Nếu bắt buộc phải sử dụng một trong các thuốc trên, nên tạm ngừng sử dụng nilotinib. Trong trường hợp không thể ngừng sử dụng nilotinib, cần giám sát chặt chẽ khoảng QT trên các bệnh nhân bắt buộc phải sử dụng thêm thuốc kéo dài khoảng QT.

Buổi: Cần tránh sử dụng đồng thời nilotinib với các sản phẩm từ bưởi và các thực phẩm khác có khả năng ức chế CYP3A4.

Imatinib: Khi sử dụng đồng thời, nilotinib có thể làm tăng AUC của imatinib 20% và tăng AUC của nilotinib 30 - 50%.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã có những báo cáo về việc quá liều tasigna (biệt được của nilotinib) có chủ định, trong đó một số lượng không xác định viên nang thành phẩm chứa nilotinib được uống cùng với rượu và các thuốc khác. Các biến cố xảy ra bao gồm giảm bạch cầu trung tính, nôn và buồn ngủ. Không có biến cố nào liên quan đến thay đổi ECG hay độc tính trên gan được báo cáo. Các biến cố trên sau đó được báo cáo là đã phục hồi.

Xử trí: Bệnh nhân cần được giám sát và điều trị hỗ trợ phù hợp.

Cập nhật lần cuối: 2017.

NIMODIPIN

Tên chung quốc tế: Nimodipine.

Mã ATC: C08CA06.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang mềm 30 mg.

Viên nén 30 mg.

Dung dịch tiêm truyền: Lọ 10 mg/50 ml, chứa các tá dược: ethanol 20%, macrogol 400 17%, natri citrat dihydrat, acid citric khan và nước để pha tiêm.

Được lực học

Nimodipin là một thuốc chẹn kênh calci, dẫn xuất dihydropyridin với tác dụng chủ yếu trên mạch máu não. Nimodipin làm tăng tưới máu não, đặc biệt ở các vùng được tưới máu kém do thuốc làm giãn động mạch. Tác dụng giãn mạch này mạnh hơn ở các mạch máu nhỏ khi so với các mạch máu lớn hơn.

Trong các nghiên cứu *in vitro* trên mô hình gây co mạch bởi các chất vận mạch khác nhau (như serotonin, prostaglandin, histamin) hoặc bởi máu và các sản phẩm thoái giáng từ máu, nimodipin có thể ngăn ngừa hoặc giảm tới 75% các tác dụng co mạch này.

Được động học

Hấp thu: Khi uống viên nén hoặc viên nang mềm nimodipin, thuốc được hấp thu nhanh và thường đạt nồng độ đỉnh sau 30 phút - 1 giờ. Mặc dù thuốc có mức độ hấp thu cao, sinh khả dụng tuyệt đối đạt được chỉ từ 5 - 15% do chuyển hóa bước một nhiều (khoảng 85 - 95%). Khi dùng thuốc theo đường uống, C_{max} và AUC tăng tỷ lệ thuận với liều (tới liều tối đa được đánh giá là 90 mg).

Với viên nang mềm, nghiên cứu về dược động học trên 24 người tình nguyện khỏe mạnh, nam giới cho thấy nồng độ đỉnh nimodipin đạt được và sinh khả dụng thấp hơn lần lượt là 68% và 38% khi dùng gần bữa ăn so với dùng khi đói.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng (V_{ss}) theo mô hình dược động học hai ngăn của nimodipin là 0,9 - 2,3 lít/kg. Độ thanh thải toàn phần là 0,8 - 1,6 lít/giờ/kg. Tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương là 97 - 99%.

Chuyển hóa và thải trừ: Nimodipin chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 tại gan, thông qua quá trình dehydrogen hóa vòng dihydropyridin và phản ứng O-demethyl oxy hóa, tạo các chất chuyển hóa còn rất ít hoạt tính. Chất chuyển hóa thải trừ khoảng 50% qua thận và 30% qua mật. Dưới 1% thuốc thải trừ nguyên vẹn qua thận dạng còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ từ 1,1 - 1,7 giờ, do vậy cần dùng thuốc nhiều lần/ngày. Nửa đời thải trừ cuối cùng là 5 - 10 giờ và nửa đời này không liên quan đến việc thiết lập khoảng thời gian đưa liều nimodipin.

Trên bệnh nhân xơ gan, sinh khả dụng của thuốc tăng đáng kể, với nồng độ đỉnh tăng khoảng hai lần. Do vậy, cần dùng liều thấp hơn trên nhóm đối tượng bệnh nhân này.

Chỉ định

Dự phòng co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ thần kinh sau xuất huyết dưới màng nhện do phình vỡ mạch nội sọ (đường uống). Điều trị co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ thần kinh sau xuất huyết dưới màng nhện do phình vỡ mạch nội sọ (đường tĩnh mạch).

Chống chỉ định

Trong vòng một tháng sau nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực không ổn định.

Phối hợp với rifampicin hoặc thuốc chống động kinh bao gồm: phenobarbital, phenytoin, carbamazepin vì hiệu quả của nimodipin đường uống giảm đáng kể khi dùng đồng thời.

Bệnh porphyria cấp.

Quá mẫn với nimodipin.

Thận trọng

Trên bệnh nhân có xuất huyết dưới màng nhện do chấn thương, không nên sử dụng nimodipin vì tỉ số lợi ích - nguy cơ chưa được thiết lập.

Trên bệnh nhân có phù não hoặc tăng áp lực nội sọ mức độ nặng, cần sử dụng nimodipin hết sức thận trọng. Mặc dù mối liên quan giữa sử dụng nimodipin và tăng áp lực nội sọ chưa được chỉ ra, khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Trên bệnh nhân hạ huyết áp (huyết áp tâm thu dưới 100 mmHg), sử dụng nimodipin thận trọng. Cần theo dõi huyết áp khi dùng nimodipin. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân xuất huyết dưới màng nhện, khoảng 5% bệnh nhân dùng nimodipin xuất hiện hạ huyết áp và 1% bệnh nhân bỏ dở nghiên cứu vì lý do này.

Trên bệnh nhân xơ gan, độ thanh thải của thuốc có thể giảm, nồng độ thuốc có thể tăng và tăng nguy cơ gặp các biến cố bất lợi. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp và mạch, cần nhắc dùng liều nimodipin thấp hơn trên các bệnh nhân này.

Khi dùng cùng các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym CYP3A4, sinh khả dụng và độ thanh thải của nimodipin có thể bị biến đổi. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn tới tăng nồng độ thuốc trong huyết tương. Ngược lại các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh có thể dẫn tới giảm đáng kể nồng độ nimodipin trong huyết tương cũng như hiệu quả điều trị.

Trên các bệnh nhân có bệnh lý thận và/hoặc đang dùng các thuốc độc thận, nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ khi dùng nimodipin. Khi truyền tĩnh mạch, cần chú ý đến lượng ethanol trong thuốc (23,7%). Thành phần này có thể gây hại trên các bệnh nhân có

nghiện rượu hoặc rối loạn chuyển hóa rượu. Bên cạnh đó, cần cần nhắc khi dùng nimodipin đường tĩnh mạch trên phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, trẻ em và các đối tượng nguy cơ cao khác như bệnh nhân có bệnh gan hoặc động kinh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên người. Các nghiên cứu độc tính sinh sản trên động vật cho thấy nimodipin đường uống không gây quái thai, mặc dù cho thấy độc tính sinh sản của thuốc. Nếu phải dùng nimodipin trong thời kỳ mang thai, cần đánh giá kỹ lưỡng lợi ích - nguy cơ của thuốc. Chỉ dùng khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Nimodipin và/hoặc những chất chuyển hóa của thuốc này xuất hiện trong sữa mẹ với nồng độ tương tự như ở huyết tương mẹ. Khuyến cáo không cho con bú khi đang dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng bao gồm:

Ít gặp

TKTW: đau đầu.

Tim mạch: nhịp tim nhanh, giãn mạch, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Miễn dịch: ban da, phản ứng dị ứng.

Máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu.

Hiếm gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: tắc ruột.

Gan mật: tăng enzym gan thoáng qua.

Chung: phản ứng tại vị trí truyền, viêm tắc tĩnh mạch tại vị trí truyền.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi cẩn thận huyết áp trong khi dùng nimodipin, dựa trên dược lý học và những tác dụng đã biết của thuốc chẹn kênh calci. Khi xảy ra biến cố bất lợi, có thể cần phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Đường uống: Uống nguyên viên với nước lọc. Với viên nén, có thể uống không phụ thuộc bữa ăn. Với viên nang mềm, khuyến cáo dùng một giờ trước ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Nên tránh nước bưởi chùm.

Đường tĩnh mạch: Nimodipin được dùng truyền tĩnh mạch liên tục qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm. Thuốc nên được dùng qua hệ thống khóa chạc ba, cùng với các dung dịch như dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, Ringer's lactat, Ringer's lactat + magnesi, dextran 40, HAES (poly[O-2-hydroxyethyl]) starch 6%, albumin người 5%, máu hoặc manitol 10%. Thể tích các dung dịch truyền cùng cần đảm bảo tỷ lệ dung dịch nimodipin: dung dịch truyền là khoảng 1 : 4. Tốc độ truyền các dung dịch dùng cùng khoảng 40 ml/giờ. Nimodipin có tương kỵ với polyvinyl clorid (PVC), do vậy không dùng ống truyền PVC mà phải dùng ống polyethylen hoặc polypropylen thay thế, hoặc không được để nimodipin tiếp xúc với PVC. Không được trộn dung dịch truyền nimodipin vào các chai hoặc túi truyền, không trộn với các thuốc khác.

Liều dùng

Liều trong dự phòng:

Uống 60 mg/1 lần, cách 4 giờ/1 lần, tổng liều 360 mg/ngày, bắt đầu trong vòng 4 ngày khi có xuất huyết dưới màng nhện và tiếp tục trong 21 ngày.

Trong trường hợp có can thiệp phẫu thuật, khuyến cáo nên tiếp tục dùng nimodipin để hoàn thành liệu trình dùng 21 ngày.

Với viên nang mềm, nghiên cứu về dược động học trên 24 người tình nguyện khỏe mạnh, nam giới cho thấy nồng độ đỉnh nimodipin đạt được và sinh khả dụng thấp hơn lần lượt là 68% và 38% khi dùng gần bữa ăn so với dùng khi đói.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng (V_{ss}) theo mô hình dược động học hai ngăn của nimodipin là 0,9 - 2,3 lít/kg. Độ thanh thải toàn phần là 0,8 - 1,6 lít/giờ/kg. Tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương là 97 - 99%.

Chuyển hóa và thải trừ: Nimodipin chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 tại gan, thông qua quá trình dehydrogen hóa vòng dihydropyridin và phản ứng O-demethyl oxy hóa, tạo các chất chuyển hóa còn rất ít hoạt tính. Chất chuyển hóa thải trừ khoảng 50% qua thận và 30% qua mật. Dưới 1% thuốc thải trừ nguyên vẹn qua thận dạng còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ từ 1,1 - 1,7 giờ, do vậy cần dùng thuốc nhiều lần/ngày. Nửa đời thải trừ cuối cùng là 5 - 10 giờ và nửa đời này không liên quan đến việc thiết lập khoảng thời gian đưa liều nimodipin.

Trên bệnh nhân xơ gan, sinh khả dụng của thuốc tăng đáng kể, với nồng độ đỉnh tăng khoảng hai lần. Do vậy, cần dùng liều thấp hơn trên nhóm đối tượng bệnh nhân này.

Chỉ định

Dự phòng co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ thần kinh sau xuất huyết dưới màng nhện do phình vỡ mạch nội sọ (đường uống). Điều trị co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ thần kinh sau xuất huyết dưới màng nhện do phình vỡ mạch nội sọ (đường tĩnh mạch).

Chống chỉ định

Trong vòng một tháng sau nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực không ổn định.

Phối hợp với rifampicin hoặc thuốc chống động kinh bao gồm: phenobarbital, phenytoin, carbamazepin vì hiệu quả của nimodipin đường uống giảm đáng kể khi dùng đồng thời.

Bệnh porphyria cấp.

Quá mẫn với nimodipin.

Thận trọng

Trên bệnh nhân có xuất huyết dưới màng nhện do chấn thương, không nên sử dụng nimodipin vì tỉ số lợi ích - nguy cơ chưa được thiết lập.

Trên bệnh nhân có phù não hoặc tăng áp lực nội sọ mức độ nặng, cần sử dụng nimodipin hết sức thận trọng. Mặc dù mối liên quan giữa sử dụng nimodipin và tăng áp lực nội sọ chưa được chỉ ra, khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Trên bệnh nhân hạ huyết áp (huyết áp tâm thu dưới 100 mmHg), sử dụng nimodipin thận trọng. Cần theo dõi huyết áp khi dùng nimodipin. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân xuất huyết dưới màng nhện, khoảng 5% bệnh nhân dùng nimodipin xuất hiện hạ huyết áp và 1% bệnh nhân bỏ dở nghiên cứu vì lý do này.

Trên bệnh nhân xơ gan, độ thanh thải của thuốc có thể giảm, nồng độ thuốc có thể tăng và tăng nguy cơ gặp các biến cố bất lợi. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp và mạch, cần nhắc dùng liều nimodipin thấp hơn trên các bệnh nhân này.

Khi dùng cùng các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzyme CYP3A4, sinh khả dụng và độ thanh thải của nimodipin có thể bị biến đổi. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn tới tăng nồng độ thuốc trong huyết tương. Ngược lại các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh có thể dẫn tới giảm đáng kể nồng độ nimodipin trong huyết tương cũng như hiệu quả điều trị.

Trên các bệnh nhân có bệnh lý thận và/hoặc đang dùng các thuốc độc thận, nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ khi dùng nimodipin. Khi truyền tĩnh mạch, cần chú ý đến lượng ethanol trong thuốc (23,7%). Thành phần này có thể gây hại trên các bệnh nhân có

nghiện rượu hoặc rối loạn chuyển hóa rượu. Bên cạnh đó, cần cân nhắc khi dùng nimodipin đường tĩnh mạch trên phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, trẻ em và các đối tượng nguy cơ cao khác như bệnh nhân có bệnh gan hoặc động kinh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên người. Các nghiên cứu độc tính sinh sản trên động vật cho thấy nimodipin đường uống không gây quái thai, mặc dù cho thấy độc tính sinh sản của thuốc. Nếu phải dùng nimodipin trong thời kỳ mang thai, cần đánh giá kỹ lưỡng lợi ích - nguy cơ của thuốc. Chỉ dùng khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Nimodipin và/hoặc những chất chuyển hóa của thuốc này xuất hiện trong sữa mẹ với nồng độ tương tự như ở huyết tương mẹ. Khuyến cáo không cho con bú khi đang dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng bao gồm:

Ít gặp

TKTW: đau đầu.

Tim mạch: nhịp tim nhanh, giãn mạch, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Miễn dịch: ban da, phản ứng dị ứng.

Máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu.

Hiếm gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: tắc ruột.

Gan mật: tăng enzym gan thoáng qua.

Chung: phản ứng tại vị trí truyền, viêm tắc tĩnh mạch tại vị trí truyền.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi cẩn thận huyết áp trong khi dùng nimodipin, dựa trên dược lý học và những tác dụng đã biết của thuốc chẹn kênh calci. Khi xảy ra biến cố bất lợi, có thể cần phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Đường uống: Uống nguyên viên với nước lọc. Với viên nén, có thể uống không phụ thuộc bữa ăn. Với viên nang mềm, khuyến cáo dùng một giờ trước ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Nên tránh nước bưởi chùm.

Đường tĩnh mạch: Nimodipin được dùng truyền tĩnh mạch liên tục qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm. Thuốc nên được dùng qua hệ thống khóa chạc ba, cùng với các dung dịch như dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, Ringer's lactat, Ringer's lactat + magnesi, dextran 40, HAES (poly[O-2-hydroxyethyl]) starch 6%, albumin người 5%, máu hoặc manitol 10%. Thể tích các dung dịch truyền cùng cần đảm bảo tỷ lệ dung dịch nimodipin: dung dịch truyền là khoảng 1 : 4. Tốc độ truyền các dung dịch dùng cùng khoảng 40 ml/giờ. Nimodipin có tương kỵ với polyvinyl clorid (PVC), do vậy không dùng ống truyền PVC mà phải dùng ống polyetylen hoặc polypropylen thay thế, hoặc không được để nimodipin tiếp xúc với PVC. Không được trộn dung dịch truyền nimodipin vào các chai hoặc túi truyền, không trộn với các thuốc khác.

Liều dùng

Liều trong dự phòng:

Uống 60 mg/1 lần, cách 4 giờ/1 lần, tổng liều 360 mg/ngày, bắt đầu trong vòng 4 ngày khi có xuất huyết dưới màng nhện và tiếp tục trong 21 ngày.

Trong trường hợp có can thiệp phẫu thuật, khuyến cáo nên tiếp tục dùng nimodipin để hoàn thành liệu trình dùng 21 ngày.

Trong trường hợp bệnh nhân không nuốt được viên, ví dụ như khi phẫu thuật hoặc khi bệnh nhân bất tỉnh, có thể dùng kim 18G để lấy toàn bộ lượng thuốc trong viên nang mềm chuyên vào xylanh và cho ăn qua sonde dạ dày. Thuốc rút từ nang mềm không được dùng qua đường tĩnh mạch.

Trên bệnh nhân xơ gan, do độ thanh thải giảm đáng kể và C_{max} tăng khoảng gấp đôi, khuyến cáo dùng liều 30 mg/lần, cách 4 giờ/lần kèm theo dõi chặt chẽ huyết áp và nhịp tim.

Liều trong điều trị:

Trong 2 giờ đầu, truyền nimodipin vào tĩnh mạch trung tâm với tốc độ 1 mg/giờ (khoảng 15 microgam/kg/giờ), tương ứng 5 ml/giờ (dung dịch nimodipin 10 mg/50 ml). Nếu bệnh nhân dung nạp tốt, sau 2 giờ có thể tăng liều lên 2 mg (khoảng 15 microgam/kg/giờ), tương ứng 10 ml/giờ (dung dịch nimodipin 10 mg/50 ml) miễn là huyết áp giảm không đáng kể.

Trên bệnh nhân có cân nặng dưới 70 kg hoặc bệnh nhân có huyết áp không ổn định hoặc bệnh nhân xơ gan, nên dùng liều khởi đầu 0,5 mg/giờ, tương ứng 2,5 ml/giờ (dung dịch nimodipin 10 mg/50 ml) hoặc liều thấp hơn nếu cần thiết.

Nên bắt đầu nimodipin sớm nhất có thể sau co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ thần kinh sau xuất huyết dưới màng nhện. Cần dùng trong ít nhất 5 ngày và không quá 14 ngày.

Trong trường hợp có can thiệp phẫu thuật khi đang điều trị, có thể tiếp tục dùng nimodipin (liều như trên) trong ít nhất 5 ngày.

Không sử dụng đồng thời cả nimodipin uống và nimodipin đường tĩnh mạch. Nếu hai thuốc được dùng nối tiếp nhau, tổng thời gian điều trị không được quá 21 ngày. Số ngày dùng nimodipin đường tĩnh mạch không quá 14 ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc có tác dụng hạ huyết áp

Nimodipin có thể làm tăng tác dụng làm giảm huyết áp của thuốc dùng đồng thời, như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển, thuốc phong bế thụ thể angiotensin, thuốc chẹn kênh calci khác, thuốc chẹn thụ thể alpha, thuốc ức chế PDE5 (phosphodiesterase-5) và methyl dopa. Nên theo dõi chặt chẽ huyết áp và điều chỉnh liều của các thuốc hạ huyết áp nếu cần thiết.

Thuốc ức chế CYP3A4

Nồng độ nimodipin huyết tương có thể tăng đáng kể khi dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A4, dẫn tới tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc. Vì vậy, thường tránh các phối hợp này. Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh bao gồm: kháng sinh macrolid (như clarithromycin, telithromycin), thuốc điều trị HIV theo cơ chế ức chế protease (như ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), thuốc kháng nấm (như ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), thuốc điều trị viêm gan C theo cơ chế ức chế protease (như boceprevir, telaprevir), conivaptan, delavirdin, nefazodon.

Nồng độ nimodipin cũng có thể gia tăng khi dùng cùng thuốc ức chế CYP3A4 mức độ yếu hoặc trung bình. Nếu sử dụng đồng thời, nên theo dõi huyết áp, có thể cần phải giảm liều nimodipin. Các thuốc ức chế CYP3A4 mức độ trung bình và yếu bao gồm: alprazolam, amprenavir, amiodaron, aprepitant, atazanavir, cimetidin, cyclosporin, quinupristin/ dalfopristin, acid valproic, verapamil.

Nghiên cứu trên 8 người tình nguyện khỏe mạnh đã chỉ ra nồng độ nimodipin trung bình trong huyết tương tăng 50%, diện tích dưới đường cong tăng 90% sau một tuần điều trị bằng cimetidin liều 1 000 mg/ngày và nimodipin liều 90 mg/ngày. Ảnh hưởng này có thể do cimetidin ức chế CYP450, do vậy làm giảm chuyển hóa bước một của nimodipin.

Nước bưởi chùm: không khuyến cáo dùng khi đang dùng nimodipin

Thuốc cảm ứng CYP3A4

Nồng độ nimodipin trong huyết tương và hiệu quả có thể giảm

đáng kể khi dùng cùng thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh bao gồm carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin, cò St. John. Vì vậy, thường tránh các phối hợp này.

Hiệu quả của nimodipin cũng có thể giảm khi dùng cùng thuốc cảm ứng CYP3A4 mức độ trung bình hoặc yếu. Cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân này vì nguy cơ thuốc không đạt được hiệu quả đầy đủ và có thể cần tăng liều nimodipin. Các thuốc cảm ứng CYP3A4 mức độ trung bình và yếu bao gồm: amprenavir, aprepitant, armodafinil, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin, pioglitazon, prednison.

Tương kỵ

Nimodipin có tương kỵ với polyvinyl clorid (PVC), do vậy không dùng ống truyền PVC mà phải dùng ống polyethylen hoặc polypropylen thay thế, hoặc không được để nimodipin tiếp xúc với PVC.

Không được trộn dung dịch truyền nimodipin vào các chai hoặc túi truyền, hoặc các thuốc khác.

Lưu ý đến thành phần ethanol chứa trong dung dịch nimodipin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp rõ rệt, nhịp tim nhanh hoặc chậm nhịp tim. Triệu chứng khó chịu trên đường tiêu hóa và buồn nôn đã được báo cáo khi quá liều nimodipin đường uống.

Xử trí: Ngừng điều trị nimodipin ngay lập tức. Điều trị triệu chứng. Nếu quá liều nimodipin đường uống, rửa dạ dày và uống than hoạt. Nếu huyết áp hạ đáng kể, có thể dùng dopamin hoặc norepinephrin để nâng huyết áp.

Vì nimodipin liên kết nhiều với protein, thẩm tách máu ít khả năng loại được thuốc ra khỏi cơ thể.

Cập nhật lần cuối: 2019.

NITROFURANTOIN

Tên chung quốc tế: Nitrofurantoin.

Mã ATC: J01XE01.

Loại thuốc: Thuốc nitrofurantoin kháng khuẩn đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Viên nang giải phóng 2 lớp: 100 mg.

Hỗn dịch uống: 25 mg/ml (300 ml).

Dược lực học

Nitrofurantoin là một dẫn chất nitrofurantoin có tác dụng kháng khuẩn. *In vitro*, thuốc có tác dụng với hầu hết các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương gây bệnh đường tiết niệu. Cơ chế tác dụng kháng khuẩn của nitrofurantoin chưa được rõ và đầy đủ. Trong tế bào vi khuẩn, nitrofurantoin bị khử thành chất trung gian gây bất hoạt hoặc biến đổi protein ribosom của vi khuẩn và một số đại phân tử khác. Do đó, nitrofurantoin ức chế quá trình sinh tổng hợp protein, DNA, RNA và quá trình sinh tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn. Thuốc có thể có tác dụng kim khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy thuộc vào nồng độ thuốc đạt được tại vị trí nhiễm khuẩn. Khi dùng ở liều điều trị, nitrofurantoin có tác dụng diệt khuẩn tại đường niệu. *Phổ tác dụng:* *In vitro*, nitrofurantoin có tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm gây bệnh ở đường tiết niệu. Các chủng Gram dương nhạy cảm với nitrofurantoin bao gồm *Staphylococcus aureus*, *S. saprophyticus*, *coagulase-negative staphylococci* (ví dụ *S. epidermidis*), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, streptococci nhóm D, viridans streptococci và *Corynebacterium*. Các chủng Gram âm nhạy với nitrofurantoin bao gồm *Citrobacter amalonaticus*, *C. diversus*, *C. freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *K. ozaenae*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Neisseria*, *Salmonella*.