

OXYBUTYNIN

Tên chung quốc tế: Oxybutynin.

Mã ATC: G04BD04.

Loại thuốc: Thuốc chống co thắt đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dạng oxybutynin hydroclorid

Viên nén: 2,5 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg.

Sirô: 5 mg/5 ml.

Dung dịch uống: 2,5 mg/5 ml.

Viên nén giải phóng kéo dài: 5 mg, 10 mg, 15 mg.

Gel: 10% (1 g, 30 g).

Dùng dạng oxybutynin:

Thuốc dán thấm qua da: 3,9 mg/ngày (36 mg/43 cm²).

Gel: 3% (92 g).

Dược lực học

Oxybutynin là amin bậc 3 tổng hợp, có tác dụng kháng acetylcholin tại thụ thể muscarinic tương tự atropin, đồng thời có tác dụng chống co thắt trực tiếp cơ trơn giống papaverin. Oxybutynin không có tác dụng kháng thụ thể nicotinic (nghĩa là ngăn cản tác dụng của acetylcholin tại chỗ nối tiếp thần kinh - cơ xương hoặc tại hạch thần kinh thực vật).

Tác dụng chống co thắt của thuốc đã được chứng minh trên cơ trơn detrusor bàng quang, ruột non và đại trực tràng của nhiều động vật khác nhau. Tác dụng kháng acetylcholin chỉ bằng 1/5 tác dụng của atropin, nhưng tác dụng chống co thắt trên cơ bàng quang của thỏ gấp 4 lần so với atropin. Tuy nhiên, khác với papaverin, oxybutynin có rất ít hoặc không có tác dụng trên cơ trơn mạch máu. Trên người bệnh bị bàng quang thần kinh do tăng thúc tính hoặc thoát ức chế, oxybutynin làm tăng dung tích bàng quang, giảm tần suất các co thắt không ức chế được của cơ trơn detrusor bàng quang và làm giảm cảm giác muốn tiểu. Do vậy, oxybutynin làm giảm được mức độ tiểu gấp và tần suất của cả tiểu tiện chủ động và bị động.

Dược động học

Hấp thu:

Dạng viên nén thông thường và dạng dung dịch uống: Sau khi dùng thuốc, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Thuốc bị chuyển hóa mạnh bước đầu qua gan và ruột nên sinh khả dụng khi uống chỉ đạt 6%.

Dạng viên nén giải phóng kéo dài: Sau khi uống một liều duy nhất, nồng độ oxybutynin trong huyết tương tăng lên trong vòng 4 - 6 giờ, đạt đỉnh sau 12 - 13 giờ và được duy trì cho tới 24 giờ. Sinh khả dụng của thuốc dạng R-oxybutynin và S-oxybutynin tương ứng bằng 156% và 187% so với thuốc viên nén thông thường. Nồng độ đạt được ổn định vào ngày thứ 3 khi dùng nhắc lại và không thấy có tích lũy hoặc thay đổi về dược động học của oxybutynin cùng chất chuyển hóa còn hoạt tính là desethyloxybutynin. Ở bệnh nhân 5 - 15 tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đỉnh sau khi uống viên nén giải phóng kéo dài khoảng 5 giờ.

Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ, mức độ hấp thu của viên oxybutynin giải phóng kéo dài. Các thông số dược động học thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Dung dịch uống oxybutynin cùng với thức ăn có thể làm chậm hấp thu và tăng khoảng 25% sinh khả dụng của oxybutynin.

Dạng thuốc dán hấp thu qua da: Khi dùng hệ hấp thu qua da đơn liều, thuốc không bị chuyển hóa bước đầu qua gan và ruột, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng dần từ 24 - 48 giờ và đạt nồng độ đỉnh trong vòng 36 - 48 giờ, duy trì đến 96 giờ. Nồng độ ổn định đạt được ở lần thứ 2 khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da. Sau khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da nhiều liều ở bụng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 10 - 28 giờ. Hấp thu của oxybutynin như

nhau sau khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da ở bụng, mông, hông.

Phân bố: Còn ít thông tin về phân bố oxybutynin vào mô và dịch cơ thể. Không rõ thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Ở chuột, đã thấy oxybutynin ở não, phổi, thận và gan sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 5 mg oxybutynin, thể tích phân bố khoảng 193 lít. *Chuyển hóa:* Thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan và ruột chủ yếu bởi enzym CYP3A4, tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính (desethyloxybutynin) và chất chuyển hóa không có hoạt tính (acid phenylcyclohexylglycolic).

Thải trừ: Thuốc chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu ở dạng chất chuyển hóa, ít hơn 0,1% ở dạng oxybutynin. Nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ đối với viên nén thông thường và dạng dung dịch uống; 13,2 giờ đối với viên nén giải phóng kéo dài có oxybutynin dạng R; 12,4 giờ đối với viên nén giải phóng kéo dài có oxybutynin dạng S; khoảng 7 - 8 giờ sau khi tháo bỏ miếng dán.

Chỉ định

Tiêu tiện quá nhiều lần.

Tiêu tiện không tự chủ.

Tiêu tiện gấp.

Co thắt bàng quang quá mức do thần kinh.

Đái dầm đêm do bàng quang co thắt quá mức (ở trẻ trên 5 tuổi).

Chống chỉ định

Tất cả các dạng thuốc:

Quá mẫn với thuốc.

Glôcôm góc đóng không kiểm soát được.

Tắc nghẽn đường tiết niệu, bí tiểu.

Ứ dịch dạ dày hoặc có các trường hợp giảm nặng nhu động đường tiêu hóa khác (tắc ruột, liệt ruột, mất trương lực ruột).

Nhược cơ.

Chống chỉ định bổ sung cho dạng dung dịch uống và viên nén thông thường:

Góc tiền phòng hẹp chưa được điều trị.

Phình đại tràng, viêm loét phình đại tràng nhiễm độc, viêm loét đại tràng nặng.

Người có tình trạng tim mạch không ổn định khi bị xuất huyết cấp.

Chống chỉ định bổ sung cho dạng viên nén giải phóng kéo dài:

Viêm loét đại tràng nặng, viêm loét phình đại tràng nhiễm độc.

Tiểu đái hoặc tiểu đêm do suy thận hoặc suy tim.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy vì thuốc có thể gây buồn ngủ hoặc nhìn mờ. Rượu và các thuốc an thần có thể làm tăng buồn ngủ do oxybutynin.

Dùng thuốc khi thời tiết nóng có thể gây say nóng (nghĩa là sốt, trúng nóng do không thoát mồ hôi).

Thận trọng ở người cao tuổi, người bị tiêu chảy, bệnh ở hệ thần kinh thực vật, bệnh gan hoặc thận, cường giáp, bệnh mạch vành, suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, phì đại tuyến tiền liệt, viêm thực quản trào ngược, rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Liều lớn oxybutynin có thể làm tăng nhanh tình trạng liệt ruột hoặc phình to đại trực tràng, nhiễm độc ở người viêm loét đại trực tràng. Thận trọng khi dùng viên oxybutynin giải phóng kéo dài ở người bị hẹp đường tiêu hóa nặng (do bệnh hoặc do thuốc) vì có thể xảy ra tắc nghẽn.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật không chứng minh được rõ độc tính trên sinh sản khi dùng oxybutynin liều cao. Do chưa xác định được độ an toàn của thuốc ở người mang thai, vì vậy nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ oxybutynin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, vì vậy phải thận trọng và theo dõi chặt khi dùng thuốc trong thời kỳ này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Toàn thân: hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, ngủ gà, mất ngủ, suy nhược, khô da, phát ban.

Thần kinh: ảo giác (rất thường gặp ở trẻ em), kích động, an dịu, lú lẫn, lãng quên, ác mộng. Trạng thái kích động thường xảy ra ở trẻ em nhiều gấp đôi ở người lớn, trong khi trạng thái an dịu xảy ra ở người lớn gấp đôi trẻ em. Tình trạng lú lẫn hay gặp ở người bệnh trên 60 tuổi, thường xảy ra nhiều gấp 3 lần người bệnh trẻ tuổi. Có nghiên cứu cho thấy oxybutynin gây giảm nhận thức ở người bệnh trên 65 tuổi.

Tiêu hóa: khô miệng (60 - 80%, liều càng cao càng nặng), buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy, trào ngược dạ dày - thực quản, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng.

Mắt: khô mắt, nhìn mờ.

Tiết niệu: bí tiểu, viêm bàng quang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Hô hấp: ho, khô mũi và niêm mạc xoang, viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, viêm phế quản, hội chứng cúm.

Tuần hoàn: giãn mạch hoặc tăng huyết áp.

Xương - khớp: đau khớp, đau lưng.

Ít gặp

Toàn thân: chán ăn, sốt, mặt đỏ bừng, phù mạch, yếu mệt.

Mắt: giảm thị lực, giãn đồng tử, tăng áp lực mắt, liệt cơ thể mi.

Tiêu hóa: khó tiêu, giảm nhu động đường tiêu hóa.

TKTW (khi dùng liều cao): kích động, mất định hướng, ảo giác, co giật (nguy cơ cao ở trẻ em).

Tuần hoàn: tim đập nhanh, loạn nhịp tim.

Da: mẫn cảm ánh sáng, phát ban, mày đay, các phản ứng da khác.

Nội tiết: liệt dương, giảm tiết sữa.

Khác: làm giảm tiết mồ hôi, dẫn đến cảm giác nóng và ngất trong môi trường nóng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Oxybutynin gây nhiều ADR, nên hạn chế sử dụng. Để giảm ADR, khởi đầu nên dùng liều thấp. Khi bị tai biến nặng phải ngừng thuốc. Tỷ lệ phải ngừng thuốc vì các ADR là 6,8%, trong đó do buồn nôn là 1,9%, khô miệng là 1,2%.

Chế phẩm giải phóng kéo dài của oxybutynin có hiệu quả và ít ADR hơn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc được dùng đường uống hoặc dùng ngoài da.

Thuốc uống: Nên ngừng từng đợt để theo dõi xem có cần phải tiếp tục dùng thuốc không và để giảm thiểu khả năng kháng thuốc.

Viên nén giải phóng kéo dài: Không được nhai, nghiền hoặc làm vỡ viên thuốc mà phải nuốt nguyên cả viên. Uống vào cùng một thời gian mỗi ngày và không phụ thuộc vào bữa ăn. Cốt viên không tiêu sẽ thải qua phân.

Liều dùng

Tiểu tiện quá nhiều lần, tiểu tiện không tự chủ, tiểu tiện gấp, co thắt bàng quang quá mức do thần kinh

Dạng chế phẩm thông thường, uống:

Người lớn: Liều khởi đầu 5 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Tăng liều nếu cần thiết, tối đa 5 mg/lần, 4 lần/ngày.

Trẻ từ 5 - 11 tuổi: Liều khởi đầu 2,5 - 3 mg/lần, 2 lần/ngày. Liều có thể tăng tới 5 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ từ 12 - 17 tuổi: Liều khởi đầu 5 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Liều có thể tăng tới 5 mg/lần, 4 lần/ngày.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu uống 2,5 - 3 mg/lần, ngày uống

2 lần, liều có thể tăng tùy theo đáp ứng và dung nạp tới 5 mg/lần, 2 lần/ngày.

Dạng viên nén giải phóng kéo dài:

Người lớn: Liều khởi đầu mỗi ngày một lần 5 mg. Điều chỉnh liều theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh, có thể tăng thêm 5 mg sau mỗi tuần nếu cần thiết, tối đa 20 mg/ngày.

Trẻ em 5 - 17 tuổi: Liều khởi đầu mỗi ngày một lần 5 mg, có thể tăng thêm 5 mg sau mỗi tuần nếu cần thiết, tối đa 15 mg/ngày tùy theo đáp ứng của trẻ.

Dạng thuốc dán trên da cung cấp 3,9 mg oxybutynin một ngày.
Người lớn: dán thuốc vào vùng da lành ở bụng, hông hoặc mông, cách 3 - 4 ngày thay một lần. Chi được dán lại tại vị trí cũ sau ít nhất 7 ngày.

Dạng gel: một gói chứa 100 mg oxybutynin, người lớn, mỗi ngày một lần, đắp lên da lành ở bụng, bắp đùi, vai, bắp tay.

Đái dầm đêm do bàng quang co thắt quá mức

Dạng chế phẩm thông thường, uống:

Trẻ từ 5 - 17 tuổi: Liều khởi đầu 2,5 - 3 mg/lần, 2 lần/ngày. Liều có thể tăng tới 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Liều cuối cùng được uống trước khi đi ngủ.

Dạng viên nén giải phóng kéo dài:

Trẻ em 5 - 17 tuổi: Liều khởi đầu mỗi ngày một lần 5 mg, có thể tăng thêm 5 mg sau mỗi tuần nếu cần thiết, tối đa 15 mg/ngày tùy theo đáp ứng của trẻ.

Tương tác thuốc

Pimozid: Tránh dùng đồng thời.

Các thuốc có tác dụng kháng muscarinic (như amantadin, một số thuốc kháng histamin H₁, thuốc an thần kinh dẫn xuất phenothiazin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng...): làm tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của các ADR như khô miệng, táo bón, ngủ gà.

Conivaptan, pramlintid: Tác dụng của oxybutynin có thể tăng.

Do ức chế nhu động của đường tiêu hóa, oxybutynin có thể làm thay đổi sự hấp thu của một số thuốc khác khi dùng đồng thời.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

TKTW: run, dễ bị kích thích, mê sảng, hưng phấn, ảo giác, co giật. Tim mạch: đỏ bừng, nhịp tim nhanh, tăng/hạ huyết áp, loạn nhịp tim. Sốt, buồn nôn, nôn, mất nước, bí đái có thể xảy ra. Quá liều nghiêm trọng có thể gây liệt, suy hô hấp, hôn mê.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sau uống quá liều oxybutynin, rửa dạ dày ngay (nếu các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc cấp không quá nặng) hoặc gây nôn. Chống chỉ định gây nôn ở người tiền hôn mê, đang co giật hoặc có tình trạng loạn thần. Có thể dùng than hoạt và thuốc tẩy ruột. Nếu quá liều do dùng viên giải phóng kéo dài oxybutynin phải coi là liên tục giải phóng thuốc và phải giám sát người bệnh ít nhất 24 giờ. Có thể tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2 mg physostigmin để làm mất rối loạn trên TKTW. Liều physostigmin có thể nhắc lại khi cần thiết tới tổng liều tối đa là 5 mg.

Điều trị sốt bằng chườm mát hoặc các biện pháp làm lạnh khác.

Ở người ngộ độc nặng, tiêm tĩnh mạch chậm, chuẩn độ cẩn thận dung dịch thiopental natri 2% hoặc thụ hậu môn 100 - 200 ml dung dịch cloral hydrat 2% để chống lại tình trạng quá kích thích (co giật).

Duy trì thông khí nhân tạo nếu người bệnh bị liệt các cơ hô hấp.

Nếu dùng hệ hấp thu qua da thì cần bóc bỏ các miếng dán, nồng độ thuốc trong máu sẽ từ từ giảm trong vòng 1 - 2 giờ sau khi bóc miếng dán.

Cập nhật lần cuối: 2021.