

PEMIROLAST

Tên chung quốc tế: Pemirolast.

Loại thuốc: Làm bền vững đường bào, chống dị ứng. Thuốc dùng trong nhãn khoa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch thuốc nhỏ mắt 0,1%.

Dược lực học

Pemirolast là một chất làm bền vững màng đường bào (mastocyte) có tác dụng chống dị ứng. Pemirolast cũng có tác dụng giống như cromolyn, ức chế đường bào giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leukotrien C4, D4, E4). Thuốc ức chế phản ứng quá mẫn nhanh typ 1. Pemirolast cũng ức chế hóa ứng động của bạch cầu ưa eosin đi đến các mô của mắt, và ức chế sự giải phóng các chất trung gian gây viêm từ bạch cầu ưa eosin ở người. Mặc dù cơ chế chính xác chưa được biết, thuốc được cho là ức chế dòng ion calci đi vào đường bào do kích thích của kháng nguyên. Tuy pemirolast dạng nhỏ mắt đã được chứng tỏ có hiệu quả trong viêm kết mạc dị ứng do ngứa, nhưng số liệu so sánh với tác dụng của thuốc kháng histamin tại chỗ vẫn chưa có. Kinh nghiệm cũ đã cho thấy thuốc kháng histamin dạng nhỏ mắt có tác dụng nhanh và mạnh hơn các thuốc làm bền vững đường bào. Nếu người bệnh chỉ có ngứa đơn độc, thuốc kháng histamin dùng tại chỗ như levocabastin thường được lựa chọn, vì ít gây tác dụng phụ hơn pemirolast. Có thể cân nhắc dùng pemirolast cho người bệnh có triệu chứng kéo dài suốt mùa dị ứng, hoặc một số người bệnh không đáp ứng tốt với thuốc kháng histamin dùng tại chỗ. Không chỉ định pemirolast cho viêm kết mạc dị ứng nặng, nên lựa chọn steroid tại chỗ. Hiện nay chưa có số liệu lâm sàng thỏa đáng để có thể khuyến cáo nên dùng pemirolast hơn các thuốc làm bền vững đường bào khác trong viêm kết mạc dị ứng (như olopatadin, cromolyn, lodoxamid, nedocromil). Olopatadin là một chất làm bền vững đường bào và kháng histamin tỏ ra có ưu điểm hơn pemirolast trong đa số các chỉ định.

Dược động học

Thuốc nhỏ mắt bắt đầu tác dụng đối với viêm kết mạc dị ứng (dở ngứa) trong vòng 1 tuần (thường sau vài ngày điều trị, có khi tới 4 tuần).

Sau khi nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 2 tuần điều trị cho 16 người tình nguyện, đã phát hiện thấy thuốc trong huyết tương. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương là 4,7 ± 0,8 nanogam/ml thu được sau 0,42 ± 0,05 giờ và nửa đời thải trừ trung bình là 4,5 ± 0,2 giờ. Thuốc chuyển hóa tại gan, chất chuyển hóa pemirolast glucuronid được tìm thấy trong nước tiểu. Sau khi dùng tại chỗ, khoảng 10 - 15% liều dùng thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dự phòng viêm kết mạc dị ứng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pemirolast.

Thận trọng

Phải đảm bảo vô khuẩn: Tránh để đầu lọ thuốc chạm vào xung quanh mắt.

Người bệnh cần phải chờ ít nhất 10 phút sau khi nhỏ thuốc mới được đeo kính áp tròng vì chất bảo quản lauralkonium clorid có thể bị hấp phụ vào kính áp tròng. Người bệnh không được sử dụng kính áp tròng nếu mắt bị đỏ.

Không sử dụng pemirolast để điều trị kích ứng mắt do đeo kính áp tròng. Cũng cần thận trọng với người bệnh có bệnh khác ở mắt. Hiệu quả và độ an toàn của pemirolast dạng nhỏ mắt ở trẻ em dưới

3 tuổi chưa được xác nhận. Hiện chưa có thông tin về mối liên quan giữa tuổi và tác dụng của thuốc ở người cao tuổi.

Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy gan hoặc suy thận do chưa có số liệu về dược động học ở các bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đủ lớn và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Chưa rõ thuốc có qua được nhau thai hay không. Chỉ dùng pemirolast cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật cho thấy pemirolast bài tiết vào sữa với nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết tương. Cần thận trọng khi dùng pemirolast cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Toàn thân: triệu chứng giống cúm, đau đầu, viêm mũi.

Mắt: nóng mắt, khô mắt, cảm giác có vật lạ, khó chịu ở mắt.

Ngoài mắt: dị ứng, đau lưng, đau bụng kinh, sốt, viêm phế quản, viêm xoang, ho, hắt hơi, ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR của thuốc thường nhẹ, một số ADR tương tự như triệu chứng của bệnh đang được điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Triệu chứng ngứa mắt sẽ giảm sau vài ngày điều trị, thông thường cần điều trị kéo dài tới 4 tuần để có được đáp ứng lâm sàng đầy đủ. Dự phòng viêm kết mạc dị ứng - ngứa: Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt 0,1% vào mỗi bên mắt bị ngứa, 4 lần mỗi ngày.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có báo cáo về quá liều khi sử dụng dung dịch nhỏ mắt pemirolast.

Cập nhật lần cuối: 2016.

**PENICILAMIN
(D-penicilamin)**

Tên chung quốc tế: Penicillamine.

Mã ATC: M01CC01.

Loại thuốc: Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại nặng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, nang: 125 mg, 250 mg.

Dược lực học

Penicilamin là dimethylcystein. Trong y học chỉ dùng đồng phân D, còn đồng phân L là một chất đối kháng pyridoxin và có tác dụng độc. Penicilamin dùng đường uống là một tác nhân giải độc trong điều trị bệnh Wilson, cystin niệu và nhiễm độc kim loại nặng. Nó còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, nhưng là thứ yếu; viêm gan mạn tính tiến triển.

Penicilamin tạo phức với Cu, Hg, Zn, Pb và làm tăng thải trừ các kim loại này qua nước tiểu.

Cơ chế trong bệnh Wilson: Một nguyên tử đồng kết hợp với 2 phân tử penicilamin, vì vậy 1 g penicilamin có thể kéo theo sự bài tiết 200 mg đồng.

Trong bệnh cystin niệu, acid amin này được đào thải nhiều. Do rất ít tan nên rất dễ bị kết tinh, tạo sỏi ở đường tiết niệu. Penicilamin tương tác với cystin tạo ra disulfid penicilamin-cystin dễ hòa tan

và thải trừ nhiều hơn, ngăn ngừa được sự hình thành sỏi niệu và tan dần sỏi đã có trước.

Cơ chế tác dụng của penicilamin trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp chưa rõ. Sự thuyên giảm bệnh có thể do giảm rõ rệt nồng độ yếu tố dạng thấp IgM. Penicilamin có thể còn bảo vệ các mô khớp chống lại tác hại của gốc oxy tự do.

Trong kiểm soát viêm gan mạn tính tiến triển, penicilamin được dùng sau khi bệnh đã được kiểm soát bởi corticoid bằng cách xét nghiệm chức năng gan.

Dược động học

Sau khi uống, penicilamin được hấp thu khoảng 50 - 70%. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 1 - 3 giờ, khoảng 80% penicilamin liên kết với protein huyết tương, đặc biệt là albumin. Thuốc khuếch tán vào khắp các mô trong cơ thể, đặc biệt gắn vào collagen và sợi đàn hồi, có thể giải thích một phần tác dụng điều trị. Lượng thuốc gắn vào collagen đào thải rất chậm trong nhiều ngày. Gan là nơi chuyển hóa chủ yếu của penicilamin, thành S-methyl penicilamin. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng disulfid (penicilamin disulfid, penicilamin-cystein disulfid), cùng với S-methyl penicilamin và ở dạng thuốc không biến đổi; một lượng nhỏ thải trừ qua phân.

Chỉ định

Bệnh Wilson (xơ gan do ứ đọng đồng).

Cystin niệu.

Bệnh viêm khớp dạng thấp ở người bệnh giảm đáp ứng với thuốc điều trị thông thường, nhưng không có giá trị trong điều trị viêm cột sống dính khớp.

Điều trị nhiễm độc kim loại nặng (đồng, thủy ngân, chì).

Viêm gan mạn tính tiến triển.

Chống chỉ định

Lupus ban đỏ. Người mang thai.

Người bệnh có tiền sử suy tủy, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu nặng.

Dị ứng penicilamin, penicilin và các cephalosporin vì có thể có phản ứng chéo giữa các beta-lactam và D-penicilamin.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng penicilamin cho người bệnh suy thận, nếu cần phải điều chỉnh liều.

Người bệnh dùng penicilamin cần được theo dõi chặt chẽ. Công thức máu và xét nghiệm phân tích nước tiểu phải làm hàng tuần trong hai tháng đầu điều trị và sau mỗi lần thay đổi liều lượng. Sau thời gian này, xét nghiệm mỗi tháng một lần. Nếu tiểu cầu giảm xuống dưới 120 000/mm³ hoặc bạch cầu dưới 2 500/mm³ cần ngừng thuốc. Khi công thức máu trở lại bình thường, có thể dùng lại thuốc với liều thấp.

Nếu có protein niệu cần theo dõi và định lượng nhiều lần. Nếu protein niệu tiếp tục tăng nhiều (trên 1 g/24 giờ) hoặc có huyết niệu cần ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Nên thử nghiệm chức năng gan 6 tháng một lần. Chức năng thận cũng cần được theo dõi mỗi tháng một lần trong 6 tháng đầu, sau đó 3 tháng một lần. Nên uống bổ sung 25 mg pyridoxin mỗi ngày cho những người bệnh điều trị dài hạn với penicilamin vì thuốc này làm tăng nhu cầu về vitamin này.

Penicilamin có tác dụng trên collagen và elastin, làm chậm lành vết thương. Vì vậy nên giảm liều penicilamin xuống còn 250 mg/ngày, trong 6 tuần trước khi phẫu thuật và trong thời kỳ sau mổ cho tới khi lành vết thương.

Thời kỳ mang thai

Penicilamin có thể qua nhau thai và tác động đến mô collagen trong thai, gây một số tai biến da. Đã thấy có hiện tượng quái thai sọ mặt.

Không dùng penicilamin trong thời kỳ mang thai.

Có một vài quan điểm khác nhau về sự dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Có tác giả đề nghị có thể dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trong bệnh Wilson, nhưng trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì chống chỉ định. Có tác giả đề nghị trong bệnh Wilson cũng chống chỉ định ở 3 tháng đầu mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ tài liệu về sự an toàn, do đó nếu dùng penicilamin nên ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết ADR của penicilamin phụ thuộc vào liều. Phản ứng gây chết người có thể xảy ra do giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu do suy tủy.

Thường gặp

Toàn thân: chán ăn, sốt.

Máu: ức chế tủy xương bao gồm: giảm tiểu cầu, bạch cầu, thiếu máu do thiếu sắt.

Tiêu hóa: đau thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng do nấm, viêm lưỡi, viêm lợi loét, mất vị giác.

Da: mẩn ngứa.

Tiết niệu - sinh dục: protein niệu.

Ít gặp

Toàn thân: nổi mẩn ngoài da kéo theo sốt, đau khớp hoặc bệnh hạch lympho.

Máu: ban xuất huyết do giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, thiếu máu nhược sắc, giảm bạch cầu đơn nhân, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, suy tủy.

Tiêu hóa: tái phát loét miệng nổi dạ dày.

Da: mày đay, viêm da tróc, hội chứng giống lupus ban đỏ.

Gan: ứ mật, viêm gan nhiễm độc, viêm tụy.

Khớp: viêm đa khớp.

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại vi kể cả hội chứng Guillain-Barré, nhược cơ.

Tiết niệu - sinh dục: hội chứng thận hư.

Mắt: mờ mắt, giảm thị lực, viêm thần kinh mắt.

Tai: ù tai.

Hiếm gặp

Da: rụng tóc.

Toàn thân: sốt cao.

Hô hấp: viêm phế nang dị ứng xơ phổi, viêm phế quản, hen phế quản.

Chuyển hóa: giảm đường huyết kết hợp với kháng thể kháng insulin.

Tiết niệu - sinh dục: viêm mạch thận ác tính.

Các ADR khác: viêm tuyến giáp, viêm tắc tĩnh mạch, viêm da cơ.

Phần lớn các ADR phát triển 6 tháng sau lần điều trị đầu tiên. Ban đỏ ngoài da phát triển sớm thường mất đi sau vài ngày ngừng điều trị và thường có thể bắt đầu điều trị lại, nhưng với liều thấp hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên báo ngay cho bác sĩ nếu có đau họng, sốt, nhiễm trùng, mệt không rõ nguyên nhân, chảy máu không rõ nguyên nhân và có vết thâm tím, mụn trứng cá, loét miệng, hoặc phát ban tiến triển.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Penicilamin dùng đường uống, nên dùng lúc đói (tức là, ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn; cách ít nhất 1 giờ khi dùng thuốc khác, thức ăn, hoặc sữa). Liều cuối cùng trong ngày dùng ít nhất 3 giờ sau bữa ăn tối. Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên thuốc, thuốc trong mỗi nang có thể uống với 15 - 30 ml trái cây xay nhuyễn hoặc nước ép trái cây.

Liều lượng

Bệnh Wilson: Penicilamin là tác nhân tạo phức với đồng, tác dụng

điều trị đạt kết quả cao khi phối hợp với chế độ ăn chứa ít kim loại đồng (< 1 mg/ngày).

Người lớn: 1,5 - 2 g/ngày, chia 4 lần, uống trước bữa ăn 30 phút. Liệu duy trì 0,75 - 1 g/ngày trong 1 năm khi bệnh đã kiểm soát được, bằng cách xác định lượng đồng qua nước tiểu 24 giờ (cần xét nghiệm 3 tháng/lần). Ở những bệnh nhân không thể dung nạp được liều ban đầu như trên, có thể cho 250 mg/ngày và tăng dần liều. Không được dùng liều 2 g/ngày quá 1 năm.

Trẻ em: Có thể tới 20 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần. Trẻ trên 12 tuổi dùng liều duy trì như người lớn.

Người cao tuổi: Có thể tới 20 mg/kg/ngày, chia nhiều lần. Liều cần được điều chỉnh cho đến khi đạt hiệu quả, tối đa 2 g/ngày.

Bệnh cystin niệu: Liều penicilamin hàng ngày thường được chia làm 4 liều bằng nhau. Nếu chia làm 4 lần không khả thi, liều lớn hơn nên được dùng trước khi đi ngủ. Nếu do ADR cần giảm liều, liều trước khi đi ngủ nên được giữ lại. Liều được điều chỉnh để sự bài tiết cystin niệu cần được duy trì ở mức < 100 mg/ngày ở những bệnh nhân có tiền sử sỏi thận và/hoặc đau hoặc 100 - 200 mg/ngày ở những bệnh nhân không có tiền sử sỏi thận.

Người lớn: 1 - 4 g/ngày; thông thường 2 g/ngày. Liều đầu tiên là 250 mg/ngày, sau đó tăng dần liều có thể làm giảm tỷ lệ mắc ADR.

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày. Ngoài việc dùng penicilamin, bệnh nhân nên duy trì bổ sung một lượng dịch lớn và nên uống 500 ml nước trước khi đi ngủ và một lần nữa trong đêm (tối thiểu 3 lít/ngày).

Nhiễm độc kim loại nặng (chì)

Người lớn: 1,5 - 2 g/ngày, chia làm nhiều lần, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định < 0,5 mg/ngày. Trẻ em: 15 - 25 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần, dùng trước bữa ăn. Người cao tuổi: 20 mg/kg/ngày, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định < 0,5 mg/ngày.

Bệnh viêm khớp dạng thấp tiến triển nặng

Người lớn: 125 - 250 mg/ngày, trong 4 tuần đầu, sau đó tăng liều thêm một lượng bằng liều ban đầu, cứ 4 tuần một lần cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều duy trì thông thường 500 - 750 mg/ngày, chia 3 lần. Trong vài tháng đầu có thể chưa thấy cải thiện được bệnh. Nên ngừng điều trị nếu không đạt hiệu quả trong vòng 12 tháng. Khi liều dùng đáp ứng thì nên duy trì mức này 6 tháng, sau đó giảm còn 125 - 250 mg/ngày, duy trì trong vòng 3 tháng. Liều tối đa 1,5 g/ngày. Bệnh có thể tái phát sau cắt thuốc. Tuy nhiên nếu dùng tiếp đợt khác thì hầu hết người bệnh đều có đáp ứng. Trẻ em: 15 - 20 mg/kg/ngày, liều khởi đầu nên là 2,5 - 5,0 mg/kg/ngày, tăng dần 4 tuần 1 lần, dùng 3 - 6 tháng. Người cao tuổi: Liều khởi đầu: 50 - 125 mg/ngày, trong 4 - 8 tuần, sau đó, cứ 4 tuần lại thêm 1 lượng bằng liều ban đầu cho đến khi bệnh thuyên giảm. Tối đa 1 g/ngày.

Viêm gan mạn tính tiến triển: Để điều trị duy trì, sau khi đã kiểm soát được tiến triển của bệnh bằng corticosteroid.

Người lớn: Liều khởi đầu 500 mg/ngày, chia làm nhiều lần, rồi tăng dần trong vòng 3 tháng lên tới liều 1,25 g/ngày. Trong thời gian này liều corticosteroid phải giảm dần rồi ngừng hẳn. Trong quá trình điều trị, cần kiểm tra chức năng gan định kỳ để đánh giá tình trạng bệnh.

Trẻ em và người cao tuổi: Không có khuyến cáo sử dụng.

Người suy thận: Giảm liều và theo dõi chức năng thận hoặc không dùng.

Tương tác thuốc

Khi dùng penicilamin với các hợp chất sắt, sinh khả dụng của penicilamin giảm khoảng 35%, thải trừ đồng giảm 28%. Thậm chí ngay cả lượng sắt có trong chế phẩm multivitamin cũng đủ để gây ảnh hưởng. Tương tự như vậy, các chế phẩm kháng acid chứa magesi, nhôm làm giảm hấp thu thuốc 45% do tăng pH dạ dày, giảm hấp thu disulfid.

Không được dùng penicilamin cho người bệnh đang dùng các

thuốc như muối vàng, thuốc sốt rét, thuốc suy giảm miễn dịch hoặc phenylbutazon vì những thuốc này có thể gây ADR nghiêm trọng về máu và thận.

Nên tránh phối hợp penicilamin với clozapin, natri aurothiomalat do làm tăng độc tính trên huyết học.

Probenecid làm giảm tác dụng của penicilamin trong điều trị cystin niệu.

Cloroquin hoặc hydrocloroquin phối hợp với penicilamin để điều trị viêm đa khớp dạng thấp không được lợi gì hơn mà còn gây nhiều ADR và có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Penicilamin phối hợp với sulfasalazin làm tăng tác dụng nhưng cũng không rõ rệt mà thường gây nhiều ADR.

Cập nhật lần cuối: 2016.

PENTAMIDIN

Tên chung quốc tế: Pentamidine.

Mã ATC: P01CX01.

Loại thuốc: Thuốc chống *Pneumocystis carinii*, leishmaniasis và trypanosomiasis.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột đồng khô pha tiêm, khí dung: 300 mg.

Dược lực học

Pentamidin là amin thơm có tác dụng chống trùng roi đơn bào. Thuốc cản trở quá trình biến đổi của DNA và folat, ức chế tổng hợp ARN và protein.

Trên *in vitro*, thuốc gây độc trực tiếp *Pneumocystis carinii* (hay *Pneumocystis jirovecii*). Trên *in vivo*, thuốc ức chế các quá trình chuyển hóa glucose, tổng hợp protein và ARN, vận chuyển amino acid vào trong nội bào.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong máu giảm nhanh trong 2 giờ đầu xuống chỉ còn 1/12 nồng độ đỉnh. Tuy nhiên sau đó nồng độ thuốc trong máu giảm rất chậm.

Phân bố: Thể tích phân bố của pentamidin đường tiêm bắp cao gấp khoảng 3 lần so với đường tĩnh mạch. Thuốc phân bố rộng khắp các mô trong cơ thể và có thể tích lũy tại mô đặc biệt ở gan và thận.

Thải trừ: Tỷ lệ thuốc thải trừ qua thận ở dạng chưa chuyển hóa thấp. Nửa đời thải trừ của thuốc theo đường tĩnh mạch từ 5 - 8 giờ; đường tiêm bắp từ 7 - 11 giờ.

Chỉ định

Phòng và điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii*.

Điều trị nhiễm *Leishmania*.

Điều trị giai đoạn đầu bệnh ngủ châu Phi do *Trypanosoma gambiense*.

Chống chỉ định

Bệnh nhân dị ứng với pentamidin.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng pentamidin cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan, thận; tăng huyết áp hoặc huyết áp thấp; tăng đường huyết hoặc hạ đường huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu. Đã có báo cáo trường hợp bệnh nhân tử vong do hạ huyết áp và đường huyết nghiêm trọng, viêm tụy cấp và loạn nhịp sau khi dùng pentamidin qua đường tĩnh mạch và tiêm bắp.

Hạ huyết áp nghiêm trọng có thể xảy ra sau khi dùng pentamidin đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp và có thể liên quan đến tốc độ truyền tĩnh mạch nhanh. Do đó, bệnh nhân nên nằm trong khi truyền tĩnh mạch pentamidin và được theo dõi huyết áp trong và