

Thuốc kháng virus	Phenytoin có thể làm giảm đáng kể nồng độ của delavirdin. Có thể dẫn đến virus không đáp ứng và khả năng kháng thuốc.
Thuốc ức chế thần kinh cơ	Cisatracurium, pancuronium, rocuronium và vecuronium: Đã xảy ra đề kháng với tác dụng chẹn thần kinh cơ của các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực ở người bệnh nội trú sử dụng phenytoin mạn tính. Chưa biết liệu phenytoin có tác dụng tương tự với các thuốc không khử cực khác hay không. Phòng ngừa hoặc xử trí: Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ về phục hồi nhanh hơn dự kiến sau phong tỏa thần kinh cơ hơn và có thể cần tốc độ truyền có thể cao hơn.
Thuốc chống đông	Tăng hoặc giảm PT/INR đã được báo cáo khi dùng phenytoin cùng với warfarin.
Khác	Corticosteroid, doxycyclin, estrogen, furosemid, thuốc tránh thai đường uống, paroxetin, quinidin, rifampin, sertralin, theophyllin và vitamin D.
<i>Nồng độ thuốc trong huyết thanh bị giảm do dùng cùng phenytoin</i>	
Thuốc chống động kinh	Carbamazepin, felbamat, lamotrigin, topiramát, oxcarbazepin.
Thuốc chống tăng loạn lipid huyết	Atorvastatin, fluvastatin, simvastatin.
Thuốc kháng virus	Efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. Fosamprenavir: khi dùng fosamprenavir cùng phenytoin có thể làm giảm nồng độ amprenavir, chất chuyển hóa của fosamprenavir. Khi dùng phenytoin cùng fosamprenavir và ritonavir có thể làm tăng nồng độ của amprenavir.
Thuốc chẹn kênh calci	Nifedipin, nimodipin, nisoldipin, verapamil.
Khác	Albendazol (giảm chất chuyển hóa có hoạt tính), clorpropamid, clozapin, cyclosporin, digoxin, disopyramid, acid folic, methadon, mexiletin, praziquantel, quetiapin.

**Thức ăn nuôi dưỡng:**

Các y văn ghi nhận những người bệnh đã dùng các chế phẩm nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa và/hoặc các chất bổ sung dinh dưỡng có nồng độ phenytoin trong huyết thanh thấp hơn dự kiến. Do đó, có quan điểm cho rằng không nên dùng đồng thời phenytoin với chế phẩm cho ăn qua đường tiêu hóa. Cần theo dõi nồng độ phenytoin huyết thanh thường xuyên hơn ở những bệnh nhân này.

Một số bằng chứng cho thấy tác động này sẽ giảm nếu ngừng cho ăn 2 giờ trước và sau khi dùng hỗn dịch uống phenytoin. Tuy nhiên, vẫn cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh và tăng liều phenytoin.

**Xét nghiệm:**

Phenytoin có thể làm giảm nhẹ nồng độ thyroxin toàn phần và tự do trong huyết thanh, có thể do tăng cường chuyển hóa ngoại vi. Những thay đổi này không dẫn đến suy giáp lâm sàng và không ảnh hưởng đến nồng độ TSH. Phenytoin không ảnh hưởng đến các xét nghiệm đường uống và ức chế được sử dụng trong chẩn đoán suy giáp.

Tuy nhiên, phenytoin có thể tạo ra giá trị thấp hơn bình thường đối với các xét nghiệm dexamethason hoặc metyron. Phenytoin có thể làm tăng nồng độ glucose, phosphatase kiềm, gamma glutamyl transpeptidase trong huyết thanh và làm giảm nồng độ calci và acid

folic trong huyết thanh. Nên đo nồng độ folat trong huyết thanh ít nhất 6 tháng/lần và bổ sung acid folic nếu cần thiết. Phenytoin có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm chuyển hóa glucose trong máu.

**Tương kỵ**

Phenytoin natri chỉ tồn tại trong môi trường kiềm (pH 10 - 12). Dung dịch tiêm phenytoin không trong suốt hoặc bị kết tủa khi trộn lẫn với các thuốc khác. Vì vậy, không được trộn lẫn phenytoin với các thuốc khác hoặc với dung dịch tiêm truyền.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Liều gây tử vong ở trẻ em chưa được biết. Liều gây chết trung bình cho người lớn ước tính là 2 - 5 g. Các triệu chứng ban đầu là rung giật nhãn cầu, mất điều hòa và rối loạn nhịp tim. Sau đó là hôn mê, đồng tử không phản ứng và hạ huyết áp, nhìn mờ, buồn nôn, nôn, suy hô hấp và ngừng thở. Nhịp tim chậm và suy tâm thu/ngừng tim đã được báo cáo. Tử vong do suy hô hấp và tuần hoàn.

Có sự khác biệt rõ rệt giữa các cá thể về nồng độ phenytoin trong huyết thanh. Rung giật nhãn cầu khi nhìn nghiêng thường xuất hiện ở 20 mg/lít và mất điều hòa ở 30 mg/lít, rối loạn nhịp tim và hôn mê xuất hiện khi nồng độ trong huyết thanh trên 40 mg/lít, nhưng nồng độ cao tới 50 mg/lít đã được báo cáo mà không có bằng chứng về độc tính.

Liều gấp 25 lần liều điều trị đã được thử nghiệm để đạt được nồng độ trong huyết thanh trên 100 mg/lít (400 micromol/lít) có tác dụng hồi phục hoàn toàn. Rối loạn chức năng não và teo tiểu não không hồi phục đã được báo cáo.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu uống trong vòng 4 giờ trước đó, nên rửa dạ dày. Nếu không có phản xạ nôn ọe, cần hỗ trợ đường thở. Có thể cần thiết hỗ trợ oxy và thông khí. Cần cân nhắc thẩm tách máu vì phenytoin không liên kết hoàn toàn với protein huyết tương. Truyền thay máu toàn phần đã được sử dụng trong điều trị nhiễm độc nặng ở trẻ em. Trong quá liều cấp tính, cần lưu ý đến khả năng có mặt của các thuốc ức chế TKTW khác, bao gồm cả rượu.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**PHYTOMENADION**

(Phytonadion, vitamin K<sub>1</sub>)

**Tên chung quốc tế:** Phytomenadione.

**Mã ATC:** B02BA01.

**Loại thuốc:** Vitamin (thuộc nhóm K), thuốc chống chảy máu.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén hoặc viên bao đường: 2 mg, 5 mg và 10 mg.

Viên nang: 1 mg.

Dạng tiêm (dung dịch trong dầu, hoặc nhũ dịch dầu trong nước, hoặc dung dịch mixen - là dịch trong nước của các mixen được tạo bởi phytomenadion với hỗn hợp acid glycocholic và lecithin): 1 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 10 mg/1 ml, 20 mg/1 ml.

Lọ dung dịch mixen 2 mg/0,2 ml (kèm pipet) cho trẻ sơ sinh.

Dạng thuốc tiêm có thể dùng để uống liều nhỏ hoặc khi không nuốt được viên.

**Dược lực học**

Phytomenadion hoặc phytonadion còn được gọi là vitamin K<sub>1</sub> hòa tan trong mỡ. Phytomenadion là một vitamin K tự nhiên, có nhiều trong rau xanh (cải bắp), thịt, sữa bò, lòng đỏ trứng và một số ngũ cốc, còn phytonadion được tổng hợp.

Nhu cầu tối thiểu hàng ngày của vitamin K chưa được xác định

nhưng khoảng 1 microgam/kg có thể là đủ. Ở người lớn bình thường, nhu cầu vitamin K có thể đáp ứng từ chế độ ăn và từ sự tổng hợp các menaquinon (còn được gọi là các vitamin K<sub>2</sub>) của các vi khuẩn ở ruột.

Lượng vitamin K đầy đủ đưa vào cơ thể:

- Trẻ em: 1 - 3 tuổi: 30 microgam/ngày.
- 4 - 8 tuổi: 55 microgam/ngày.
- 9 - 13 tuổi: 60 microgam/ngày.
- 14 - 18 tuổi: 75 microgam/ngày.

Người lớn: Nam: 120 microgam/ngày.  
Nữ: 90 microgam/ngày.

Thiếu hụt vitamin K có thể xảy ra ở trẻ em bị kém hấp thu mỡ, đặc biệt khi bị ứ mật hoặc suy gan nặng. Trẻ sơ sinh dễ bị thiếu hụt vitamin K và có nguy cơ xuất huyết (trong não thất) nếu không được bổ sung. Người lớn rất hiếm khi bị thiếu hụt vitamin K, trừ khi bị hội chứng kém hấp thu mỡ, vàng da, tắc mật. Thiếu hụt vitamin K dẫn đến giảm prothrombin huyết làm thời gian đông máu kéo dài và gây chảy máu tự phát.

Vitamin K là một chất thiết yếu để gan tổng hợp các yếu tố đông máu như prothrombin (yếu tố II), các yếu tố VII, IX và X và các protein C và S. Phytomenadion được dùng để điều trị giảm prothrombin huyết và chảy máu do thiếu hụt vitamin K và do sử dụng liệu pháp chống đông máu bằng coumarin. Thuốc chống đông máu coumarin ngăn cản chuyển hóa vitamin K và tác dụng của warfarin cũng bị vitamin K đối kháng nên vitamin K được dùng làm thuốc giải độc khi dùng quá liều warfarin hoặc các thuốc chống đông kiểu coumarin nhưng không có tác dụng giải độc heparin.

Phytomenadion không có tác dụng ngay lập tức, dù được tiêm tĩnh mạch.

Phytomenadion tác dụng nhanh hơn và kéo dài hơn menadion.

**Dược động học**

*Hấp thu:*

Đường uống: Phytomenadion là một vitamin K tan trong dầu nên cần có dịch mật để hấp thu qua đường tiêu hóa. Các vitamin K hòa tan trong nước có thể được hấp thu không cần dịch mật. Có dịch mật, phytomenadion dạng dung dịch mixen (tạo bởi phytomenadion với hỗn hợp acid glycocholic và lecithin) hấp thu qua đường tiêu hóa nhanh gần bằng đường tiêm.

Ở trẻ sơ sinh, sau khi uống 1 liều duy nhất 3 mg hoặc tiêm bắp 1,5 mg phytomenadion dạng dung dịch mixen, nồng độ phytomenadion trong máu bằng hoặc cao hơn ở người lớn, kéo dài tới tận 24 ngày. Tiêm bắp chế phẩm dung dịch mixen: Hấp thu phytomenadion thất thường, không đoán trước được. Có sự khác biệt lớn về nồng độ trong huyết tương giữa các cá thể sau khi tiêm bắp. Sinh khả dụng của vitamin K<sub>1</sub> sau khi tiêm bắp khoảng 50%. Tuy nhiên không được tiêm bắp nếu có nguy cơ xuất huyết cao.

Tiêm tĩnh mạch: Hấp thu ở người khỏe mạnh ổn định hơn tiêm bắp. Vì vậy, nếu dùng để giải độc thuốc chống đông thì phải dùng phytomenadion dạng dung dịch mixen qua đường tiêm tĩnh mạch. Thể tích phân bố là 5 lít. Nửa đời trong huyết tương là 1,5 - 3 giờ. Thuốc chuyển hóa nhanh ở gan. Sau khi chuyển hóa, phytomenadion thải trừ dưới dạng liên kết với acid glucuronic qua nước tiểu (20%) và phân (36%).

Tác dụng tăng các yếu tố đông máu bắt đầu xuất hiện sau khi uống 6 - 10 giờ, sau khi tiêm tĩnh mạch 1 - 2 giờ.

Hiệu quả tối đa: Chỉ số INR trở về bình thường sau khi uống 24 - 48 giờ, sau khi tiêm tĩnh mạch 12 - 14 giờ.

**Chỉ định**

Phòng và điều trị xuất huyết ở trẻ sơ sinh.

Phòng và điều trị giảm prothrombin huyết do sử dụng các thuốc

chống đông đường uống (các thuốc kháng vitamin K).

Phòng và điều trị xuất huyết do thiếu vitamin K: Do sử dụng các thuốc gây thiếu vitamin K như dùng kháng sinh liệu pháp phổ rộng kéo dài (phá hủy hệ vi khuẩn chí tổng hợp vitamin K ở ruột) hoặc do cơ thể không hấp thu được vitamin K (hội chứng kém hấp thụ, tắc mật,...).

Dự phòng thiếu prothrombin huyết ở trẻ sơ sinh có mẹ điều trị trong khi mang thai bằng các thuốc cảm ứng enzym (một số thuốc chống động kinh, một số thuốc chống lao); trẻ sơ sinh nuôi bằng đường tĩnh mạch hoàn toàn mà không bổ sung vitamin K.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với phytomenadion.

Không được tiêm bắp trong các trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao.

**Thận trọng**

Không nên dùng menadion (vitamin K<sub>3</sub>) và menadiol natri phosphat (vitamin K<sub>4</sub>) cho trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ đẻ thiếu tháng, hoặc cho mẹ cuối thai kỳ do thường gây cho trẻ thiếu máu huyết tán, tăng bilirubin huyết và vàng da nhân. Phytomenadion ít có nguy cơ gây huyết tán. Menadion và menadiol natri phosphat gây thiếu máu huyết tán ở những người thiếu hụt G6PD hoặc vitamin E.

Sử dụng thận trọng khi chế phẩm có chứa chất bảo quản alcol benzylic gây độc cho trẻ sơ sinh.

Liều dùng cho trẻ sơ sinh không nên vượt quá 5 mg trong các ngày đầu khi mới chào đời vì hệ enzym gan chưa trưởng thành.

Thận trọng khi dùng chế phẩm phytomenadion hòa tan bằng lecithin và một muối mật cho người bị bệnh gan nặng và trẻ sơ sinh thiếu tháng cân nặng dưới 2,5 kg do muối mật có thể đẩy bilirubin. Tiêm bắp dung dịch trong dầu có thể xảy ra tai biến teo cơ, hoại tử. Dầu thầu dầu đã polyethoxy hóa có trong thuốc tiêm phytomenadion có thể gây phản ứng nặng kiểu phản vệ. Dầu này khi dùng nhiều ngày cho người bệnh cũng có thể sinh ra lipoprotein bất thường, làm thay đổi độ nhớt của máu và làm ngưng tập hồng cầu.

Trong trường hợp xuất huyết nặng, do hiệu quả của thuốc chậm bắt kể đường dùng nào, cần phải truyền máu toàn phần hoặc truyền các thành phần của máu.

**Thời kỳ mang thai**

Phytomenadion qua nhau thai ít.

Phytomenadion không độc ở liều dưới 20 mg.

Do đó, phytomenadion là thuốc được chọn để điều trị giảm prothrombin - huyết ở mẹ và phòng ngừa được bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh. Việc bổ sung vitamin K cho người mẹ là không cần, trừ khi có nguy cơ thiếu vitamin K. Một thực đơn hàng ngày trong thai kỳ nên có 45 microgam phytomenadion.

**Thời kỳ cho con bú**

Nồng độ phytomenadion trong sữa mẹ thường thấp. Hầu hết các mẫu sữa đều chứa dưới 20 nanogam/ml, nhiều mẫu dưới 5 nanogam/ml.

Mặc dù không phải tất cả, nhưng rất nhiều trẻ sơ sinh thiếu vitamin K là do ít vitamin K chuyển qua nhau thai. Nếu chỉ bú mẹ sẽ không ngăn ngừa được sự giảm sút thêm vitamin K dự trữ vốn đã thấp và có thể phát triển thành thiếu vitamin K trong 48 - 72 giờ.

Người mẹ dùng một số thuốc như thuốc chống co giật, warfarin hoặc thuốc chống lao có thể gây bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh điển hình và sớm, trái lại, bú mẹ được coi là một căn nguyên của bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh điển hình và muộn. Dùng phytomenadion cho trẻ sơ sinh ngừa được bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh do ngăn cản được các yếu tố II, VII, IX và X tiếp tục giảm sút.

Tóm lại, hàm lượng vitamin K tự nhiên trong sữa mẹ quá thấp không bảo vệ được trẻ sơ sinh khỏi thiếu hụt vitamin K, dẫn đến bệnh xuất huyết. Cần nghiên cứu thêm về khả năng dùng vitamin

K cho mẹ để làm tăng nồng độ trong sữa. Nên xem xét việc tiêm cho tất cả trẻ sơ sinh 0,5 - 1,0 mg phytomenadion để phòng ngừa; có thể cần liều lớn hơn hoặc phải tiêm lặp lại cho trẻ nếu mẹ dùng thuốc chống co giật hoặc thuốc uống chống đông.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Tần suất gặp các ADR chưa xác định.

Uống có thể gây khó chịu đường tiêu hóa, kể cả buồn nôn và nôn. Tiêm, đặc biệt là đường tĩnh mạch có thể gây nóng bừng, toát mồ hôi, hạ huyết áp, chóng mặt, mạch yếu, hoa mắt, tím tái, phản ứng dạng phản vệ, dị ứng, vị giác thay đổi. Liều lớn hơn 25 mg có thể gây tăng bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ đẻ non. Tiêm tĩnh mạch cũng có thể gây các phản ứng nặng kiểu phản vệ (thậm chí ở cả người bệnh chưa từng dùng thuốc), dẫn đến sốc, ngừng tim, ngừng hô hấp và chết.

Phytomenadion gây kích ứng da và đường hô hấp. Dung dịch thuốc có tính gây rộp da.

*Hiểm gặp:* Phản ứng da tại chỗ.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Khi thấy phản ứng dạng phản vệ, cần tiêm bắp 0,5 - 1 ml dung dịch epinephrin 0,1% ngay tức khắc, sau đó tiêm tĩnh mạch glucocorticoid. Có thể tiến hành thêm biện pháp thay thế máu.

Cần kiểm tra đều đặn thời gian prothrombin để điều chỉnh liều, khoảng cách liều và thời gian điều trị.

Khi sử dụng thuốc này cho người bệnh suy gan, cần chú ý là một số chế phẩm của phytomenadion có acid glycocholic.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Theo nhà sản xuất, có thể dùng đường tiêm dưới da. Nên tránh tiêm bắp vì có nguy cơ bị tụ máu. Chỉ dùng đường tĩnh mạch khi không thể dùng đường uống hoặc trong trường hợp cấp cứu, chảy máu nặng sau khi dùng các thuốc kháng vitamin K.

Khi tiêm tĩnh mạch, cần tiêm/truyền thật chậm dạng dung dịch mixen, tốc độ truyền không quá 1 mg/phút (3 mg/m<sup>2</sup>/phút ở trẻ em và trẻ sơ sinh). Dạng dung dịch trong dầu không nên dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Uống: Có thể dùng dạng thuốc tiêm để uống liều nhỏ (ví dụ: 1 mg) hoặc trong trường hợp không nuốt được viên.

Dạng dung dịch mixen tiêm có thể dùng uống hoặc tiêm tùy theo chỉ định.

Có thể truyền vitamin K<sub>1</sub> cùng với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

**Liều lượng**

Liều dùng, số lần dùng thuốc và thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ giảm prothrombin, đáp ứng của người bệnh, theo tuổi, chỉ định, đường dùng và kết quả kiểm tra sinh hóa (chỉ số INR).

Tránh dùng ngay liều quá cao vì có thể dẫn tới thời gian đáp ứng với thuốc chống đông quá dài.

*Giảm prothrombin huyết do các thuốc (ngoài các dẫn chất của coumarin) hoặc các yếu tố làm giảm hấp thu hoặc tổng hợp:* Người lớn: uống, tiêm dưới da, tiêm bắp, tĩnh mạch. Ban đầu: 2,5 - 25 mg (hiếm khi tới 50 mg).

*Bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh (hiện nay còn gọi là xuất huyết thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh:*

Dự phòng: vitamin K (dạng phytomenadion): 1 mg tiêm bắp 1 lần duy nhất lúc mới sinh; có thể ngăn được xuất huyết do thiếu vitamin K ở hầu hết các trẻ sơ sinh. Trẻ đẻ thiếu tháng có thể cho 400 microgam/kg (tối đa 1 mg). Nếu không tiêm bắp được, có thể cho tiêm tĩnh mạch; tuy nhiên, như vậy không bảo vệ lâu dài như tiêm bắp, nên phải cho uống thêm về sau.

Một cách khác: Ở trẻ sơ sinh khỏe mạnh không có nguy cơ chảy

máu, có thể cho uống vitamin K. Cho 2 liều mỗi liều 2 mg chế phẩm phytomenadion keo (dạng mixen hỗn hợp) trong tuần lễ đầu tiên: Liều đầu cho vào lúc mới sinh, liều thứ 2 vào ngày 4 - 7. Đối với trẻ bú mẹ hoàn toàn, cho 1 liều thứ ba 2 mg vào lúc 1 tháng tuổi; có thể bỏ liều thứ 3 nếu trẻ uống sữa công thức vì sữa công thức cung cấp đầy đủ vitamin K. Một phác đồ khác: Cho uống 1 liều phytomenadion 1 mg lúc mới sinh (dùng lượng chứa trong nang thuốc) để bảo vệ nguy cơ xuất huyết do thiếu vitamin K trong tuần đầu; đối với trẻ em bú mẹ hoàn toàn, cho uống phytomenadion 1 mg (dùng lượng chứa trong nang thuốc) cách 1 tuần 1 lần trong 12 tuần.

*Điều trị:* Tiêm tĩnh mạch sơ sinh: 1 mg, lặp lại sau 8 giờ nếu cần. Hẹp đường dẫn mật sơ sinh hoặc bệnh gan sơ sinh, uống 1 mg hàng ngày.

*Thiếu hụt vitamin K (INR trên mức điều trị) do dẫn chất coumarin.* Người lớn:

INR > ngưỡng điều trị và < 5 (không chảy máu nhiều và không cần đảo ngược nhanh tác dụng của coumarin). Giảm liều hoặc ngừng liều sau và giám sát thường xuyên; Khi INR tiến tới ngưỡng mong muốn, tiếp tục dùng thuốc với liều thấp hơn.

5 ≤ INR < 9 (không chảy máu nhiều): Nếu không có yếu tố nguy cơ chảy máu, bỏ 1 hoặc 2 liều sau, giám sát INR thường xuyên hơn và tiếp tục dùng liều điều chỉnh thích hợp khi INR tới ngưỡng mong muốn.

Cách khác: Nếu có các nguy cơ chảy máu khác, bỏ liều sau và cho uống vitamin K với liều 1 - 2,5 mg; tiếp tục điều trị với liều điều chỉnh thích hợp khi INR đạt được mong muốn.

5 ≤ INR < 9 (không chảy máu nhiều và cần đảo ngược nhanh tác dụng của coumarin để phẫu thuật): Cho uống vitamin K ≤ 5 mg và ngừng wafarin. Chờ INR giảm trong vòng 24 giờ; nếu INR vẫn cao, có thể cho uống thêm 1 - 2 mg vitamin K.

INR ≥ 9 (không chảy máu nhiều): Ngừng wafarin, cho uống vitamin K với liều 2,5 - 5 mg; chờ INR giảm trong vòng 24 - 48 giờ, giám sát INR thường xuyên hơn và cho thêm vitamin K với liều thích hợp nếu cần. Tiếp tục wafarin với liều điều chỉnh thích hợp khi INR đạt được ngưỡng mong muốn.

Nếu chảy máu nhiều bất cứ INR cao như thế nào: Ngừng wafarin, cho tiêm truyền tĩnh mạch chậm 10 mg vitamin K và bổ sung thêm huyết tương đông lạnh tươi (FFP), phức hợp đậm đặc prothrombin (PCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa) phụ thuộc vào tình hình cấp cứu; vitamin K tĩnh mạch có thể lặp lại cách nhau 12 giờ. Nếu chảy máu đe dọa tính mạng: Ngừng wafarin, cho FFP, PCC hoặc rFVIIa, bổ sung thêm bằng truyền tĩnh mạch chậm vitamin K 10 mg; truyền lặp lại nếu cần, phụ thuộc vào INR.

*Ghi chú:* Nếu INR tăng nhẹ cho tới vừa, cho uống vitamin K (không tiêm dung dịch).

Dùng vitamin K liều cao (như 10 - 15 mg) có thể gây kháng wafarin trong ≥ 1 tuần. Trong thời gian kháng, có thể dùng heparin hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp cho tới khi INR đáp ứng.

**Tương tác thuốc**

Dicumarol và các dẫn chất có tác dụng đối kháng với vitamin K có thể bị giảm hoặc mất tác dụng khi dùng với vitamin K.

Hàm lượng/hiệu quả tác dụng của phytomenadion có thể bị giảm bởi dầu khoáng hoặc orlistat.

Khi bị giảm prothrombin huyết do dùng gentamicin và clindamycin thì người bệnh không đáp ứng với vitamin K tiêm truyền tĩnh mạch.

**Tương kỵ**

Thuốc tiêm phytomenadion có thể hòa loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Không được bảo quản lạnh thuốc tiêm phytomenadion.

**Quá liều và xử lý**

Phytomenadion có thể kháng nhất thời các chất chống đông ức chế prothrombin, đặc biệt khi dùng liều lớn phytomenadion. Nếu đã dùng liều tương đối lớn phytomenadion, thì có thể phải dùng liều thuốc chống đông ức chế prothrombin lớn hơn liều bình thường một ít, hoặc dùng một chất tác dụng theo cơ chế khác như heparin natri.

Cập nhật lần cuối: 2019.

**PILOCARPIN**

**Tên chung quốc tế:** Pilocarpine.

**Mã ATC:** N07AX01; S01EB01.

**Loại thuốc:** Thuốc kích thích hệ cholinergic; thuốc kích thích hệ đối giao cảm; thuốc kích thích hệ cholinergic dùng cho mắt; thuốc co đồng tử dùng cho mắt.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc dạng gel dùng cho mắt: 4% (pilocarpin hydroclorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 10% (pilocarpin hydroclorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 1%, 2%, 4% (pilocarpin nitrat).

Viên nén: 5 mg và 7,5 mg (pilocarpin hydroclorid).

**Được lực học**

Pilocarpin, một alcaloid lấy từ cây *Pilocarpus microphyllus* Stapf. hoặc *Pilocarpus jaborandi* Holmes là thuốc kích thích thần kinh đối giao cảm tác dụng trực tiếp trên hệ cholinergic. Khi dùng tại chỗ (tra vào mắt), pilocarpin gây co đồng tử, giảm nhãn áp nên được dùng điều trị tăng nhãn áp.

Uống với liều thích hợp, pilocarpin có thể làm tăng tiết các tuyến ngoại tiết. Thuốc có thể kích thích tăng tiết các tuyến mồ hôi, nước bọt, tuyến lệ, tuyến dạ dày, tuyến tụy, tuyến ruột và tế bào nhày của đường hô hấp... Vì vậy thuốc có thể dùng điều trị khô miệng, khô mắt. Thuốc cũng kích thích cơ trơn đường ruột phụ thuộc vào liều có thể gây tăng trương lực, tăng nhu động, gây co thắt và đau mót. Trương lực cơ trơn phế quản có thể tăng. Trương lực và vận động cơ trơn đường tiết niệu, túi mật và ống mật cũng có thể tăng. Pilocarpin có thể tác dụng nghịch thường trên hệ tim mạch. Tác dụng mong muốn đối với thuốc chủ vận muscarinic là giảm huyết áp, nhưng dùng pilocarpin lại có thể gây tăng huyết áp sau một thời gian ngắn hạ huyết áp. Sau khi dùng pilocarpin đã thấy cả nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh.

**Được động học**

Sau khi nhỏ mắt dung dịch 1% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat vào túi kết mạc, đồng tử co trong vòng 10 - 30 phút, co tối đa trong vòng 30 phút và thường kéo dài 4 - 8 giờ hoặc đôi khi tới 20 giờ. Giảm nhãn áp trong vòng 60 phút và giảm tối đa trong vòng 75 phút. Giảm nhãn áp kéo dài 4 - 14 giờ tùy thuộc vào nồng độ thuốc dùng. Sau khi tra vào mắt người lớn tăng nhãn áp, một liều pilocarpin hydroclorid 4% dạng gel, vào lúc đi ngủ, thuốc làm giảm nhãn áp khoảng 18 - 24 giờ. Nhãn áp buổi sáng thường giảm nhiều hơn so với buổi chiều. Chế phẩm dạng gel có độ nhớt cao làm cho thuốc được giữ lâu hơn ở vùng trước giác mạc; so sánh với dung dịch thuốc nhỏ tại chỗ, gel làm tăng sinh khả dụng ở giác mạc và có thời gian tác dụng trên mắt kéo dài hơn.

Dùng đường uống pilocarpin, tác dụng xuất hiện trong vòng 20 phút và kéo dài 3 - 5 giờ.

Trong nghiên cứu về được động học ở nam giới tình nguyện, sau 2 ngày uống viên nén 5 mg hoặc 10 mg pilocarpin hydroclorid lúc 8 giờ sáng, buổi trưa và 6 giờ chiều, nửa đời thải trừ trung bình

là 0,76 giờ cho liều 5 mg và 1,35 giờ cho liều 10 mg và tăng lên ở người suy gan. Thời gian đạt nồng độ tối đa trong máu ( $T_{max}$ ) tương ứng là 1,25 giờ và 0,85 giờ. Nồng độ tối đa trong máu ( $C_{max}$ ) tương ứng là 15 nanogam/ml và 41 nanogam/ml. Trị số AUC là 33 nanogam.giờ/ml và 108 nanogam.giờ/ml, tương ứng cho những liều 5 và 10 mg sau liều ở 6 giờ chiều ngày thứ hai. Khả năng hoạt tính của pilocarpin có lẽ diễn ra ở sinap tế bào thần kinh và có thể ở huyết tương. Pilocarpin không liên kết với protein huyết tương trong phạm vi nồng độ từ 5 - 25 000 nanogam/ml.

Khoảng 30% liều uống được thải trừ qua nước tiểu cả ở dạng không chuyển hóa và chuyển hóa không còn hoạt tính trong đó có acid pilocarpic; 70% thuốc còn lại không được rõ.

Kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy pilocarpin phân bố vào sữa với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương.

**Chỉ định**

Pilocarpin dùng tra mắt trong điều trị tăng nhãn áp (glôcôm). Dạng gel pilocarpin hydroclorid được dùng chủ yếu để điều trị lâu dài glôcôm góc mở (đơn thuần mạn tính, không sung huyết). Dung dịch nhỏ mắt được ưa dùng hơn khi cần giảm nhanh nhãn áp và/hoặc cần làm co đồng tử mạnh như trong điều trị cấp cứu glôcôm góc đóng cấp tính trước khi phẫu thuật, hoặc để làm giảm nhãn áp và bảo vệ thủy tinh thể trước khi làm thủ thuật mở ống Schlemm hay cắt bỏ mống mắt.

Pilocarpin dùng uống để điều trị triệu chứng khô miệng do thiếu năng tuyến nước bọt, xảy ra sau khi dùng tia xạ điều trị ung thư đầu và cổ. Điều trị khô miệng và khô mắt ở bệnh nhân bị hội chứng Sjögren, một bệnh tự miễn làm suy giảm tuyến nước bọt và nước mắt.

**Chống chỉ định**

Không dùng viên nén pilocarpin hydroclorid đối với người có bệnh hen không kiểm soát được, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tim thận không kiểm soát được, viêm mống mắt thể mi, viêm mống mắt cấp tính, suy gan nặng và người mẫn cảm với pilocarpin. Không dùng dạng viên uống cho trẻ em.

**Thận trọng**

Dùng thận trọng ở bệnh nhân bị tiêu mông giác mạc, loét dạ dày, tắc nghẽn đường tiểu, bệnh Parkinson và glôcôm góc hẹp.

Dùng pilocarpin thận trọng dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh tim mạch rõ ràng vì pilocarpin có thể gây ra những thay đổi nhất thời về huyết động hoặc nhịp tim mà người bệnh tim mạch có thể không tự điều chỉnh được. Phù phổi đã được thông báo là một biến chứng ngộ độc pilocarpin do dùng liều cao để điều trị glôcôm góc đóng cấp tính.

Chế phẩm pilocarpin dùng cho mắt đã được thông báo gây mờ mắt, có thể dẫn đến giảm thị lực và làm giảm nhận thức về độ sâu, đặc biệt vào ban đêm. Cần khuyên người bệnh dùng pilocarpin nên thận trọng khi lái xe vào ban đêm hoặc thực hiện những hoạt động nguy hiểm ở nơi thiếu ánh sáng.

Pilocarpin làm tăng sức cản của đường hô hấp, tăng trương lực cơ trơn phế quản và tăng tiết dịch phế quản vì vậy phải sử dụng thận trọng pilocarpin hydroclorid dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh hen được kiểm soát, viêm phế quản mạn tính, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ có bệnh sỏi mật hoặc bệnh đường dẫn mật. Do pilocarpin làm tăng co bóp túi mật hoặc cơ trơn đường dẫn mật có thể làm xuất hiện nhanh những biến chứng gồm viêm túi mật, viêm đường mật và tắc mật.

Pilocarpin có thể làm tăng trương lực cơ trơn niệu quản và về lý thuyết có thể làm xuất hiện nhanh cơn đau sỏi thận (hoặc "trào ngược bàng quang niệu quản"), đặc biệt ở người sỏi thận.