

Quá liều thuốc kháng cholinesterase trong điều trị bệnh nhược cơ (như neostigmin, pyridostigmin, ambenonium):

Người lớn: Đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 2 g pralidoxim clorid, sau đó tiêm mỗi lần 250 mg, cứ 5 phút tiêm một lần nếu cần thiết.

Người bệnh suy thận: Cần giảm liều pralidoxim.

Người bệnh suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Nói chung, chưa thấy có tương tác quan trọng nào cần phải tránh phối hợp với pralidoxim.

Khi dùng đồng thời atropin và pralidoxim, các triệu chứng ngộ độc atropin (đỏ bừng, giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, khô miệng và mũi) có thể xảy ra sớm hơn so với khi dùng atropin riêng, đặc biệt khi dùng liều cao atropin hoặc dùng thuốc pralidoxim chậm trễ.

Pralidoxim có thể làm đảo ngược tác dụng chẹn thần kinh cơ của mivacurium hoặc succinylcholin nếu dùng đồng thời vì mivacurium hoặc succinylcholin bị chuyển hóa bởi cholinesterase.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các biểu hiện quá liều pralidoxim chỉ bình thường là hoa mắt, chóng mặt, nhìn mờ, song thị, nhức đầu, suy giảm điều tiết, buồn nôn, nhịp tim nhanh. Trong điều trị, khó phân biệt các tác dụng phụ do pralidoxim gây nên với các tác dụng của chất độc. Tăng huyết áp nhất thời do pralidoxim có thể kéo dài vài giờ.

Xử trí: Ngừng pralidoxim, sau đó áp dụng hô hấp nhân tạo và liệu pháp hỗ trợ, chăm sóc y tế cần thiết khác. Có thể truyền dịch chậm để tránh làm giảm huyết áp đột ngột. Nếu cần, có thể tiêm tĩnh mạch phentolamin 5 mg.

Cập nhật lần cuối: 2021.

PRAMIPEXOL

Tên chung quốc tế: Pramipexole.

Mã ATC: N04BC05.

Loại thuốc: Thuốc điều trị Parkinson, chất chủ vận dopamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc có thể dùng dưới dạng muối pramipexol dihydroclorid monohydrat hoặc pramipexol base. Trong đó 125 microgam pramipexol dihydroclorid monohydrat = 88 microgam pramipexol base. Viên nén thông thường: 0,125 mg; 0,25 mg; 0,5 mg; 0,75 mg; 1 mg; 1,5 mg (tính theo pramipexol dihydroclorid monohydrat).

Viên nén giải phóng kéo dài: 0,375 mg; 0,75 mg; 1,5 mg; 2,25 mg; 3 mg; 3,75 mg; 4,5 mg (tính theo pramipexol dihydroclorid monohydrat).

Dược lực học

Pramipexol là một chất chủ vận của dopamin, thuốc gắn chọn lọc và đặc hiệu trên receptor dopamin, ái lực mạnh trên receptor dopamin D₃ hơn so với receptor D₂, D₄. Thuốc có ái lực tương đối với receptor alpha₂-adrenergic nhưng ít hoặc không có ái lực với receptor alpha₁- hoặc beta-adrenergic, acetylcholin, dopamin D₁ hoặc serotonin. Cơ chế tác dụng của pramipexol trong điều trị bệnh Parkinson vẫn còn chưa được sáng tỏ. Tuy nhiên, các bằng chứng cho thấy, các triệu chứng của bệnh Parkinson liên quan đến giảm nồng độ dopamin ở vùng thể vân. Pramipexol có tác dụng kích thích trực tiếp các receptor dopamin hậu synap ở vùng thể vân giúp cải thiện triệu chứng của bệnh. Thuốc thường được dùng khi sử dụng một mình levodopa không đủ kiểm soát hoàn toàn triệu chứng. Chưa rõ cơ chế tác dụng của thuốc trong điều trị hội chứng chân không nghỉ. Tuy nhiên các bằng chứng dược lý thần kinh cho thấy có thể liên quan đến hệ dopaminergic.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn trên đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc > 90%. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 1 - 3 giờ với viên nén thông thường và 6 giờ với viên giải phóng kéo dài.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc lớn, khoảng 400 lít. Thuốc ít liên kết với protein huyết tương (< 20%). Trong 1 nghiên cứu trên chuột, nồng độ thuốc trong não cao gấp 8 lần so với trong huyết tương.

Chuyển hóa: Chỉ 1 phần nhỏ thuốc (< 10%) bị chuyển hóa.

Thải trừ: Sau khi uống, phần lớn thuốc (90%) được thải trừ nguyên vẹn qua thận, chỉ 2% được thải trừ vào phân. Độ thanh thải tổng của thuốc xấp xỉ 500 ml/phút, trong đó độ thanh thải qua thận xấp xỉ 400 ml/phút. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người trẻ là 8 giờ, ở người cao tuổi là 12 giờ.

Chỉ định

Dùng đơn độc hoặc phối hợp với levodopa trong điều trị dấu hiệu và triệu chứng bệnh Parkinson vô căn.

Điều trị triệu chứng hội chứng chân không nghỉ vô căn từ trung bình đến nặng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pramipexol.

Thận trọng

Thuốc có thể gây ảo giác, hưng cảm và hoang tưởng. Bệnh nhân và người nhà cần được thông báo về các nguy cơ này. Giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu các triệu chứng gia tăng.

Thuốc có thể gây hoặc làm trầm trọng hơn tình trạng rối loạn vận động. Thận trọng khi dùng thuốc trên các bệnh nhân có rối loạn vận động. Giảm liều levodopa nếu điều này xảy ra.

Thuốc có thể gây ngủ gật hoặc ngủ gà. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ này. Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc trong suốt quá trình điều trị với pramipexol. Bệnh nhân đã từng bị ngủ gà hoặc ngủ gật khi dùng pramipexol nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc trong thời gian dùng thuốc. Xem xét giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu cần. Thận trọng khi sử dụng đồng thời pramipexol với các thuốc an thần hoặc rượu. Thận trọng khi dùng thuốc trên người cao tuổi do có thể nhạy cảm hơn với ADR này.

Bệnh nhân và người chăm sóc nên được cảnh báo về các hành vi rối loạn kiểm soát ham muốn bao gồm tăng ham muốn tình dục, ám ảnh tình dục, nghiện mua sắm, nghiện cờ bạc, ăn vô độ liên quan đến việc sử dụng các thuốc chủ vận dopamin. Giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu các triệu chứng trầm trọng hơn.

Thuốc có thể gây các ADR trên tâm thần hoặc thay đổi hành vi. Chỉ sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có các bệnh lý rối loạn tâm thần nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Thuốc có thể gây bất thường tầm nhìn, cần kiểm tra mắt thường xuyên. Thuốc gây hạ huyết áp tư thế. Bệnh nhân Parkinson thường giảm khả năng đáp ứng với sự thay đổi tư thế. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tụt huyết áp, bệnh nhân có các bệnh lý tim mạch nặng, cần kiểm soát huyết áp đặc biệt giai đoạn đầu điều trị hoặc khi tăng liều.

Thuốc có thể gây hội chứng an thần kinh ác tính khi giảm liều nhanh, ngừng thuốc hoặc thay đổi trị liệu. Giảm dần liều có thể giảm nguy cơ tăng thân nhiệt và lú lẫn.

Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân suy thận, hiệu chỉnh liều nếu cần.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Pramipexol gây giảm tiết sữa ở mẹ do ức chế sản sinh prolactin. Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do chưa đủ dữ liệu chứng minh, không nên dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Tuy nhiên nếu việc dùng thuốc không thể tránh khỏi, nên ngừng cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Thần kinh: rối loạn vận động, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Thường gặp

TKTW: ác mộng, rối loạn kiểm soát ham muốn, rối loạn cương cứng, lú lẫn, ảo giác, mất ngủ, đau đầu.

Mắt: suy giảm thị lực bao gồm chứng nhìn đôi, nhìn mờ, giảm thị lực (ít gặp trong hội chứng chân không nghỉ).

Mạch: hạ huyết áp.

Tiêu hóa: táo bón, nôn.

Toàn thân: mệt mỏi, phù ngoại vi (thường gặp trong điều trị Parkinson, ít gặp trong hội chứng chân không nghỉ).

Khác: chán ăn, giảm cân (thường gặp trong điều trị Parkinson, ít gặp trong hội chứng chân không nghỉ).

Ít gặp

Nhiễm trùng: viêm phổi.

Nội tiết: bất thường trong bài tiết hormon chống bài niệu.

TKTW: ham ăn, nghiện mua sắm, hoang tưởng, tăng ham muốn tình dục, rối loạn ham muốn tình dục, nghiện cờ bạc, hoạt động liên tục không nghỉ, mê sảng, mất trí nhớ, tăng vận động, ngủ gật, ngất.

Tim: suy tim.

Hô hấp: khó thở, nấc cụt.

Da: mẩn cảm, ngứa, phát ban.

Khác: tăng cân.

Hiếm gặp

Tâm thần: hưng cảm.

Chưa xác định được tần suất

Hội chứng cai thuốc bao gồm thờ ơ, lo âu, trầm cảm, mệt mỏi, tăng tiết mồ hôi, đau.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều pramipexol trên các bệnh nhân có ảo giác, hưng cảm và hoang tưởng, rối loạn vận động, rối loạn kiểm soát ham muốn, ngủ gà. Ngừng thuốc nếu các triệu chứng trầm trọng hơn. Thuốc có thể gây hạ huyết áp tư thế, bệnh nhân cần tránh đứng lên đột ngột sau 1 thời gian ngồi hoặc nằm kéo dài đặc biệt trong các tuần đầu dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Nên nuốt toàn bộ viên thuốc, tránh làm vỡ viên. Có thể uống vào bữa ăn hoặc không. Nên uống cùng 1 giờ vào mỗi ngày để tránh quên thuốc.

Liều lượng (tính theo dạng muối pramipexol dihydroclorid monohydrat)

Người lớn và người cao tuổi:

Bệnh Parkinson:

Viên nén thông thường: Khởi đầu với liều 0,125 mg, 3 lần/ngày; tăng dần liều mỗi 5 - 7 ngày.

Viên nén giải phóng kéo dài: Khởi đầu với liều 0,375 mg, 1 lần/ngày; tăng dần liều mỗi 5 - 7 ngày.

Tuần	Viên nén thông thường (mg muối)	Viên nén giải phóng kéo dài (mg muối)	Tổng liều trong ngày (mg muối)
1	3 × 0,125	0,375	0,375
2	3 × 0,25	0,75	0,75
3	3 × 0,5	1,5	1,5

Nếu việc tăng liều thêm là cần thiết, có thể tăng liều lên 0,75 mg mỗi tuần đến liều tối đa 4,5 mg/ngày. Tuy nhiên cần lưu ý, có thể tăng nguy cơ ngủ gà khi tăng liều > 1,5 mg/ngày.

Ngừng điều trị: Việc ngừng đột ngột có thể tăng nguy cơ hội chứng thần kinh ác tính. Nên giảm dần liều pramipexol 0,75 mg mỗi ngày đến tận khi liều hàng ngày còn 0,75 mg, sau đó giảm xuống 0,375 mg/ngày.

Bệnh nhân suy thận: Cl_{cr} > 50 ml/phút: Không cần hiệu chỉnh liều.

Viên nén thông thường:

Cl_{cr} từ 20 - 50 ml/phút: Khởi đầu 0,125 mg × 2 lần/ngày (tối đa 0,75 mg × 3 lần/ngày).

Cl_{cr} < 20 ml/phút: Khởi đầu 0,125 mg, 1 lần/ngày (tối đa 1,5 mg/ngày).

Viên nén giải phóng kéo dài:

Cl_{cr} từ 30 - 50 ml/phút: Khởi đầu 0,375 mg, 2 ngày một lần. Có thể tăng liều đến 0,375 mg, 1 lần/ngày nhưng không sớm hơn 1 tuần sau khi khởi đầu điều trị. Nếu cần có thể tăng 0,375 mg mỗi liều mỗi 7 ngày, liều tối đa khuyến cáo là 2,25 mg, 1 lần/ngày.

Cl_{cr} < 30 ml/phút: Không khuyến cáo.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Hội chứng chân không nghỉ:

Viên nén thông thường: Khởi đầu 0,125 mg, 1 lần/ngày trước khi đi ngủ 2 - 3 giờ. Có thể tăng liều lên gấp đôi mỗi 4 - 7 ngày nếu cần. Liều tối đa 0,75 mg/ngày.

Các bước chỉnh liều	Liều hàng ngày (mg muối)
1	0,125
2*	0,25
3*	0,5
4*	0,75
* Nếu cần	

Ngừng điều trị: Không cần giảm liều từ từ.

Bệnh nhân suy thận:

Cl_{cr} > 60 ml/phút: Không cần hiệu chỉnh liều.

Cl_{cr} 20 - 60 ml/phút: Không cần hiệu chỉnh liều, tuy nhiên khoảng cách hiệu chỉnh liều nên tăng lên đến 14 ngày.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Trẻ em: Do còn thiếu dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc, không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ dưới 18 tuổi.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp

Tránh phối hợp đồng thời pramipexol với các thuốc chống loạn thần, amisulprid, sulpirid.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Tăng tác dụng/độc tính

Pramipexol làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: amifostin, bupropion, duloxetine, các thuốc gây hạ huyết áp.

Levodopa: Cần giảm liều levodopa, giữ nguyên liều các thuốc điều trị Parkinson khác trong khi tăng liều pramipexol.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của pramipexol: rượu, alfuzosin, các thuốc hạ huyết áp, brimonidin, các thuốc ức chế TKTW, diazoxid, các dược liệu có nguy cơ gây tụt huyết áp, methylphenidat, molsidomin, nicorandil, obinutuzumab, pentoxifylin, các thuốc ức chế phosphodiesterase-5, các thuốc tương tự prostacyclin.

Các thuốc ức chế/cạnh tranh bài tiết ở thận theo cơ chế vận chuyển tích cực: Việc phối hợp làm giảm độ thanh thải của pramipexol. Thận trọng khi phối hợp pramipexol với cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, quinin và procainamid. Cần nhắc giảm liều pramipexol nếu phải phối hợp.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của pramipexol: metoclopramid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: buồn nôn, nôn, tăng vận động, ảo giác, kích động, tụt huyết áp.

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng là chủ yếu. Nếu xuất hiện các dấu hiệu kích thích TKTW, các thuốc an thần có thể được sử dụng. Rửa dạ dày ruột, uống than hoạt, truyền dịch nên được chỉ định ngay khi phát hiện, theo dõi điện tâm đồ của bệnh nhân.

Cập nhật lần cuối: 2019.

PRAVASTATIN

Tên chung quốc tế: Pravastatin.

Mã ATC: C10AA03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc điều chỉnh rối loạn lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Dược lực học

Pravastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase tại gan, enzym xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Sự ức chế sinh tổng hợp cholesterol làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào gan nên kích thích tổng hợp các thụ thể LDL và do đó tăng thu nhận các phần tử LDL.

Ở cả những người khỏe mạnh và bệnh nhân bị tăng cholesterol huyết, pravastatin làm giảm: cholesterol toàn phần, LDL, apolipoprotein B, VLDL và triglycerid. Pravastatin làm tăng HDL và apolipoprotein A.

Dược động học

Hấp thu: Pravastatin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa ở dạng có hoạt tính, khoảng 34% được hấp thu với sinh khả dụng tuyệt đối là 17%. Thuốc được chuyển hóa lần đầu qua gan với tỷ lệ 66%. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau 1 - 1,5 giờ.

Phân bố: Khoảng 50% pravastatin trong máu gắn với protein huyết tương. Thể tích phân bố là 0,5 lít/kg.

Chuyển hóa và thải trừ: Pravastatin không được chuyển hóa qua P450 và không phải là cơ chất của p-glycoprotein nhưng là cơ chất của những protein vận chuyển khác. Sau khi uống, 20% liều ban đầu được thải trừ qua thận và 70% qua phân. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của pravastatin đường uống là 1,5 - 2 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, 47% liều được thải trừ qua thận và 53% qua đường mật và chuyển dạng sinh học. Sản phẩm giáng hóa chủ yếu của pravastatin là 3- α -hydroxy isomeric, chất này có hoạt tính ức chế bằng 1/10 cho tới 1/14 so với chất mẹ. Thanh thải hệ thống của pravastatin là 0,8 lít/giờ/kg và thanh thải qua nước tiểu là 0,38 lít/giờ/kg.

Trẻ em: C_{max} và AUC trung bình của pravastatin ở trẻ em là tương tự với giá trị quan sát được ở người lớn.

Suy gan: Nồng độ pravastatin và các chất chuyển hóa trong máu ở bệnh nhân xơ gan do rượu tăng lên khoảng 50% so với bệnh nhân chức năng gan bình thường.

Suy thận: Không có sự thay đổi đáng kể ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ. Tuy nhiên suy thận vừa và nặng có thể dẫn tới tăng nồng độ pravastatin và chất chuyển hóa trong máu lên 2 lần.

Chỉ định

Rối loạn lipid huyết: Điều trị tăng cholesterol huyết tiên phát hoặc rối loạn lipid huyết hỗn hợp ở người lớn, như là liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn, khi chế độ ăn và điều trị không dùng thuốc đáp ứng không đầy đủ.

Dự phòng tim mạch tiên phát: Giảm tử vong và tình trạng bệnh ở bệnh nhân tăng cholesterol huyết trung bình hoặc nặng, có nguy cơ cao mắc biến cố tim mạch.

Dự phòng tim mạch thứ phát: Giảm tử vong và tình trạng bệnh ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc cơn đau thắt ngực không ổn định, có nồng độ cholesterol huyết tăng cao hoặc bình thường, như là một biện pháp bổ sung để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

Sau ghép tạng: Giảm tình trạng tăng lipid huyết ở bệnh nhân được điều trị suy giảm miễn dịch sau ghép tạng đặc.

Tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử: Điều trị trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 tuổi trở lên bị tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử sau khi thất bại với liệu pháp ăn uống.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với pravastatin.

Đang bị bệnh gan tiến triển hoặc không giải thích được, tăng transaminase dai dẳng quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Phụ nữ mang thai và phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Rối loạn chức năng gan: Giống như các thuốc hạ lipid huyết khác, pravastatin có thể làm tăng transaminase gan, nồng độ transaminase có thể phục hồi về mức bình thường mà không cần điều trị gì. Nếu enzym aspartat aminotransferase hoặc alanin aminotransferase tăng quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và dai dẳng thì phải ngừng điều trị. Cần thận trọng khi dùng pravastatin cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc uống nhiều rượu.

Rối loạn cơ: Pravastatin có thể liên quan tới khởi phát đau cơ, bệnh cơ và viêm cơ vân. Trong những trường hợp có nghi ngờ bệnh cơ, cần theo dõi creatinin kinase (CK). Tạm ngừng điều trị bằng statin khi CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc khi có triệu chứng lâm sàng nặng. Viêm cơ vân hiếm khi xảy ra, nhưng là một tình trạng cấp tính có khả năng gây tử vong. Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch cũng có thể xảy ra, mặc dù rất hiếm gặp.

Bệnh phổi kẽ: Đã có báo cáo về những trường hợp bị bệnh phổi kẽ, đặc biệt là sau khi sử dụng kéo dài. Biểu hiện của bệnh gồm khó thở, không có đờm và dấu hiệu chung (mệt mỏi, giảm cân, sốt). Ngừng thuốc nếu nghi ngờ bệnh phổi kẽ.

Đái tháo đường: Statin có thể gây tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân có thể làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường trong tương lai.

Tăng cholesterol huyết đồng hợp tử có tính gia đình: Chưa có dữ liệu về việc dùng pravastatin ở những bệnh nhân có chứng bệnh hiếm gặp là tăng cholesterol huyết đồng hợp tử có tính gia đình.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng pravastatin khi mang thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng biện pháp ngừa thai có hiệu quả. Nếu một bệnh nhân có thai trong khi đang dùng pravastatin thì phải ngừng điều trị.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase làm giảm sự tổng hợp cholesterol và có thể làm giảm các hoạt chất sinh học khác dẫn xuất từ cholesterol, chúng có thể gây tổn thương cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ pravastatin bài tiết qua sữa ở người. Vì nguy cơ gây ra những phản ứng phụ nghiêm trọng, chống chỉ định sử dụng