

pravastatin ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp

Hệ thần kinh: chóng mặt, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, mất ngủ.

Mắt: rối loạn tầm nhìn (bao gồm nhìn mờ và nhìn đôi).

Tiêu hóa: khó tiêu/ợ nóng, đau bụng, nôn/buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy bụng.

Da và tổ chức dưới da: ngứa, phát ban, nổi mề đay, bất thường da đầu/tóc (bao gồm rụng tóc), viêm da cơ địa.

Thận, tiết niệu: bất thường nước tiểu (gồm khó tiểu, tiểu nhiều lần, tiểu đêm).

Hệ sinh dục và tuyến vú: rối loạn chức năng sinh dục.

Rối loạn chung: mệt mỏi.

Rất hiếm gặp

Hệ thần kinh: bệnh lý đa dây thần kinh ngoại biên (đặc biệt khi sử dụng kéo dài), dị cảm.

Hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn như phản vệ, phù mạch, hội chứng giống lupus ban đỏ.

Tiêu hóa: viêm tụy.

Gan mật: vàng da, viêm gan, hoại tử gan tối cấp.

Cơ xương và mô liên kết: viêm cơ vân, bệnh cơ, viêm đa cơ.

Chưa xác định được tần suất

Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời và xem xét ngừng pravastatin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Trước khi bắt đầu sử dụng pravastatin, các trường hợp tăng cholesterol huyết thứ phát cần phải được loại trừ. Bệnh nhân cần thực hiện chế độ ăn tiêu chuẩn ít lipid và tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong quá trình điều trị. Thuốc được dùng đường uống, nên uống vào buổi tối, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Liều lượng

Rối loạn lipid huyết: Liều khuyến cáo trong khoảng 10 - 40 mg một lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị quan sát được sau 1 tuần và tác dụng đầy đủ thể hiện sau 4 tuần. Liều tối đa là 40 mg/ngày.

Dự phòng bệnh tim mạch tiên phát và thứ phát: Liều khởi đầu và duy trì là 40 mg/ngày.

Sau ghép tạng: Liều khuyến cáo sau ghép tạng bắt đầu từ 20 mg/ngày ở bệnh nhân được điều trị liệu pháp suy giảm miễn dịch. Liều lượng có thể tăng lên tới 40 mg dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trẻ em và thanh thiếu niên (8 - 18 tuổi) bị tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử: Liều khuyến cáo từ 10 - 20 mg/ngày đối với trẻ từ 8 - 13 tuổi, từ 10 - 40 mg/ngày với trẻ từ 14 - 18 tuổi.

Người suy thận: Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg/ngày ở người suy thận mức trung bình hoặc nặng.

Người suy gan: Chồng chỉ định sử dụng pravastatin ở bệnh nhân đang có bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase dai dẳng không giải thích được. Khuyến cáo sử dụng liều khởi đầu 10 mg/ngày.

Người già: Không cần điều chỉnh liều ở người già trừ khi có các yếu tố nguy cơ rui ro.

Tương tác thuốc

Dẫn xuất fibrat: Có thể làm tăng nguy cơ xảy ra ADR liên quan đến cơ. Nếu phối hợp này cần thiết, phải theo dõi sát CK.

Cyclosporin: Làm tăng phơi nhiễm pravastatin lên khoảng 4 lần. Theo dõi lâm sàng và xét nghiệm ở bệnh nhân được điều trị phối hợp cyclosporin và pravastatin.

Acid fusidic (toàn thân): Có thể làm tăng bệnh cơ bao gồm viêm cơ vân. Nếu cần sử dụng acid fusidic toàn thân, tạm ngừng điều trị

bằng pravastatin.

Colchicin: Do làm gia tăng nguy cơ bệnh cơ/viêm cơ vân, cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm, đặc biệt khi phối hợp pravastatin với colchicin.

Acid nicotinic: Có thể làm tăng độc tính trên cơ.

Rifampicin: Rifampicin làm tăng AUC và C_{max} của pravastatin lên gần 3 lần. Cần thận trọng khi phối hợp.

Lenalidomid: Phối hợp lenalidomid với statin có thể làm tăng nguy cơ viêm cơ vân. Theo dõi chặt lâm sàng và xét nghiệm trong tuần đầu tiên điều trị.

Macrolid (erythromycin, clarithromycin, roxithromycin): Kháng sinh nhóm macrolid có khả năng tăng phơi nhiễm pravastatin khi phối hợp. Cần thận trọng khi phối hợp.

Warfarin và các chất chống đông khác: Sinh khả dụng của pravastatin ở trạng thái ổn định không thay đổi sau khi sử dụng warfarin.

Thuốc kháng vitamin K: Khi bắt đầu sử dụng hoặc tăng liều pravastatin ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc kháng vitamin có thể dẫn tới tăng INR. Cần theo dõi INR hợp lý.

Thuốc chuyển hóa qua cytochrom P450: Pravastatin không được chuyển hóa qua cytochrom P450. Do vậy, các chất chuyển hóa qua cytochrom P450 hoặc chất ức chế không làm thay đổi đáng kể nồng độ pravastatin.

Các thuốc khác: Aspirin, thuốc kháng acid, cimetidin, gemfibrozil, acid nicotinic hoặc probucol không gây ra sự khác biệt về sinh khả dụng.

Colestyramin/colestipol: Phối hợp đồng thời làm giảm sinh khả dụng của pravastatin 40 - 50%. Không có sự giảm đáng kể sinh khả dụng hoặc tác dụng lâm sàng khi sử dụng pravastatin trước 1 giờ hoặc sau 4 giờ sử dụng colestyramin hoặc trước 1 giờ sử dụng colestipol.

Quá liều và xử trí

Ít kinh nghiệm về quá liều pravastatin. Không có điều trị đặc hiệu khi xảy ra quá liều pravastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ khác theo yêu cầu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

PRAZIQUANTEL

Tên chung quốc tế: Praziquantel.

Mã ATC: P02BA01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 150 mg, 500 mg, 600 mg.

Được lực học

Praziquantel là một thuốc trị giun sán phổ rộng, dẫn xuất từ pyrazinoisoquinolin.

Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc đối với sán lá và sán dây chưa được biết đầy đủ. Một trong những cơ chế chính của thuốc là làm tăng tính thấm của màng tế bào, gây cạn kiệt calci nội bào, gây co cơ và làm mất khả năng vận động của giun sán.

Đối với sán lá, thuốc gây chết trực tiếp *in vivo*. Thuốc làm sán lá chết hoặc đang chết rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở tĩnh mạch mạc treo ruột hoặc vùng chậu (đám rối tĩnh mạch bàng quang) để vào gan và bị giữ lại đó và ở đó xảy ra phản ứng mô của vật chủ (như thực bào). Thuốc đã nhanh chóng gây ra các hốc khu trú trên mặt ngoài của sán, làm tan rã tổ chức ở đó. Các bạch cầu ưa eosin đến bám vào đó, thâm nhập sâu vào bên trong để làm tiêu dẫn các

phần bên trong. *S. mansoni* đặc nhạy cảm với thuốc hơn sán cái, còn *S. haematobium* cái nhạy cảm hơn sán đực.

Đối với sán dây, thuốc không làm chết *in vivo*, nhưng làm sán phải rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở ruột. Sự di chuyển này là do thuốc tác động vào miệng hút của sán. *In vitro*, tác dụng của praziquantel đối với sán dây phụ thuộc vào nồng độ. Ở nồng độ thấp (1 - 10 nanogam/ml), thuốc kích thích sán chuyển động và tác động vào miệng hút. Khi nồng độ tăng lên (10 - 100 nanogam/ml), dây đốt sán co lại và ở nồng độ cao hơn (trên 1 000 nanogam/ml), dây đốt sán co lại tức thời và vĩnh viễn. Thuốc cũng gây các hóc khu trú và gây tan rã ở mặt ngoài (da) sán, khu trú ở vùng cổ (là vùng phát triển) của sán. Các đốt sán ở phần trung tâm và phía sau của dây sán không bị tác động.

Phổ tác dụng

Sán máng *Schistosoma* các loại (*S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. mekongi*), ở tất cả giai đoạn cấp và mạn tính, kể cả nhiễm *Schistosoma* thần kinh;

Clonorchis sinensis, *Opisthorchis viverrini* (sán lá gan ở Đông Nam Á);

Một số loại sán lá khác: *Fasciolopsis buski* (sán lá ruột lớn), *Heterophyes heterophyes* (sán lá ruột), *Paragonimus westermani*, *P. heterotremus* (sán lá phổi). Không có tác dụng đối với *Fasciola hepatica* (sán lá gan lớn ở cừu);

Sán dây gây bệnh ở người: *Diphyllobothrium latum* (sán cá), *Dipylidium caninum* (sán chó, sán mèo), *Taenia saginata* (sán dây bò), *T. solium* (sán dây lợn), *T. Asiatica* (sán dây Châu Á), *Hymenolepis nana* (sán lùn);

Praziquantel có tác dụng đối với các sán nhạy cảm ở các giai đoạn ấu trùng, chưa trưởng thành và trưởng thành. Thuốc đã được dùng để điều trị hiệu quả bệnh ấu trùng sán dây lợn.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu tốt sau khi uống. Khoảng 80% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa; tuy nhiên, do thuốc phải qua chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan, nên chỉ một phần nhỏ thuốc vào được tuần hoàn chung dưới dạng không đổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thông thường. Khoảng 80% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Phân bố: Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 14 - 20% nồng độ thuốc (thuốc tự do + gắn) trong huyết tương. Thuốc phân bố vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết thanh khoảng 0,8 - 1,5 giờ ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường. Nửa đời trong huyết thanh của các chất chuyển hóa của thuốc khoảng 4 - 5 giờ. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, chủ yếu ở gan, thông qua hydroxyl hóa thành các chất chuyển hóa monohydroxyl và polyhydroxyl.

Praziquantel và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Sau khi uống một liều duy nhất, khoảng 70 - 80% liều được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa; dưới 0,1% liều thuốc bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Tuy bài tiết qua nước tiểu có thể chậm ở người có tổn thương thận, không có tích lũy thuốc dưới dạng không chuyển hóa.

Chỉ định

Tất cả các loài sán máng gây bệnh cho người (*S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. mekongi*).

Sán lá gan (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*).

Sán lá phổi (*Paragonimus heterotremus*).

Sán lá ruột (*Fasciolopsis buski*).

Sán dây (*Taenia saginata*, *Taenia asiatica*, *Taenia solium*) và ấu trùng sán dây lợn (*Taenia solium*).

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Nang sán trong mắt.

Sử dụng đồng thời với các chất gây cảm ứng CYP450 mạnh như rifampicin.

Phụ nữ mang thai 3 tháng đầu.

Thận trọng

Không lái xe, điều khiển máy móc trong khi uống thuốc và cả 24 giờ sau khi uống praziquantel vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ. Cũng cần thận trọng với những người bệnh có tiền sử co giật. Thận trọng khi điều trị bệnh ấu trùng sán máng thần kinh, phải cho người bệnh nhập viện trong thời gian điều trị.

Thận trọng đối với người có nhịp tim không đều. Trong khi điều trị bằng praziquantel, phải giám sát nhịp tim.

Thận trọng với người có gan to do sán máng, chuyển hóa praziquantel ở gan có thể bị giảm làm nồng độ thuốc ở dạng không chuyển hóa tăng cao và kéo dài hơn.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người trên 65 tuổi vì người cao tuổi có nhiều khả năng có chức năng thận giảm, nguy cơ nhiễm độc thuốc cao hơn.

Ấu trùng sán lợn thể mắt phải điều trị chống viêm hoặc ngoại khoa trước khi điều trị bằng praziquantel.

Người đang bị bệnh cấp tính hoặc bị các bệnh suy tim, suy gan, suy thận mạn tính.

Kiêng rượu bia và các chất kích thích.

Độ an toàn của thuốc ở trẻ em dưới 4 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng thuốc cho người mang thai do chưa có nghiên cứu đầy đủ, chống chỉ định dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Praziquantel tiết vào sữa mẹ. Không nên cho con bú trong khi dùng thuốc và cả sau khi ngừng thuốc 72 giờ. Trong thời gian này, sữa phải được vắt và bỏ đi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhưng thường nhẹ và nhanh hết.

Thường gặp

Toàn thân: sốt, đau đầu, khó chịu.

Thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ.

Tiêu hóa: đau bụng hoặc co cứng bụng, kém ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy lẫn máu, chán ăn, đau quặn bụng, muốn đi đại tiện, tiêu chảy.

Ít gặp

Da: phát ban, ngứa.

Cơ xương khớp: đau thắt lưng, đau cơ, đau khớp.

Tim mạch: đánh trống ngực, đỏ mồm, rối loạn nhịp tim.

Hiếm gặp

Gan: tăng enzym gan.

Da: mảy đay.

Máu: gia tăng bạch cầu ái toan.

Đối với hầu hết những người bệnh mắc ấu trùng sán ở não dùng praziquantel thường gặp các ADR trên hệ thần kinh gồm: đau đầu, sốt cao, co giật, động kinh, tăng áp lực nội sọ, có thể là do đáp ứng viêm với ký sinh trùng đã và đang chết ở trong hệ TKTW.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm ADR nặng ở những người bệnh mắc ấu trùng sán ở não hoặc ấu trùng sán ở mắt, cần phải tuân thủ nguyên tắc điều trị:

Ưu tiên điều trị co giật, động kinh và chống viêm trước khi sử dụng thuốc diệt ký sinh trùng; tẩy sán trưởng thành trước khi điều trị ấu trùng sán dây lợn; chỉ sử dụng thuốc đặc hiệu trong trường hợp nang sán đang hoạt động; áp dụng điều trị ngoại khoa trong một số trường hợp ấu trùng sán lợn ở não gây não úng thủy, nang sán ký

sinh trong não thất hoặc nang sán ở mắt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Praziquantel thường uống trong bữa ăn. Thuốc không nên nhai vì vị đắng có thể gây buồn nôn hoặc nôn nhưng có thể bẻ làm 2 hoặc 4 phần để dùng từng liều riêng. Để tránh bị nghẹn ở trẻ em dưới 6 tuổi, có thể nghiền nát thuốc hoặc làm tan rã và trộn với thức ăn lỏng (sử dụng viên nén nghiền nát hoặc tan rã trong vòng 1 giờ sau khi trộn).

Liều lượng

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi:

Sán máng: 60 mg/kg/ngày, chia 3 lần, hoặc 40 mg/kg/ngày, chia 2 lần (với khoảng cách dùng thuốc từ 4 - 6 giờ), có thể dùng liều duy nhất 40 - 60 mg/kg/ngày. Dùng trong 1 ngày.

Sán lá gan *Clonorchis sinensis* và *Opisthorchis viverrini*: 75 mg/kg/ngày, chia 3 lần (với khoảng cách dùng thuốc từ 4 - 6 giờ), có thể dùng liều duy nhất 40 - 50 mg/kg/ngày. Dùng trong 1 - 2 ngày.

Sán lá phổi (*Paragonimus heterotremus*): 75 mg/kg/ngày, chia 3 lần, cách nhau 4 - 6 giờ x 2 ngày.

Sán lá ruột (*Fasciolopsis buski*): 25 mg/kg/ngày x 3 lần/ngày hoặc uống 1 liều duy nhất 40 mg/kg sau khi ăn no.

Sán dây (*Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Taenia asiatica*): Liều 15 - 20 mg/kg, liều duy nhất uống sau ăn 1 giờ.

Ấu trùng sán dây lợn: 50 mg/kg/ngày, chia 3 lần, uống sau ăn x 15 ngày (corticoid được khuyến cáo sử dụng đồng thời và trong suốt quá trình điều trị bằng praziquantel).

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Người suy gan: Nhà sản xuất không có khuyến cáo về điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, nồng độ thuốc sẽ tăng ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời rifampicin với praziquantel: Rifampicin là một chất gây cảm ứng mạnh của isoenzym CYP và có thể làm nồng độ thuốc giảm xuống dưới mức điều trị.

Thuốc chuyển hóa do enzym gan, do đó dùng đồng thời với thuốc làm tăng hoạt tính isoenzym CYP (ví dụ carbamazepin, dexamethason, phenytoin, phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ praziquantel trong huyết tương. Ngược lại, dùng đồng thời praziquantel với các thuốc làm giảm hoạt tính của isoenzym CYP (như cimetidin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ praziquantel trong huyết tương.

Cloroquin: Làm giảm nồng độ praziquantel, cơ chế tương tác chưa rõ.

Nước ép bưởi: Làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) của praziquantel. Chưa đánh giá được độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc.

Oxamniquin: Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ, praziquantel và oxamniquin có tác dụng hiệp đồng chống sán máng *S. mansoni*.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông tin về ngộ độc cấp praziquantel. Dùng thuốc nhuận tràng tác dụng nhanh khi uống praziquantel quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2019.

PRAZOSIN

Tên chung quốc tế: Prazosin.

Mã ATC: C02CA01.

Loại thuốc: Chống tăng huyết áp, chẹn alpha, chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 1 mg, 2 mg, 5 mg.

Dược lực học

Prazosin là thuốc hạ huyết áp qua cơ chế chẹn alpha₁-adrenergic ngoại vi. Thuốc gây giãn tiểu động mạch, nhờ tác dụng chẹn thụ thể alpha₁ sau synap, làm giảm sức cản của mạch ngoại vi. Ngược với các thuốc có tác dụng giãn mạch khác, prazosin hiếm khi gây tăng nhịp tim.

Ở người bệnh suy tim sung huyết, các nghiên cứu về huyết động học cho thấy prazosin có tác dụng làm giảm áp lực đổ đầy thất trái, giảm lực cản của động mạch và tăng cung lượng tim. Dùng prazosin trong suy tim không gây tăng nhịp tim do phản xạ và ít gây hạ huyết áp ở các bệnh nhân có huyết áp bình thường.

Khi dùng liều thấp, tác dụng đối kháng thụ thể alpha₁-adrenergic của prazosin ở cơ trơn tuyến tiền liệt và niệu đạo giúp làm giảm áp lực trên đường tiết niệu ở nam giới, do vậy cải thiện các triệu chứng của phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Dược động học

Hấp thu: Tốc độ hấp thu và nồng độ thuốc trong huyết tương của prazosin dao động giữa các cá thể và trong từng cá thể. Sinh khả dụng đường uống dao động, nhưng thông thường khoảng 60% (43 - 82%). Thức ăn trong dạ dày có thể làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm mức hấp thu.

Sau khi uống, C_{max} đạt sau 2 - 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương thường không tương quan với tác dụng điều trị. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống một liều 5 mg đạt khoảng 0,01 - 0,075 microgam/ml. Huyết áp bắt đầu giảm sau khi uống trong vòng 2 giờ, giảm tối đa sau 2 - 4 giờ và tác dụng kéo dài dưới 24 giờ. Với liều cố định phải điều trị 4 - 6 tuần mới đạt hiệu quả đầy đủ.

Phân bố: Prazosin phân bố rộng khắp các mô, cao nhất ở phổi, động mạch vành, động mạch chủ, tim, thấp nhất ở não. Khoảng 97% thuốc trong huyết tương liên kết với protein. Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Prazosin phân bố vào sữa với lượng nhỏ.

Chuyển hóa và thải trừ: Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương sau khi uống là 2 - 4 giờ. Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm chỉ ra prazosin chuyển hóa chủ yếu ở gan, bằng phản ứng khử methyl và liên hợp. Thải trừ chủ yếu ở dạng chuyển hóa và một ít ở dạng không biến đổi (5 - 11%). Bốn sản phẩm chuyển hóa của prazosin có tác dụng hạ huyết áp bằng 10 - 25% tác dụng hạ áp của prazosin. Khoảng 6 - 10% liều được đào thải qua nước tiểu, còn lại thải theo phân qua đường mật.

Chỉ định

- Tăng huyết áp.
- Phì đại tuyến tiền liệt lành tính.
- Suy tim sung huyết.
- Hội chứng Raynaud và bệnh Raynaud.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc thuộc nhóm quinazolin hoặc prazosin.

Thận trọng

Ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt: Không khuyến cáo dùng prazosin cho bệnh nhân có tiền sử ngắt sau đi tiểu.

Prazosin làm giảm sức cản mạch ngoại vi. Do nhiều bệnh nhân mắc tình trạng này là người cao tuổi, theo dõi cẩn thận huyết áp trong thời gian đầu dùng thuốc và trong quá trình điều chỉnh liều. Luôn lưu ý về khả năng thuốc có thể gây ra hạ huyết áp tư thế, hoặc mất ý thức (hiếm gặp). Khuyến cáo cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Trên các bệnh nhân đang dùng thuốc hạ huyết áp khác, prazosin có thể làm tăng tác dụng của thuốc hạ huyết áp, do vậy cần theo dõi chặt chẽ.