

Bệnh nhân suy thận: không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy gan nặng: cần cần nhắc chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Các thuốc nên tránh phối hợp: aldesleukin, BCG, indium 111, capromab pendetid, mifepriston, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp:

Các thuốc làm tăng tác dụng/độc tính của prednison: aprepitant, boceprevir, cyclosporin, các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, denosumab, dẫn chất của estrogen, fluconazol, fosaprepitant, indacaterol, các thuốc chẹn thần kinh cơ, ritonavir, roflumilast, salicylat, telaprevir, trastuzumab.

Các thuốc làm giảm tác dụng của prednison: nhựa gắn acid mật, các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4, echinacea, mitotan, somatropin, tesamorelin.

Prednison làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc: Các thuốc ức chế acetylcholinesterase, amphotericin B, androgen, ceritinib, deferasirox, fingolimod, leflunomid, thuốc lợi tiểu quai, nicorandil, NSAID, kháng sinh quinolon, lợi tiểu thiazid, vắc xin, warfarin.

Prednison làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc: Thuốc điều trị đái tháo đường, calcitriol, corticorelin, hyaluronidase, isoniazid, sipuleucel T, telaprevir, các thuốc điều trị rối loạn chu trình urê.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể làm tăng ADR trên nội tiết, chuyển hóa, điện giải. Điều trị quá liều cấp: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho trường hợp quá liều prednison. Biện pháp chủ yếu là rửa dạ dày hoặc gây nôn ngay lập tức, sau đó điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Điều trị quá liều mạn ở bệnh nhân mắc bệnh nặng phải tiếp tục dùng steroid, có thể giảm liều prednison tạm thời hoặc luân phiên ngày điều trị.

Cập nhật lần cuối: 2019.

PREGABALIN

Tên chung quốc tế: Pregabaline.

Mã ATC: N03AX16.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật, thuốc giảm đau thần kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg.

Viên giải phóng kéo dài: 82,5 mg, 165 mg, 330 mg.

Dung dịch uống: 20 mg/ml.

Dược lực học

Pregabalin là một thuốc chống co giật và giảm đau. Pregabalin có cấu trúc tương tự chất ức chế TKTW GABA, song không gắn trực tiếp với các thụ thể GABA_A, GABA_B, hay thụ thể của benzodiazepin, không làm tăng đáp ứng của GABA_A trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, cũng không làm thay đổi nồng độ GABA trên não chuột, không ảnh hưởng đến thu hồi cũng như thoái giáng GABA. Trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, sử dụng lâu dài pregabalin sẽ làm tăng mật độ các protein vận chuyển và tăng tốc độ vận chuyển GABA. Pregabalin gắn với các mô TKTW với ái lực cao tại vị trí $\alpha_2\text{-}\delta$ (một tiểu đơn vị của kênh calci phụ thuộc điện thế). Mặc dù cơ chế chính xác của pregabalin chưa được biết đầy đủ, song việc gắn với tiểu đơn vị $\alpha_2\text{-}\delta$ có thể liên quan đến tác dụng giảm đau và chống co giật của pregabalin. *In vitro*, pregabalin làm giảm sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh phụ thuộc calci như glutamat, norepinephrin, peptid liên quan đến gen điều hòa calcitonin và chất P, có thể thông qua điều hòa chức năng của kênh calci.

Dược động học

Hấp thu: Pregabalin được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa và nồng độ tối đa đạt được sau khi uống là 1,5 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Thức ăn làm giảm tốc độ chứ không giảm mức độ hấp thu, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về lâm sàng với viên nang thường. Với viên giải phóng kéo dài, AUC giảm 30% khi uống vào lúc đói (trước ăn tối). Nồng độ ổn định đạt được sau khi uống 1 - 2 ngày.

Phân bố: Thể tích phân bố của pregabalin là 0,5 (viên giải phóng kéo dài) - 0,6 lit/kg (viên nang). Pregabalin không gắn với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Thuốc hầu như không bị chuyển hóa.

Thải trừ: Khoảng 98% được đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Nửa đời thải trừ trung bình là 6,3 giờ. Pregabalin được loại bỏ qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Phối hợp cùng các thuốc chống co giật để điều trị động kinh cục bộ ở người lớn.

Rối loạn lo âu lan tỏa.

Đau do bệnh thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, đau thần kinh sau herpes, đau thần kinh do tổn thương tủy.

Chứng đau sợi cơ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Các thuốc chống co giật, kể cả pregabalin thường làm tăng nguy cơ có suy nghĩ/hành vi tự sát. Do đó, người bệnh cần được giám sát chặt chẽ về các biểu hiện trầm cảm, khuynh hướng muốn tự sát, những thay đổi hành vi bất thường trong quá trình điều trị và phải thông báo với bác sĩ ngay khi các dấu hiệu trên xuất hiện.

Phải thận trọng khi dùng pregabalin vì có thể gây phù ngoại biên. Không có kết hợp rõ ràng giữa phù ngoại biên với biến chứng tim mạch (như tăng huyết áp, suy tim sung huyết) và phù không do suy thận hoặc gan. Khi dùng phối hợp pregabalin với thiazolidinedion (thuốc chống đái tháo đường) có nguy cơ tăng trọng lượng cơ thể và phù cao hơn so với khi dùng pregabalin đơn độc.

Pregabalin gây tăng trọng lượng cơ thể liên quan đến liều và thời gian dùng thuốc; tuy nhiên, tăng cân không liên quan đến chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) trước khi điều trị, giới tính, tuổi và cũng không do phù. Tuy trong nghiên cứu ngắn hạn có kiểm soát, tăng cân không kết hợp với biến đổi về huyết áp có ý nghĩa lâm sàng, nhưng tác dụng lâu dài về tim mạch chưa được làm rõ. Ngoài ra, pregabalin không làm mất kiểm soát glucose huyết.

Đối với người bệnh đã có bệnh tim từ trước, phải thận trọng khi dùng thuốc vì có thể làm tăng nguy cơ gây suy tim.

Thuốc có ảnh hưởng đến TKTW bao gồm: buồn ngủ, chóng mặt, có thể làm giảm cả thể chất và tinh thần của người bệnh, do đó cần thận trọng trên những đối tượng lái xe hoặc vận hành máy.

Pregabalin có thể làm tăng CPK và có thể gây tiêu cơ vân cấp (mặc dù hiếm gặp). Người bệnh cần thông báo với bác sĩ khi có đau, yếu cơ, tăng nhạy cảm đau, đặc biệt khi có kèm theo sốt và/hoặc mệt mỏi, khó chịu. Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện của bệnh cơ.

Cần ngừng từ từ và giảm liều pregabalin trong ít nhất 1 tuần trước khi ngừng thuốc để tránh sự tăng tần suất động kinh như đối với các thuốc chống co giật nói chung.

Cần thận trọng với những người bệnh có tiền sử nghiện thuốc. Theo dõi các dấu hiệu lạm dụng thuốc (như tăng dung nạp, xu hướng tăng liều hay hành vi tìm kiếm thuốc). Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ người bệnh dùng pregabalin có biểu hiện sáng khoái là 4% so với 1% ở nhóm chứng. Trong các nghiên

cứu trên quần thể người bệnh, tỷ lệ này lớn hơn, từ 1 - 12%. Khi ngừng thuốc nhanh và đột ngột, thấy các biểu hiện của lệ thuộc thuốc như mất ngủ, nôn, đau đầu, tiêu chảy.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật (chuột cống, thỏ) mang thai cho dùng pregabalin với liều tạo nồng độ pregabalin huyết tương (AUC) gấp 5 hoặc trên 5 lần nồng độ thuốc ở người dùng liều tối đa (khuyến cáo 600 mg/ngày), thấy tăng tỷ lệ dị dạng ở thai và các biểu hiện nhiễm độc về phát triển thai, gồm có: Tử vong, chậm phát triển, tổn thương chức năng hệ thần kinh và sinh sản ở thai.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng khi tiềm năng lợi ích cho mẹ lớn hơn tiềm năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có qua được sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy pregabalin qua được sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất gặp ADR có thể bị ảnh hưởng bởi liều dùng hoặc các liệu pháp phối hợp. Trong các thử nghiệm về động kinh, ADR thường xảy ra nhiều hơn so với điều trị đau. Sau đây là các ADR có trên cả 2 thử nghiệm:

Rất thường gặp

Tim mạch: phù ngoại vi.

TKTW: chóng mặt, ngủ gà, mất điều vận, đau đầu.

Tiêu hóa: tăng cân, khô miệng.

Cơ - xương: run cơ.

Mắt: nhìn mờ, song thị.

Khác: nhiễm khuẩn.

Thường gặp

Nhiễm khuẩn: viêm mũi họng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng cảm giác thèm ăn.

Tâm thần: tâm trạng hưng phấn, lú lẫn, cấu kính, mất phương hướng, mất ngủ, giảm ham muốn.

TKTW: mất điều hòa, phối hợp bất thường, run, rối loạn nhịp tim, chóng mặt, suy giảm trí nhớ, rối loạn chú ý, loạn cảm, giảm mê, an thần, rối loạn thăng bằng, hôn mê.

Mắt: nhìn mờ, song thị.

Tai và mê đạo: chóng mặt.

Dạ dày - ruột: nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, chướng bụng, khô miệng.

Sinh dục - tiết niệu: rối loạn cương dương.

Cơ - xương - khớp: chuột rút cơ, đau khớp, đau lưng, đau chân tay, co rút cổ.

Toàn thân: phù ngoại vi, phù nề, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say, cảm giác bất thường, mệt mỏi.

Khác: tăng cân.

Ít gặp

Máu: giảm bạch cầu.

Miễn dịch: mẫn cảm.

Dinh dưỡng và chuyển hóa: chán ăn, hạ đường huyết.

Tâm thần: ảo giác, cơn hoang loạn, bồn chồn, kích động, phiền muộn, tâm trạng chán nản, tâm trạng kích thích, hưng hăng, thay đổi tâm trạng, thay đổi cá tính, khó tìm từ ngữ, có những giấc mơ bất thường, ham muốn tình dục tăng lên, chóng mặt, chóng mặt, thờ ơ. TKTW: ngất, sưng sờ, rung giật cơ, mất ý thức, tăng động tâm thần, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run có chủ định, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, suy giảm tinh thần, rối loạn ngôn ngữ, giảm khả năng đọc, siêu dị cảm, cảm giác nóng bỏng, mất vị giác, tình trạng khó chịu.

Mắt: mất thị lực ngoại vi, rối loạn thị giác, sưng mắt, khiếm khuyết

trường thị giác, giảm thị lực, đau mắt, mờ mắt do điều tiết, lóa mắt, khô mắt, tăng chảy nước mắt, kích ứng mắt.

Tai và mê cung: giảm thính lực.

Tim mạch: hạ huyết áp, tăng huyết áp, bốc hỏa, đỏ bừng, lạnh ngoại vi.

Hô hấp: khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngáy, khô mũi.

Tiêu hóa: bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm cảm giác tại miệng.

Gan: tăng enzym gan.

Da và mô mềm: ban sần, mào đay, tiết mồ hôi quá mức, ngứa.

Cơ - xương - khớp: sưng khớp, đau cơ, co giật cơ, đau cổ, cứng cơ.

Thận và hệ tiết niệu: vô niệu, tiểu khó.

Sinh dục: rối loạn chức năng sinh dục, chậm xuất tinh, đau bụng kinh, đau vú.

Toàn thân: phù toàn thân, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát nước, ớn lạnh, suy nhược.

Khác: tăng creatin phosphokinase, tăng glucose máu, giảm số lượng tiểu cầu, tăng creatinin huyết, giảm kali huyết, giảm cân.

Hiếm gặp

Miễn dịch: phù mạch, phản ứng dị ứng.

Tâm thần: thoát ức chế.

TKTW: co giật, rối loạn khứu giác, giảm vận động, rối loạn khả năng viết.

Mắt: mất thị lực, viêm giác mạc, dao động, thay đổi nhận thức độ sâu thị giác, giãn đồng tử, lác, sáng thị giác.

Tim mạch: kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh xoang, loạn nhịp xoang.

Hô hấp: phù phổi.

Tiêu hóa: cổ trướng, viêm tụy, sung lưỡi, khó nuốt.

Gan: vàng da.

Da và mô mềm: hội chứng Stevens-Johnson, mô hôi lạnh.

Cơ - xương - khớp: tiêu cơ vân cấp.

Thận và tiết niệu: suy thận, thiếu niệu, bí tiểu.

Sinh dục: vô kinh, tiết dịch vú, to vú, nữ hóa tuyến vú.

Khác: giảm bạch cầu.

Rất hiếm gặp

Gan: suy gan, viêm gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số ADR làm người bệnh phải ngừng thuốc. 4% người bệnh bị chóng mặt hoặc buồn ngủ phải ngừng điều trị. Đa số các trường hợp bị nhìn mờ tự hết khi tiếp tục điều trị, dưới 1% người bệnh phải ngừng điều trị. Nếu rối loạn thị giác kéo dài, cần cho thăm khám mắt. Phải ngừng thuốc khi bị bệnh cơ, hoặc khi thấy nồng độ CPK huyết thanh tăng cao ít nhất gấp 3 lần mức cao của giới hạn bình thường. Phải ngừng thuốc khi có tăng cân, phù ngoại biên ở người đã có bệnh tim từ trước.

Phù mạch tuy hiếm xảy ra nhưng thường xảy ra ngay khi bắt đầu điều trị pregabalin; do đó, trước khi cho người bệnh điều trị bằng pregabalin, cần hỏi kỹ tiền sử mẫn cảm và chuẩn bị phương tiện cấp cứu thích hợp.

Ngoài ra, cần thông báo cho người bệnh và gia đình biết về nguy cơ tự sát khi dùng thuốc chống động kinh. Phải chú ý đến các triệu chứng báo hiệu như lo âu, vật vã, hưng hăng, tấn công, chóng mặt, thao cuồng, mất ngủ và trầm cảm. Gia đình cần theo dõi sát người bệnh.

Khi ngừng thuốc, tránh ngừng đột ngột, giảm dần liều trong khoảng ít nhất một tuần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Viên giải phóng kéo dài: Nên dùng 01 lần/ngày sau bữa ăn tối. Nuốt toàn bộ viên và không được chia nhỏ, nghiền nát hoặc nhai.

Nếu người bệnh quên liều sau bữa ăn tối, nên dùng liều đã quên vào trước khi đi ngủ sau khi ăn nhẹ. Nếu quên dùng liều trước khi đi ngủ, nên dùng liều đã quên sau bữa ăn sáng. Nếu vẫn quên dùng thuốc sau bữa ăn sáng, thì bỏ qua liều đã quên và dùng liều như bình thường vào buổi tối ngày tiếp theo sau bữa ăn tối.

Viên nang: Dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Chia liều dùng thành nhiều lần/ngày.

Khi ngừng sử dụng, giảm dần liều trong tối thiểu 1 tuần.

Dung dịch uống: Dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều lượng

Điều trị hỗ trợ động kinh cục bộ:

Người lớn: Viên nang, dung dịch uống: Liều khởi đầu là 150 mg, chia thành 2 - 3 lần/ngày, sau đó tăng dần liều lên sau mỗi tuần tùy theo đáp ứng, tới 300 mg/ngày, rồi 600 mg/ngày.

Rối loạn lo âu lan tỏa:

Người lớn: Viên nang, dung dịch uống: Liều khởi đầu 150 mg, chia thành 2 - 3 lần/ngày, có thể tăng dần liều sau mỗi tuần với khoảng cách tăng liều 150 mg tới liều tối đa 600 mg/ngày.

Đau sau Herpes:

Người lớn: Viên nang, dung dịch uống: Liều khuyến cáo: 150 - 300 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, có thể tăng tới 300 mg/ngày trong vòng 1 tuần, tùy theo hiệu quả và sự dung nạp. Nếu vẫn không đỡ sau 2 - 4 tuần điều trị với liều 300 mg/ngày, có thể tăng tới liều 600 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Liều vượt quá 300 mg/ngày chỉ dành cho người vẫn đau và dung nạp được liều 300 mg/ngày, vì nguy cơ nhiều ADR do liều cao. Viên giải phóng kéo dài: Khởi đầu 165 mg × 1 lần/ngày và tăng lên 330 mg × 1 lần/ngày trong vòng 1 tuần theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng người bệnh.

Những người bệnh không giảm đau đầy đủ sau 2 - 4 tuần điều trị với liều 330 mg × 1 lần/ngày và có thể dung nạp thuốc, có thể tăng đến tối đa 660 mg × 1 lần/ngày. Do các phản ứng có hại phụ thuộc vào liều lượng và tỷ lệ phải ngừng điều trị do phản ứng có hại cao hơn, chỉ nên dùng liều > 330 mg/ngày cho những người bệnh đang bị đau và đang dung nạp 330 mg/ngày. Liều khuyến cáo tối đa 660 mg × 1 lần/ngày.

Đau dây thần kinh do đái tháo đường:

Người lớn: Viên nang, dung dịch uống: Liều khởi đầu 150 mg/ngày, chia làm 3 lần; liều có thể tăng trong 1 tuần tới liều tối đa khuyến cáo 300 mg/ngày chia làm 3 lần. Tăng thêm liều không tăng thêm lợi ích, nhưng thêm nhiều ADR. Viên giải phóng kéo dài: Khởi đầu 165 mg × 1 lần/ngày và tăng lên 330 mg × 1 lần/ngày trong vòng 1 tuần dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng người bệnh. Liều khuyến cáo tối đa là 330 mg × 1 lần/ngày.

Đau sợi cơ:

Người lớn: Viên nang, dung dịch uống: Liều khởi đầu 150 mg/ngày, tăng lên sau 1 tuần tùy theo đáp ứng tới 300 mg/ngày rồi 450 mg/ngày nếu thấy cần thiết.

Đối với người bệnh suy thận: Cần chỉnh liều theo Cl_{cr} , cụ thể như sau: Viên nang, dung dịch uống:

Viên giải phóng kéo dài:

Cl_{cr} (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày (mg/ngày)				Tần suất đưa liều
	165	330	495	660	
≥ 60	165	330	495	660	1 lần/ngày
30 - 60	82,5	165	247,5	330	1 lần/ngày
< 30	Không khuyến cáo sử dụng viên giải phóng kéo dài, sử dụng viên nang				
Lọc máu					

Chuyển từ viên nang/dung dịch uống sang viên giải phóng kéo dài:

Viên nang/dung dịch uống Tổng liều hàng ngày (mg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày)	Viên giải phóng kéo dài Liều (mg/ngày, dùng 1 lần/ngày)
75	82,5
150	165
225	247,5
300	330
450	495
600	660

Người bệnh suy gan: Không cần chỉnh liều.

Người già (> 65 tuổi): Có thể cần giảm liều do suy giảm chức năng thận.

Trẻ em: Hiệu quả và tính an toàn của thuốc ở trẻ em < 18 tuổi chưa được thiết lập. Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Pregabalin làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu, thuốc uống chống đái tháo đường nhóm thiazolidinedion, thuốc ức chế TKTW.

Pregabalin có thể ảnh hưởng đến tác dụng của lorazepam. Dữ liệu nghiên cứu hậu thị trường cho thấy, đã có trường hợp suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở người bệnh dùng pregabalin cùng opioid và các thuốc ức chế TKTW. Pregabalin làm nặng thêm tình trạng suy giảm nhận thức và vận động do oxycodon.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kinh nghiệm quá liều pregabalin còn ít. Dùng liều pregabalin cao nhất được báo cáo là 800 mg không thấy hậu quả đáng kể nào về lâm sàng.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu có chỉ định, gây nôn hoặc rửa dạ dày, duy trì đường thở nếu cần. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ. Thẩm phân máu nếu có chỉ định (loại bỏ pregabalin khoảng 50% trong 4 giờ).

Cập nhật lần cuối: 2021.

PRIMAQUIN

Tên chung quốc tế: Primaquine.

Mã ATC: P01BA03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 13,2 mg primaquin phosphat (7,5 mg primaquin base); 26,3 mg primaquin phosphat (15 mg primaquin base).

Dược lực học

Primaquin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp thuộc nhóm 8-aminoquinolin. Primaquin diệt các thể ngoài hồng cầu của *Plasmodium vivax* và *P. ovale*, đặc biệt thể ngủ trong gan

Cl_{cr} (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày		Tần suất đưa liều
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Tiêu tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	Chia 2 - 3 lần ngày
30 - 60	75	300	Chia 2 - 3 lần ngày
15 - 30	25 - 50	150	1 - 2 lần ngày
< 15	25	75	1 lần/ngày
Bổ sung liều sau lọc máu			
	25	100	1 lần/ngày