

Nang progesteron uống mỗi ngày một lần lúc đi ngủ (để có thể giảm nhẹ một số ADR của thuốc như hoa mắt chóng mặt, rối loạn thị giác). Dạng gel progesteron dùng trong âm đạo không được dùng đồng thời với các chế phẩm dùng trong âm đạo khác. Nếu cần thiết phải điều trị cùng với các thuốc khác cũng dùng đường âm đạo, phải dùng các thuốc này cách nhau 6 giờ.

Không nên dùng đồng thời viên đặt âm đạo progesteron với các chế phẩm dùng trong âm đạo khác, vì có thể làm thay đổi sự giải phóng và hấp thu progesteron từ viên đặt âm đạo.

Liều lượng (ở người lớn)

Vô kinh: Tiêm bắp 5 - 10 mg/ngày, trong 6 - 8 ngày liên tiếp. Khi hoạt động của buồng trứng đủ làm tăng sinh nội mạc tử cung, chảy máu kinh nguyệt thường sẽ xảy ra sau 48 - 72 giờ ngừng thuốc. Chỉ sau một đợt điều trị, một số phụ nữ đã có chu kỳ kinh nguyệt tự phát bình thường.

Vô kinh thứ phát:

Viên nang uống: Uống mỗi ngày một lần 400 mg vào buổi tối trong 10 ngày.

Gel dùng trong âm đạo: Mỗi lần dùng 45 mg progesteron (gel 4%) đưa vào trong âm đạo, cách một ngày dùng một lần, tổng cộng 6 liều. Những phụ nữ không đáp ứng với gel 4% có thể dùng gel 8%, mỗi lần 90 mg progesteron, đưa vào trong âm đạo, cách một ngày dùng một lần, tổng cộng 6 liều.

Chảy máu tử cung bất thường do mất cân bằng hormon: Tiêm bắp 5 - 10 mg/ngày, trong 6 ngày. Nếu phối hợp với estrogen thì sau 2 tuần dùng estrogen mới bắt đầu dùng progesteron. Trong khi điều trị với progesteron, nếu kinh nguyệt xảy ra thì ngừng thuốc.

Dự phòng tăng sản niêm mạc tử cung ở phụ nữ sau mãn kinh đang dùng liệu pháp thay thế hormon có estrogen: Uống mỗi ngày một lần 200 mg vào buổi tối trong 12 ngày liên tiếp của chu kỳ 28 ngày (ví dụ uống từ ngày 17 đến ngày 28).

Trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron:

Gel dùng trong âm đạo: Mỗi lần dùng 90 mg progesteron (gel 8%) đưa vào trong âm đạo, mỗi ngày một lần. Nếu có thai, có thể tiếp tục điều trị tới 10 - 12 tuần. Hoặc mỗi lần 100 mg (dạng viên đặt âm đạo), ngày 2 - 3 lần, bắt đầu lúc lấy noãn và tiếp tục tới 10 tuần.

Trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ bị suy buồng trứng hoàn toàn hoặc một phần, mỗi lần dùng 90 mg progesteron (gel 8%), ngày 2 lần. Nếu có thai, có thể tiếp tục điều trị tới 12 tuần.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan: Chống chỉ định dùng thuốc trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời: Dabigatran etexilat, rivaroxaban, silodosin, toptecan.

Tăng tác dụng/độc tính: Ketoconazol ức chế mạnh CYP3A4, giảm chuyển hóa và tăng tác dụng của progesteron.

Các progesteron có thể ức chế chuyển hóa của cyclosporin dẫn đến tăng nồng độ của cyclosporin trong huyết tương và có nguy cơ nhiễm độc cyclosporin.

Các progesteron ảnh hưởng đến tác dụng của bromocriptin.

Giảm tác dụng: Các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (carbamazepin, griseofulvin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin) có thể làm tăng độ thanh thải của progesteron và giảm tác dụng của progesteron.

Phối hợp progestin với estrogen có thể gây sai lệch kết quả các test đánh giá chức năng tuyến giáp, chức năng gan, đông máu, chức năng nội tiết và test metyrapon. Sự phối hợp này cũng làm giảm bài tiết pregnanediol.

Cập nhật lần cuối: 2018.

PROGUANIL

Tên chung quốc tế: Proguanil.

Mã ATC: P01BB01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg (Proguanil hydroclorid).

Viên nén kết hợp 100 mg proguanil hydroclorid và 250 mg atovaquon.

Dược lực học

Proguanil là một dẫn chất biguanid có hoạt tính chống sốt rét thấp, thuốc chỉ tác dụng khi bị chuyển hóa trong cơ thể thành cycloguanil. Cycloguanil ức chế enzym dihydrofolat-reductase của ký sinh trùng sốt rét vì vậy làm giảm tổng hợp acid folic là một yếu tố cần thiết cho sự tổng hợp acid nucleic và protein của ký sinh trùng. Cycloguanil có tác dụng chống lại thể tiền hồng cầu và hoạt tính diệt thể phân liệt trong máu chậm khi sử dụng một mình, nên thích hợp cho phòng bệnh. Thuốc cũng có một số tác dụng diệt bào tử làm các giao tử bào không lây nhiễm đối với muỗi truyền bệnh nên chặn được bệnh sốt rét lan truyền.

Giá trị của proguanil bị hạn chế do kháng thuốc phát triển nhanh.

Proguanil được dùng theo đường uống dưới dạng muối hydroclorid để phòng và điều trị sốt rét cùng với cloroquin hoặc atovaquon. Nếu dùng proguanil hoặc cycloguanil đơn độc thì tác dụng diệt thể phân liệt trên các thể hồng cầu quá chậm, nên thường phối hợp với atovaquon để điều trị sốt rét không biến chứng do *P. falciparum*.

Kháng chéo một phần cũng xảy ra với các thuốc kháng folat khác, đặc biệt là với pyrimethamin.

Dược động học

Thuốc được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa, nhưng còn chưa biết rõ sinh khả dụng tuyệt đối. Sau khi uống một lần 200 mg proguanil hydroclorid, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 150 - 200 nanogam/ml sau 2 - 4 giờ. Nồng độ tương đương của các chất chuyển hóa có hoạt tính cycloguanil là 24% và chất 4 - clorophenylbiguanil không có hoạt tính (CPB) là 6% so với chất mẹ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của cycloguanil đạt tối đa 50 nanogam/ml sau khoảng 6 giờ uống proguanil.

Nồng độ proguanil trong huyết tương bằng khoảng 20% nồng độ trong máu toàn phần vì proguanil tập trung nhiều hơn vào hồng cầu, còn nồng độ cycloguanil là chất chuyển hóa có hoạt tính thì giống nhau ở cả hai môi trường. Nồng độ proguanil và các chất chuyển hóa trong huyết tương và trong máu toàn phần giảm song song với nhau, với nửa đời thải trừ ở pha cuối khoảng 16 giờ. Proguanil liên kết với protein huyết tương khoảng 75%.

Proguanil được chuyển hóa ở gan thành cycloguanil nhờ isoenzym của cytochrom P450. Khả năng chuyển hóa này thay đổi rất lớn tùy theo cá thể. Số người chuyển hóa proguanil chậm ở các chủng tộc người da trắng (khoảng 3%) thấp hơn so với số người chuyển hóa chậm ở châu Á (20%) và ở châu Phi (ở Kenya 35%). Ở những người chuyển hóa chậm, sự khác biệt chuyển hóa này có thể có ý nghĩa lâm sàng. Dự phòng sốt rét bằng proguanil có thể không hiệu lực ở những người này vì họ không đạt được nồng độ điều trị đầy đủ của cycloguanil, ngay cả khi dùng nhiều liều. Tuy vậy cho tới nay chưa có nghiên cứu đầy đủ nào khẳng định vấn đề này.

Nửa đời thải trừ của proguanil và cycloguanil khoảng 20 giờ. Khoảng 40 - 60% proguanil đào thải qua nước tiểu, trong đó 60% là dạng không biến đổi và 30% là dạng chuyển hóa cycloguanil, phần còn lại thải trừ qua phân. Thể tích phân bố 15,4 - 49,3 lít/kg. Dược động học của thuốc ở trẻ em vẫn còn chưa biết rõ.

Chỉ định

Phối hợp với cloroquin hoặc atovaquon để dự phòng sốt rét.

Phối hợp với atovaquon để điều trị sốt rét do *P. falciparum* không có biến chứng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với proguanil.

Thận trọng

Khi dùng proguanil cho người suy thận. Ở những người bệnh này, cần giảm liều proguanil.

Không sử dụng một mình proguanil trong vùng đã có ký sinh trùng kháng thuốc.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc chống sốt rét.

Thời kỳ mang thai

Chưa thấy proguanil gây quái thai ở người, mặc dù thuốc đã dùng rất rộng rãi trong nhiều năm. Các thuốc chống sốt rét, kể cả proguanil, thường được dùng cả khi có thai, vì nguy cơ do bệnh lớn hơn nhiều so với nguy cơ cho thai do dùng thuốc.

Proguanil có thể dùng cho phụ nữ mang thai, nhưng nên dùng thêm folat vì proguanil là một chất kháng folic có chiều hướng làm giảm acid folic và gây thiếu máu trong thời kỳ mang thai.

Không dùng kết hợp proguanil và atovaquon để dự phòng sốt rét cho người mang thai vì chưa có đủ dữ liệu về sự an toàn của atovaquon.

Thời kỳ cho con bú

Cả proguanil lẫn cycloguanil đều tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương tự trong huyết tương, nhưng không đủ bảo vệ cho trẻ bú mẹ. Vì vậy vẫn cần dùng thuốc phòng bệnh cho trẻ bú. Do proguanil có thể dùng phòng sốt rét cho trẻ em ở mọi lứa tuổi, nên việc dùng thuốc cho phụ nữ mang thai là an toàn và không có nguy cơ cho trẻ bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Proguanil dung nạp tốt khi dùng liều quy định và sẽ không gây tác dụng có hại nếu chức năng thận bình thường.

Thường gặp và rất thường gặp

Tiêu hóa: khó chịu nhẹ ở vùng thượng vị, viêm niêm mạc.

Hiếm gặp

Tiêu hóa: viêm miệng.

Da: các phản ứng da.

Máu: độc tính với máu ở người bệnh bị tổn thương thận nặng.

Bộ phận khác: rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Không dùng đơn độc proguanil để điều trị sốt rét.

Uống thuốc với nước sau bữa ăn, vào một thời gian nhất định trong ngày. Với trẻ nhỏ có thể tán nhỏ viên thuốc và cho uống với sữa, hoặc nước đường, mật ong...

Ở vùng nghi ngờ hoặc chắc chắn *Plasmodium* đã kháng thuốc, cần có lời khuyên của thầy thuốc về cách dùng thuốc phòng cho thích hợp. Lợi ích phòng sốt rét cho những người đã được miễn dịch một phần còn đang tranh luận. Tuy nhiên, cần dùng thuốc phòng nếu có nguy cơ mắc bệnh.

Liều lượng

Phòng bệnh: Bắt đầu uống ít nhất 24 giờ trước khi đến vùng có dịch. Trong thời gian ở đó phải dùng thuốc hàng ngày và khi đã rời khỏi vùng có sốt rét lưu hành, phải uống thuốc thêm ít nhất 4 tuần nữa (uống thêm 1 tuần nếu dùng kết hợp với atovaquon).

Người lớn, uống 200 mg/ngày sau bữa ăn kết hợp với cloroquin hoặc không. Hoặc uống proguanil hydroclorid 100 mg kết hợp với atovaquon 250 mg/lần/ngày.

Trẻ em, có nhiều phác đồ khác nhau nhưng Tổ chức Y tế thế giới

khuyến cáo liều proguanil kết hợp với cloroquin như sau:

Dưới 1 tuổi: Uống 25 mg/ngày; 1 - 4 tuổi: Uống 50 mg/ngày; 5 - 8 tuổi: Uống 100 mg/ngày; 9 - 14 tuổi: Uống 150 mg/ngày; trên 14 tuổi: Uống 200 mg/ngày.

Điều trị (kết hợp atovaquon):

Người lớn, điều trị sốt rét do *P. falciparum* không có biến chứng, uống một liều đơn proguanil hydroclorid 400 mg cùng 1 g atovaquon mỗi ngày, trong 3 ngày liên tiếp.

Trẻ em, dựa trên liều người lớn, được tính như sau:

Cân nặng 5 - 8 kg: Uống 1/8 liều người lớn.

Cân nặng 9 - 10 kg: 3/16 liều người lớn.

Cân nặng 11 - 20 kg: 1/4 liều người lớn.

Cân nặng 21 - 30 kg: 1/2 liều người lớn.

Cân nặng 31 - 40 kg: 3/4 liều người lớn.

Cân nặng từ 40 kg trở lên: Dùng liều người lớn.

Liều dùng cho người bệnh suy thận:

Liều dùng tùy theo độ thanh thải creatinin: Trên 60 ml/phút: 200 mg/ngày một lần; 20 - 59 ml/phút: 100 mg/ngày một lần; 10 - 19 ml/phút: 50 mg/2 ngày một lần; dưới 10 ml/phút: 50 mg/tuần một lần.

Người cao tuổi: Chưa có khuyến cáo về liều, sử dụng thuốc theo từng trường hợp và phải theo dõi người bệnh.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với aurothioglucose gây rối loạn tạo máu.

Proguanil tăng cường tác dụng chống đông máu của warfarin và dicumarol. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc chống đông cho người bệnh vừa ngừng thuốc có chứa proguanil.

Cloroquin có thể làm tăng nguy cơ loét miệng khi dùng cùng với proguanil.

Dùng đồng thời với efavirenz gây giảm nồng độ đỉnh trong máu của cycloguanil, một sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của proguanil.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều có thể xảy ra khó chịu ở thượng vị, nôn và kích ứng thận, dẫn đến đái ra máu.

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng là chủ yếu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

PROMETHAZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Promethazine hydrochloride.

Mã ATC: D04AA10, R06AD02.

Loại thuốc: Kháng histamin (thụ thể H₁).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng muối hydroclorid:

Viên nén, viên bao phim: 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg.

Dung dịch uống, cồn thuốc (elixir), sirô: 6,25 mg/5 ml, 5 mg/5 ml.

Dung dịch tiêm: 25 mg/ml, 50 mg/ml.

Viên đặt trực tràng: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg.

Ngoài ra promethazin hydroclorid còn có các chế phẩm phối hợp đường uống với phenylephrin, pseudoephedrin, dextromethorphan, pholcopin, codein, paracetamol.

Dược lực học

Cơ chế tác dụng: Promethazin là một kháng histamin H₁ dẫn chất phenothiazin. Promethazin tranh chấp với histamin ở các vị trí của thụ thể H₁ trên các tế bào tác động, nhưng không ngăn cản giải phóng histamin, do đó thuốc chỉ ngăn chặn những phản ứng do histamin tạo ra.

Promethazin và phần lớn các thuốc kháng histamin đi qua hàng rào máu - não, gây tác dụng an thần do ức chế histamin N-methyltransferase và chặn các thụ thể histamin trung ương.