

**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 H<sub>1</sub>).

**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 H<sub>1</sub> dẫn chất phenothiazin. Promethazin tranh chấp với histamin ở các vị trí của thụ thể H<sub>1</sub> 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.

Thuốc có tác dụng kích thích hoặc ức chế hệ TKTW, trong đó tác dụng ức chế TKTW biểu hiện là an thần phổ biến hơn khi dùng thuốc ở liều điều trị.

Promethazin cũng có tác dụng chống nôn, kháng cholinergic, chống say tàu xe và gây tê tại chỗ. Promethazin có tính kháng cholinergic do ngăn chặn đáp ứng với acetylcholin thông qua thụ thể muscarinic. Tác dụng chống nôn, chống say tàu xe và chống chóng mặt của promethazin là do tác dụng kháng cholinergic trung ương trên tiền đình, trên trung tâm nôn tích hợp và trên vùng phát động nhận cảm hóa chất của não giữa. Ngoài ra, promethazin còn có tác dụng chống ho nhẹ, có thể do tính chất kháng cholinergic và ức chế TKTW.

Ở liều điều trị, promethazin không có tác dụng đáng kể trên hệ tim mạch, nhưng khi tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây hạ huyết áp tạm thời; huyết áp thường duy trì hoặc hơi tăng khi tiêm chậm.

#### **Dược động học**

**Hấp thu:** Promethazin được hấp thu tốt qua đường uống, đặt trực tràng hoặc tiêm bắp. Promethazin hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường uống, nhưng sinh khả dụng đường uống bị giảm do thuốc được chuyển hóa nhiều qua gan lần đầu. Sinh khả dụng đường uống đạt khoảng 21,7% sinh khả dụng đường tiêm bắp. Sau khi đặt trực tràng, promethazin cũng được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn nhưng cũng bị chuyển hóa qua gan lần đầu. Sinh khả dụng đường đặt trực tràng tương tự đường uống và đạt khoảng 21,7 - 23,3% sinh khả dụng đường tiêm bắp.

Chưa rõ ở nồng độ nào trong huyết tương thì promethazin có tác dụng kháng histamin. Tác dụng này xuất hiện trong vòng 20 phút sau khi uống, đặt trực tràng hoặc tiêm bắp, trong 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Thời gian tác dụng kháng histamin thường duy trì trong 4 - 6 giờ, phụ thuộc vào liều dùng và đường dùng, có thể kéo dài tới 12 giờ.

**Phân bố:** Promethazin được phân bố rộng rãi tới các mô của cơ thể, nồng độ thuốc ở não thấp hơn ở các cơ quan khác, nhưng cao hơn nồng độ trong huyết tương. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương từ 76 - 93% tùy theo phương pháp sắc ký xác định. Thể tích phân bố của promethazin là 970 lít. Promethazin qua được nhau thai, nhưng không rõ có phân bố được vào sữa mẹ không.

**Chuyển hóa:** Promethazin được chuyển hóa mạnh ở gan cho sản phẩm chủ yếu là promethazin sulphoxid và N-desmethyl promethazin.

**Thải trừ:** Promethazin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và phân, phần lớn ở dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Nửa đời thải trừ của thuốc qua đường tiêm bắp là 9,8 giờ, qua đường tiêm tĩnh mạch là 12,2 giờ.

#### **Chỉ định**

Promethazin được chỉ định để điều trị ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên các tình trạng và bệnh sau:

Điều trị triệu chứng các tình trạng dị ứng bao gồm viêm kết mạc dị ứng, bệnh da dị ứng không có biến chứng, phù mạch, phản ứng dị ứng ở máu hoặc huyết tương.

Phối hợp điều trị sốc phản vệ sau khi các triệu chứng cấp đã được kiểm soát.

Viêm mũi dị ứng, viêm mũi vận mạch.

Hỗ trợ gây mê và giảm đau trong phẫu thuật.

An thần, bao gồm an thần trong phẫu thuật và sản khoa.

Chống nôn, bao gồm chống nôn trước và sau phẫu thuật.

Phòng và điều trị say tàu xe.

#### **Chống chỉ định**

Quá mẫn với promethazin và các phenothiazin khác.

Bệnh nhân đang trạng thái hôn mê hoặc thần kinh trung ương

đang bị ức chế do bất kỳ nguyên nhân nào.

Điều trị các triệu chứng đường hô hấp dưới, bao gồm hen phế quản. Trẻ em dưới 2 tuổi do nguy cơ suy hô hấp nghiêm trọng, gây ngừng thở có thể dẫn đến tử vong.

Tiêm dưới da và tiêm động mạch do nguy cơ gây tổn thương mô.

#### **Thận trọng**

Do tính chất kháng cholinergic nên các thuốc kháng histamin cần dùng thận trọng trên bệnh nhân có tiền sử tăng nhãn áp góc đóng, bí tiểu tiện, phì đại tuyến tiền liệt, tắc môn vị - tá tràng, tắc nghẽn cổ bàng quang. Cần thận trọng khi sử dụng promethazin trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, suy giảm chức năng gan. Promethazin có thể làm đặc dịch tiết đường hô hấp và làm giảm khả năng long đờm, do đó, cần sử dụng thận trọng trên bệnh nhân hen, viêm phế quản, giãn phế quản.

Sử dụng promethazin thận trọng trên bệnh nhân bị ức chế tủy xương. Đã ghi nhận trường hợp giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt khi dùng promethazin cùng các thuốc khác gây độc cho tủy xương. Promethazin có thể gây ức chế hô hấp và tử vong. Tránh sử dụng promethazin trên bệnh nhân có tiền sử suy giảm chức năng hô hấp (như COPD, ngừng thở khi ngủ).

Promethazin có thể làm giảm ngưỡng gây co giật nên phải sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có tiền sử co giật, hoặc đang sử dụng các thuốc như giảm đau gây nghiện, thuốc gây tê.

Cần thận trọng khi sử dụng promethazin trên trẻ em vì dễ quá liều, hoặc ngay cả với liều điều trị cũng có thể gây ức chế hô hấp và/hoặc ngừng thở dẫn đến tử vong. Sử dụng promethazin trên trẻ em ở liều thấp nhất có thể, tránh sử dụng cùng với các thuốc gây ức chế hô hấp khác.

Tránh dùng cho trẻ em và trẻ vị thành niên có các dấu hiệu và biểu hiện của hội chứng Reye, vì có thể gây ra các triệu chứng ngoại tháp dễ nhầm lẫn với dấu hiệu TKTW của hội chứng này, gây khó khăn cho chẩn đoán.

Dùng liều lớn các kháng histamin, bao gồm promethazin trên trẻ em có thể gây ảo giác, co giật và tử vong. Đối với trẻ mắc bệnh nặng nguy kịch kèm mất nước, dùng promethazin sẽ tăng nguy cơ rối loạn trương lực cơ.

Do tác dụng ức chế TKTW, promethazin có thể làm giảm tỉnh táo và giảm khả năng thực hiện các hoạt động tiềm ẩn nguy hiểm như lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân đang dùng thuốc không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc, tránh tiếp xúc lâu với ánh nắng. Tình trạng này nghiêm trọng hơn nếu dùng kèm các thuốc ức chế TKTW như rượu, thuốc an thần gây ngủ (như barbiturat), thuốc chống trầm cảm, thuốc gây mê, thuốc giảm đau opioid.

Do promethazin có thể đảo ngược tác dụng vận mạch của epinephrin, do đó không nên sử dụng epinephrin để điều trị hạ huyết áp liên quan đến quá liều promethazin. Thận trọng khi sử dụng promethazin cùng với các thuốc kháng cholinergic khác. Dùng cùng lúc dẫn chất phenothiazin, bao gồm promethazin và các thuốc ức chế MAO có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp.

Hội chứng thần kinh ác tính, bao gồm phức hợp các triệu chứng đe dọa tính mạng, đã ghi nhận có liên quan đến sử dụng promethazin đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống loạn thần. Các biểu hiện lâm sàng của hội chứng này là tăng oxy máu, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần, mất cân bằng thần kinh thực vật (mạch và huyết áp không ổn định, nhịp tim nhanh, đồ mồ hôi, rối loạn nhịp tim). Nếu nghi ngờ hội chứng này, cần ngừng ngay promethazin và các thuốc chống loạn thần nếu có, kết hợp điều trị triệu chứng và giám sát lâm sàng. Trên bệnh nhân có tiền sử gặp hội chứng này với phenothiazin, việc sử dụng promethazin phải được xem xét cẩn thận.

1370 Promethazin hydroclorid

Promethazin hydroclorid dạng thuốc tiêm có chứa natri metabisulfid. Sulfid có thể gây phản ứng dị ứng, bao gồm các triệu chứng phản vệ, các cơn hen đe dọa tính mạng hoặc nhẹ hơn ở người bệnh nhạy cảm. Mẫn cảm với sulfid thường gặp ở người bị bệnh hen hơn là người không bị hen.

Khi tiêm tĩnh mạch promethazin phải tiêm chậm và hết sức cẩn thận để tránh thuốc thoát ra ngoài mạch hoặc sơ ý tiêm vào động mạch gây kích ứng nặng. Nếu trong khi tiêm bệnh nhân thấy đau tại vị trí tiêm thì phải dừng tiêm ngay lập tức để kiểm tra.

Một số xét nghiệm cận lâm sàng có thể bị thay đổi trên bệnh nhân sử dụng promethazin. Test thử thai dựa trên phản ứng miễn dịch giữa HCG và kháng thể HCG có thể cho kết quả âm tính giả hoặc dương tính giả. Test dung nạp glucose có thể bị ảnh hưởng, do đường huyết có thể tăng trên bệnh nhân dùng promethazin.

Promethazin có thể che dấu các dấu hiệu cảnh báo về độc tính trên tai do các thuốc gây độc cho tai, ví dụ: salicylat. Thuốc có thể trì hoãn việc chẩn đoán sớm tắc ruột hoặc tăng áp lực nội sọ do tác dụng chống nôn.

Bệnh nhân không nên sử dụng promethazin đường uống trên 7 ngày mà không có lời khuyên của nhân viên y tế.

**Thời kỳ mang thai**

Nghiên cứu trên động vật không phát hiện nguy cơ gây quái thai của promethazin, nhưng dùng liều cao trên chuột cống có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong của thai. Trên người, chưa có đủ các nghiên cứu có kiểm soát về sử dụng promethazin trên phụ nữ mang thai. Mặc dù có báo cáo về biến cố bất lợi ở thai nhi khi mẹ sử dụng promethazin, nhưng chưa kết luận được mối liên quan giữa biến cố và thuốc. Việc sử dụng promethazin trong thời kỳ mang thai dường như có nguy cơ thấp gây độc tính lên thai, tuy nhiên, việc sử dụng promethazin trong thời kỳ này cần cân nhắc lợi ích điều trị và nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Không nên dùng promethazin trong 2 tuần trước sinh do nguy cơ gây hại cho trẻ sơ sinh, như gây trạng thái kích thích, ức chế kết tập tiểu cầu. Sử dụng promethazin trong lúc chuyển dạ không ảnh hưởng đến quá trình chuyển dạ và không làm tăng nguy cơ gây hại cho trẻ sơ sinh.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa xác định được promethazin có phân bố vào sữa mẹ hay không do thuốc được chuyển hóa rất nhanh trong cơ thể. Tuy nhiên do trọng lượng phân tử promethazin nhỏ nên có thể được phân bố vào sữa mẹ. Chưa rõ ảnh hưởng của promethazin lên trẻ bú mẹ nên cần thận trọng khi dùng cho người đang cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

ADR của promethazin có thể khác nhau về tần suất và mức độ trầm trọng tùy theo từng người bệnh. ADR phổ biến nhất của promethazin liên quan đến cơ chế tác dụng, như an thần, lú lẫn, mất định hướng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, promethazin có thể gây phản ứng ngược lại như kích thích, bồn chồn hoặc co giật. TKTW: ngủ gà (nổi bật nhất), an thần, lơ mơ, nhìn mờ, chóng mặt, lú lẫn, mất phương hướng, phản ứng ngoại tháp (như cơn xoay mắt, vẹo cổ, thè lưỡi), mất kiểm soát động tác, lú lẫn, mệt mỏi, ù tai, mất phối hợp, nhìn đôi, mất ngủ, run, cơn động kinh, kích thích, hysteria, ảo giác.

Tim mạch: tăng hoặc giảm huyết áp, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm, ngất.

Da: viêm da, nhạy cảm ánh sáng, mày đay.

Vị trí tiêm: đau, bóng rât, tê liệt, viêm tắc tĩnh mạch, co thắt mạch, hoại tử, hoại thư, có thể xảy ra do thoát mạch, hoặc sơ ý tiêm vào động mạch hoặc thuốc thấm nhiễm vào dây thần kinh.

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

Tiêu hóa: khô miệng, nôn, buồn nôn, vàng da.

Hô hấp: hen, nghẹt mũi, ức chế hô hấp và ngừng thở (có thể tử vong).

Khác: sốc phản vệ, phù mạch, hội chứng thần kinh ác tính (có thể tử vong).

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

ADR phổ biến nhất của promethazin là tác dụng an thần, gây ngủ, lú lẫn hoặc mất phương hướng. Để giảm bớt các triệu chứng này, cần dùng promethazin liều thấp nhất có hiệu quả và dùng ngăn ngừa.

Các phản ứng ngoại tháp nghiêm trọng có thể điều trị bằng các thuốc chống Parkinson.

Hạ huyết áp nghiêm trọng do promethazin có thể đáp ứng với các thuốc vận mạch norepinephrin hoặc phenylephrin, không nên dùng epinephrin vì promethazin có thể làm đảo ngược tác dụng vận mạch của epinephrin.

Buồn ngủ, ngủ gà: Cần cần dặn bệnh nhân ngoại trú tránh các hoạt động như lái xe, điều khiển máy móc cho tới khi hết buồn ngủ hoặc chóng mặt do thuốc. Tránh dùng đồng thời rượu hoặc các thuốc ức chế hệ TKTW khác.

Để giảm phản ứng da nhạy cảm với ánh sáng: Tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời mạnh trong quá trình dùng thuốc.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Promethazin hydroclorid có thể uống, đặt trực tràng, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu. Uống promethazin trong bữa ăn hoặc với sữa để giảm khó chịu đường tiêu hóa. Không được tiêm dưới da hoặc tiêm vào động mạch. Đã xảy ra những biểu hiện kích ứng, có tổn thương hoại tử sau khi tiêm dưới da.

Đường tiêm bắp nên được ưu tiên sử dụng so với đường tiêm tĩnh mạch. Khi tiêm bắp, phải tiêm bắp sâu do đưa thuốc dưới da có nguy cơ gây tổn thương mô. Khi tiêm tĩnh mạch, tốc độ tiêm không nên quá 25 mg/phút và nồng độ dung dịch tiêm không quá 25 mg/ml.

**Liều lượng**

*Các tình trạng dị ứng*, bao gồm viêm kết mạc dị ứng, bệnh da dị ứng, phù mạch, phản ứng dị ứng trên máu hoặc huyết tương, phối hợp điều trị sốc phản vệ:

Người lớn: Uống hoặc đặt trực tràng 25 mg trước khi đi ngủ hoặc 6,25 - 12,5 mg, 3 lần/ngày, liều duy trì cần được hiệu chỉnh đến mức liều nhỏ nhất có hiệu quả. Khi đường uống không thích hợp, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 25 mg; liều này có thể nhắc lại trong vòng 2 giờ nếu cần, liều duy trì cần được hiệu chỉnh đến liều nhỏ nhất có hiệu quả. Nên chuyển sang dạng uống sớm nhất khi có thể.

Trẻ em ≥ 2 tuổi: Uống hoặc đặt trực tràng 25 mg trước khi đi ngủ hoặc 6,25 - 12,5 mg, 3 lần/ngày. Liều duy trì cần được hiệu chỉnh đến liều nhỏ nhất có hiệu quả.

*Viêm mũi dị ứng, viêm mũi vận mạch:*

Người lớn và trẻ em ≥ 2 tuổi: Uống hoặc đặt trực tràng 25 mg trước khi đi ngủ hoặc 6,25 - 12,5 mg, 3 lần/ngày, liều duy trì cần được hiệu chỉnh đến liều nhỏ nhất có hiệu quả.

*Hỗ trợ gây mê và giảm đau trong phẫu thuật:*

Người lớn: Uống, đặt trực tràng, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 25 - 50 mg, thường kết hợp với các thuốc an thần và giảm đau khác (giảm liều các thuốc này).

Trẻ em ≥ 2 tuổi: Uống hoặc đặt trực tràng 12,5 - 25 mg. Có thể tiêm tĩnh mạch liều 1,1 mg/kg kết hợp với các thuốc an thần và giảm đau khác (giảm liều các thuốc này). Chú ý liều không vượt quá một nửa liều người lớn.

*An thần:* bao gồm an thần trước và sau phẫu thuật hoặc trong sản khoa.

Người lớn: Uống, đặt trực tràng, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch

25 - 50 mg vào buổi tối, trước phẫu thuật, sau phẫu thuật hoặc trong khi đẻ.

Trẻ em  $\geq 2$  tuổi: Uống hoặc đặt trực tràng 12,5 - 25 mg vào buổi tối, trước phẫu thuật, sau phẫu thuật hoặc trong sản khoa. Có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch liều 1,1 mg/kg kết hợp với các thuốc an thần hoặc giảm đau khác (giảm liều các thuốc này) và một thuốc giống atropin. Chú ý liều không vượt quá một nửa liều người lớn.

**Chống nôn:** bao gồm chống nôn trước và sau phẫu thuật:

Chỉ dùng khi biết rõ nguyên nhân.

Người lớn: Uống hoặc đặt trực tràng 25 mg, liều tiếp theo 12,5 - 25 mg sau mỗi 4 - 6 giờ nếu cần. Có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch liều 12,5 - 25 mg, lặp lại sau mỗi 4 giờ. Trường hợp phẫu thuật, cần lưu ý giảm liều các thuốc an thần và giảm đau opioid dùng phối hợp.

Trẻ em  $\geq 2$  tuổi: Uống hoặc đặt trực tràng 12,5 - 25 mg, lặp lại mỗi 4 - 6 giờ nếu cần.

Liều dự phòng nôn trước hoặc sau phẫu thuật ở người lớn và trẻ em: Uống hoặc đặt trực tràng 25 mg trước và sau phẫu thuật, lặp lại sau mỗi 4 - 6 giờ nếu cần.

**Phòng và điều trị say tàu xe:**

Người lớn: Uống hoặc đặt trực tràng 25 mg, 2 lần/ngày. Liều đầu tiên dùng 30 - 60 phút trước khi khởi hành, liều tiếp theo có thể dùng sau 8 - 12 giờ nếu cần.

Trẻ em  $\geq 2$  tuổi: Uống hoặc đặt trực tràng 12,5 - 25 mg 1 giờ trước khi khởi hành, nếu cần dùng liều tiếp theo sau 8 - 12 giờ.

**Người suy thận:** Không có bằng chứng về tích lũy promethazin trong trường hợp suy thận, do đó không cần hiệu chỉnh liều.

**Người cao tuổi:** Liều khởi đầu đường tiêm tĩnh mạch nên giảm còn 6,25 - 12,5 mg do tác dụng an thần và gây lú lẫn.

#### Tương tác thuốc

**Thuốc ức chế TKTW:** Promethazin hiệp đồng hoặc tăng cường tác dụng an thần của các chất ức chế TKTW khác như thuốc an thần (các barbiturat), các thuốc giảm đau opioid, thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm, các thuốc kháng histamin và rượu. Không uống rượu trong thời gian dùng promethazin. Khi dùng đồng thời với promethazin, liều của các barbiturat phải giảm ít nhất 50%, liều của các opioid phải giảm 25 - 50% và phải được cá thể hóa trên bệnh nhân.

**Epinephrin:** Tác dụng kích thích alpha-adrenergic của epinephrin có thể bị đảo ngược nếu dùng đồng thời với các dẫn chất phenothiazin. Nếu bệnh nhân sử dụng promethazin mà cần dùng thuốc vận mạch (để điều trị hạ huyết áp do quá liều promethazin), không nên sử dụng epinephrin, nên sử dụng norepinephrin hoặc phenylephrin.

**Các chất IMAO:** Dùng đồng thời với các thuốc kháng histamin làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng ngoại tháp.

**Các chất kháng cholinergic:** Dùng đồng thời với promethazin sẽ gây tăng tác dụng kháng cholinergic.

**Tương tác với các xét nghiệm chẩn đoán:** Xét nghiệm chẩn đoán thai trên cơ sở phản ứng miễn dịch giữa HCG và kháng HCG có thể cho kết quả âm tính hoặc dương tính giả. Thử nghiệm dung nạp glucose: Tăng glucose huyết có thể xảy ra ở người bệnh dùng promethazin.

#### Tương kỵ

Dung dịch promethazin hydroclorid tương kỵ với các chất kiềm, tạo kết tủa promethazin base không tan. Đã ghi nhận thuốc tương kỵ với aminophylin, các barbiturat, muối benzylpenicilin, carbenicilin natri, cloramphenicol, natri succinat, clorothiazid natri, cefmetazol natri, cefoperazol natri, cefotetan dinatri, dimenhydrinat, doxorubicin hydroclorid (dạng liposom), furosemid, heparin natri, hydrocortison natri succinat, methicilin natri, morphin sulfat,

nalbuphin hydroclorid và một vài chất cản quang và các dung dịch nuôi dưỡng dạng tiêm truyền.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Ở người lớn, triệu chứng quá liều promethazin xảy ra từ ức chế hệ TKTW và hệ tim mạch nhẹ đến hạ huyết áp nghiêm trọng, ức chế hô hấp, co giật, ngủ sâu, mất ý thức, tử vong đột ngột. Có thể thấy tăng phản xạ, tăng trương lực cơ, mất điều hòa, chứng múa vờn. Khô miệng, giãn đồng tử, đồ bồng, các triệu chứng ở đường tiêu hóa cũng có thể gặp. Ở trẻ em, phản ứng nghịch thường như tăng phản xạ, cử động bất thường, ác mộng, ức chế hô hấp có thể xảy ra.

**Xử trí:** Điều trị quá liều promethazin tương tự trường hợp quá liều các phenothiazin khác, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Duy trì hỗ trợ thông khí cho bệnh nhân nếu cần. Trường hợp uống quá liều promethazin, rửa dạ dày và cho uống than hoạt nhiều lần. Rửa dạ dày có thể hiệu quả ngay cả sau khi đã uống thuốc được vài giờ, vì nhu động đường tiêu hóa giảm đáng kể sau khi uống quá liều phenothiazin. Biện pháp gây nôn ít có hiệu quả, do sau khi uống phenothiazin thường dẫn đến giảm trương lực cơ đầu và cổ khiến bệnh nhân dễ hít phải chất nôn và bị ngạt.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho ngộ độc phenothiazin, tuy nhiên, có thể dùng thuốc chống Parkinson, diphenhydramin hoặc barbiturat để xử trí phản ứng ngoại tháp do quá liều phenothiazin. Cần giám sát các chức năng tim mạch, bao gồm điện tâm đồ để phát hiện loạn nhịp. Điều trị loạn nhịp bằng cách điều chỉnh thăng bằng acid - base và điện giải (nếu có bất thường) dùng lidocain, phenytoin, isoproterenol, tạo nhịp thất và khử rung tim. Tránh dùng các thuốc chống loạn nhịp có thể gây kéo dài khoảng QT (như disopyramid, procainamid, quinin).

Trường hợp có hạ huyết áp, cần bù dịch và dùng thuốc vận mạch norepinephrin hoặc phenylephrin, không dùng epinephrin hay dopamin.

Trường hợp an thần quá mức, nên tránh dùng các thuốc kích thích TKTW có thể gây co giật. Nếu co giật xảy ra, có thể xử trí bằng benzodiazepin (như diazepam), không nên dùng barbiturat do thuốc làm tăng nguy cơ ức chế hô hấp do phenothiazin.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## PROPAFENON

**Tên chung quốc tế:** Propafenone.

**Mã ATC:** C01BC03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ic.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 150 mg, 225 mg và 300 mg (dạng propafenon hydroclorid).

Nang giải phóng kéo dài: 225 mg, 325 mg, 425 mg (dạng propafenon hydroclorid).

#### Dược lực học

Propafenon là thuốc chống loạn nhịp nhóm Ic có tác dụng gây tê và tác dụng trực tiếp ổn định màng tế bào cơ tim. Nghiên cứu trên động vật cho thấy cơ chế tác dụng của propafenon là gắn trực tiếp vào kênh natri nhanh ở cả trạng thái hoạt động và không hoạt động. Tác dụng điện sinh lý của propafenon trên tim thể hiện qua sự giảm tốc độ khử cực nhanh (pha 0) của điện thế hoạt động dẫn tới làm tăng ngưỡng kích thích tâm trương và kéo dài giai đoạn trơ. Propafenon làm giảm tính tự động tự phát và giảm tính kích thích của tim. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh hoạt tính ức chế beta adrenergic yếu của propafenon, bằng khoảng 1/40 lần hoạt tính của