

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



propranolol. Ngoài ra, ở nồng độ rất cao trong ống nghiệm, propafenon có thể ức chế kênh calci, nhưng hoạt tính này có thể không có ý nghĩa trong tác dụng chống loạn nhịp của propafenon trên lâm sàng.

Nghiên cứu điện sinh lý học trên người bệnh được chẩn đoán nhịp nhanh thất cho thấy propafenon làm kéo dài dẫn truyền A-V, A-H và H-V. Propafenon ít hoặc không có tác dụng trên chức năng nút xoang. Trên điện tim cho thấy propafenon làm kéo dài khoảng PR và QRS.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Propafenon hydroclorid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua hệ tiêu hóa khi dùng đường uống. Sinh khả dụng tuyệt đối thay đổi khoảng 5 - 50% tùy thuộc vào đặc tính chuyển hóa liên quan đến di truyền của người bệnh. Đối với người bệnh thuộc kiểu hình chuyển hóa nhanh (90% dân cư châu Âu), propafenon được chuyển hóa nhanh ở gan lần đầu tạo ra 2 chất chủ yếu có hoạt tính là 5-hydroxypropafenon (5-OHP) và N-depropylpropafenon (NDPP). Ở những người bệnh này, sinh khả dụng tuyệt đối phụ thuộc vào liều và dạng bào chế, tăng khi uống thuốc cùng với thức ăn. Đối với người chuyển hóa chậm, ít hoặc không xảy ra chuyển hóa qua gan lần đầu, do đó sinh khả dụng không phụ thuộc liều, không phụ thuộc vào thức ăn. Ở những người bệnh này, rất ít 5-OHP được tạo thành do vậy chỉ có propafenon là chất có hoạt tính.

Khi uống thuốc dạng viên nén nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 - 3,5 giờ ở hầu hết các người bệnh. Đối với dạng viên nang giải phóng kéo dài, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi dùng thuốc 3 - 8 giờ.

**Phân bố:** Propafenon hòa tan nhanh trong lipid và nhanh chóng được phân bố tới phổi, gan và tim. Thể tích phân bố của propafenon khoảng 3 lít/kg. Mức độ gắn của thuốc với protein phụ thuộc vào nồng độ, 96% propafenon gắn với protein huyết tương ở nồng độ 0,5 - 2 microgam/ml. Hầu hết propafenon trong huyết tương gắn với alpha<sub>1</sub>-acid glycoprotein và ít gắn vào albumin hơn. Propafenon và 5-OHP có thể đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa.

**Chuyển hóa:** Có hai loại chuyển hóa propafenon. Thuốc được chuyển hóa nhanh với nửa đời thải trừ là 2 - 10 giờ ở trên 90% bệnh nhân. Ở những người bệnh này, 5-OHP được tạo ra thông qua CYP2D6 và NDPP thông qua CYP3A4 và CYP2A1. Propafenon được chuyển hóa chậm với nửa đời thải trừ khoảng 10 - 32 giờ trên khoảng 10% người bệnh.

**Thải trừ:** Các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu ở phân bằng đại tiện qua mật. Khoảng dưới 1% liều propafenon được bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu hoặc phân. Thuốc không được đào thải qua quá trình lọc máu nhân tạo.

**Đối tượng đặc biệt**

**Người cao tuổi:** chuyển hóa và thải trừ propafenon ở những người cao tuổi có chức năng thận bình thường rất khác nhau và không khác biệt đáng kể so với những người trẻ khỏe mạnh. Chuyển hóa và thải trừ 5-hydroxypropafenon là tương tự, nhưng propafenon glucuronid đã tăng gấp đôi.

**Người suy thận:** Thải trừ propafenon ít bị ảnh hưởng, điều này được xác nhận bởi các báo cáo trường hợp và nghiên cứu động học duy nhất ở bệnh nhân lọc máu mạn tính. Tuy nhiên, sự tích lũy các chất chuyển hóa glucuronid đã được quan sát. Propafenon nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận.

**Người suy gan:** Tăng sinh khả dụng đường uống và nửa đời thải trừ của propafenon ở bệnh nhân suy gan. Cần phải theo dõi và điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân mắc bệnh gan.

**Chỉ định**

Điều trị và dự phòng cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, bao gồm cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ kịch phát và nhịp nhanh kịch phát do

cơ chế vòng vào lại có sự tham gia của nút nhĩ - thất hoặc đường dẫn truyền phụ. Chỉ sử dụng khi các rối loạn nhịp này không đáp ứng hoặc có chống chỉ định với điều trị tiêu chuẩn.

Điều trị loạn nhịp thất đe dọa sự sống như cơn nhịp nhanh thất dai dẳng.

**Chống chỉ định**

Suy tim không kiểm soát được với phân suất tống máu thất trái nhỏ hơn 35%.

Sốc tim, ngoại trừ sốc gây ra do rối loạn nhịp.

Nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.

Tim nhịp chậm mức độ nặng.

Hội chứng Brugada.

Rối loạn điện giải nặng.

Bệnh phổi tắc nghẽn nặng.

Tụt huyết áp.

Nhược cơ.

Rối loạn chức năng xoang nhĩ.

Rối loạn dẫn truyền nhĩ, bloc nhĩ thất từ độ 2 trở lên, rối loạn dẫn truyền trong thất.

Có tiền sử dị ứng với propafenon.

**Thận trọng**

Propafenon có thể gây ra loạn nhịp tim mới hoặc làm trầm trọng thêm loạn nhịp đã có. Những ảnh hưởng tới loạn nhịp có thể bao gồm đột tử và loạn nhịp thất đe dọa tính mạng như rung thất, nhịp nhanh thất, vô tâm thu và xoắn đỉnh. Propafenon cũng có thể làm trầm trọng thêm ngoại tâm thu thất hoặc loạn nhịp trên thất và có thể kéo dài khoảng QT. Do đó, cần thiết phải đánh giá điện tâm đồ trước và trong khi điều trị với propafenon để xác định xem liệu đáp ứng với propafenon có hỗ trợ điều trị tiếp tục hay không.

Tác dụng làm giảm lực co bóp cơ tim yếu của propafenon có thể cần được lưu ý ở những bệnh nhân dễ bị suy tim.

Tương tự như các thuốc chống loạn nhịp tim khác, propafenon đã được chứng minh là làm thay đổi ngưỡng tạo nhịp và ngưỡng nhận cảm của máy tạo nhịp và máy khử rung tim cấy ghép. Trong và sau khi điều trị với propafenon, cần phải theo dõi và lập trình lại các thiết bị này cho phù hợp.

Có khả năng chuyển rung nhĩ kịch phát thành cuồng động nhĩ đi kèm với bloc dẫn truyền 2:1 hoặc dẫn truyền 1:1.

Do tác dụng chẹn beta, nên cần thận trọng trong điều trị trên bệnh nhân mắc bệnh đường thở tắc nghẽn, ví dụ như hen.

Cũng như một số thuốc chống loạn nhịp nhóm Ic khác, bệnh nhân mắc bệnh tim cấu trúc đáng kể có thể dễ bị tác dụng phụ nghiêm trọng. Do đó propafenon chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Hội chứng Brugada có thể bộc lộ hoặc có những thay đổi trên điện tâm đồ (ECG) giống Brugada sau khi sử dụng propafenon ở những người trước đây không có triệu chứng của hội chứng này. Thực hiện ECG sau khi bắt đầu điều trị với propafenon, ngừng thuốc nếu có những thay đổi trên ECG gợi ý đến hội chứng Brugada.

Propafenon có thể làm nặng thêm bệnh nhược cơ và nên tránh dùng cho những bệnh nhân mắc bệnh này.

Rối loạn điện giải nên được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị.

Thận trọng khi sử dụng propafenon trên bệnh nhân suy gan, suy thận.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên phụ nữ mang thai. Tuy vậy, chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ đối với thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Sử dụng thận trọng vì thuốc có bài tiết vào sữa.



**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

ADR thường gặp nhất của propafenon là trên hệ tiêu hóa, tim mạch, TKTW và thường liên quan tới liều dùng. Người bệnh chuyển hóa chậm và người bệnh cao tuổi có thể tăng nguy cơ xảy ra ADR vì nồng độ propafenon trong máu cao hơn. Các ADR thường giảm theo thời gian và có thể thay đổi khi giảm liều hoặc thay đổi khoảng cách dùng thuốc. Trong thử nghiệm lâm sàng, có khoảng 20% người bệnh phải dừng thuốc vì ADR.

*Rất thường gặp*

Thần kinh: chóng mặt.

Tim mạch: rối loạn dẫn truyền tim, đánh trống ngực.

*Thường gặp*

Tâm thần: lo âu, rối loạn giấc ngủ.

Thần kinh: đau đầu, rối loạn vị giác.

Mắt: nhìn mờ.

Tim mạch: nhịp chậm, nhịp nhanh, cuồng động nhĩ.

Hô hấp: khó thở.

Tiêu hóa: đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, khô miệng.

Gan: bất thường chức năng gan.

Toàn thân: mệt mỏi, đau ngực (đau thắt ngực), chóng mặt, nhức đầu, chán ăn.

*Ít gặp*

Máu: giảm tiểu cầu.

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

Tâm thần: ác mộng.

Thần kinh: ngứa, mất điều hòa, dị cảm.

Tai và mê đạo: chóng mặt.

Tim mạch: nhịp nhanh thất, loạn nhịp, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: trướng bụng, đầy hơi.

Da: mày đay, ngứa, phát ban, ban đỏ.

Sinh dục - sinh sản: rối loạn cương dương.

*Chưa xác định được tần suất*

Máu: mắt bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt.

Miễn dịch: quá mẫn.

Tâm thần: trạng thái lú lẫn.

Thần kinh: co giật, triệu chứng ngoại tháp, bồn chồn.

Tim mạch: rung thất, suy tim, nhịp tim giảm, tụt huyết áp tư thế.

Tiêu hóa: nôn khan, rối loạn tiêu hóa.

Gan: tổn thương tế bào gan, ứ mật, viêm gan, vàng da.

Cơ xương và mô liên kết: hội chứng giống lupus.

Sinh dục - sinh sản: giảm số lượng tinh trùng (hồi phục khi ngừng thuốc).

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Đối với mỗi người bệnh điều trị bằng propafenon cần phải đánh giá về điện tâm đồ và về lâm sàng trước và trong khi điều trị để xác định xem đáp ứng của người bệnh với propafenon như thế nào để tiếp tục điều trị.

Phải điều trị người bệnh có suy tim sung huyết cho tới bù hoàn toàn trước khi dùng propafenon, vì propafenon có cả tác dụng chẹn beta và tác dụng giảm lực cơ tim (có liên quan với liều). Nếu suy tim sung huyết xấu đi, phải ngừng propafenon (trừ khi suy tim sung huyết là do loạn nhịp tim), khi được chỉ định, sẽ bắt đầu lại với liều thấp hơn và chỉ sau khi đã thực hiện được sự bù trừ đầy đủ. Khi phát hiện block nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, phải giảm liều hoặc ngừng propafenon.

Kinh nghiệm đối với người bệnh có hội chứng rối loạn nút xoang còn rất hạn chế và không nên điều trị những người bệnh này với propafenon.

Khi thấy có sốt và/hoặc giảm bạch cầu không rõ nguyên nhân, đặc biệt trong 3 tháng đầu điều trị, cần xem xét khả năng có mắt bạch cầu hạt và/hoặc giảm bạch cầu hạt. Cần chỉ dẫn cho người bệnh

phải nhanh chóng báo cáo về mọi dấu hiệu nhiễm khuẩn như sốt, viêm họng hoặc rét run.

Phải dùng propafenon thận trọng cho người bệnh suy chức năng gan. Rối loạn chức năng gan nặng làm tăng sinh khả dụng của propafenon tới khoảng 70% so với mức 3 - 40% ở người bệnh có chức năng gan bình thường. Do đó, liều propafenon dùng cho người bệnh suy gan sẽ là khoảng 20 - 30% liều dùng cho người bệnh có chức năng gan bình thường. Cần theo dõi cẩn thận những tác dụng dược lý quá mức.

Một tỷ lệ đáng kể những chất chuyển hóa của propafenon (18,5 - 38% liều sử dụng/48 giờ) được bài tiết trong nước tiểu. Cần dùng thận trọng propafenon cho những người bệnh suy thận. Theo dõi cẩn thận những người bệnh này về dấu hiệu quá liều.

**Liều lượng và cách dùng**

*Cách dùng:* Nuốt toàn bộ viên thuốc, không nghiền hoặc nhai. Có thể uống thuốc cùng bữa ăn.

*Liều lượng:*

Điều trị với propafenon nên được thực hiện tại bệnh viện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn nhịp tim. Phải dò liều propafenon cho từng bệnh nhân trên cơ sở theo dõi đáp ứng và sự dung nạp thuốc phụ thuộc vào kiểu chuyển hóa nhanh hay chậm của người bệnh. Liều duy trì của từng bệnh nhân nên được xác định theo sự giám sát tim mạch bao gồm theo dõi ECG và kiểm soát huyết áp. Nếu khoảng thời gian QRS kéo dài hơn 20%, nên giảm hoặc ngừng liều cho đến khi ECG trở về giới hạn bình thường.

Nên bắt đầu điều trị với liều propafenon uống viên nén bao phim 150 mg, cứ 8 giờ một lần (450 mg/ngày). Có thể tăng liều ở những khoảng cách thời gian tối thiểu 3 - 4 ngày, tới 225 mg, cứ 8 giờ một lần (675 mg/ngày) và nếu cần thiết, tới 300 mg, cứ 8 giờ một lần (900 mg/ngày). Chưa xác định được hiệu lực và an toàn của những mức liều vượt quá 900 mg/ngày. Người bệnh cân nặng dưới 70 kg cần phải giảm liều.

Trong dự phòng cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất có thể dùng dạng viên nang giải phóng kéo dài với liều khởi đầu là 225 mg mỗi 12 giờ. Có thể tăng liều trong khoảng thời gian tối thiểu là 5 ngày đến 325 mg mỗi 12 giờ, và tới 425 mg mỗi 12 giờ nếu cần.

Ở những người bệnh phức hợp QRS giãn rộng hoặc block nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, phải xem xét việc giảm liều lượng.

Cũng như với những thuốc chống loạn nhịp khác, ở người cao tuổi hoặc ở người bệnh có thương tổn cơ tim rõ rệt từ trước, phải tăng liều propafenon từng bước chậm hơn trong thời kỳ đầu điều trị.

Với người bệnh suy gan: Cần điều chỉnh giảm liều. Liều propafenon dùng cho người bệnh suy gan sẽ là khoảng 20 - 30% của liều dùng cho người bệnh có chức năng gan bình thường.

Trong suy thận, nên dùng liều propafenon khởi đầu thấp hơn.

**Tương tác thuốc**

*Thuốc ảnh hưởng hoặc được chuyển hóa bởi hệ enzym của microsom gan:*

Chuyển hóa của propafenon thông qua trung gian hệ cytochrom P450 (CYP), bao gồm CYP2D6 (con đường chuyển hóa chủ yếu), CYP1A2 và CYP3A4. Người bệnh nên được theo dõi và nên được giảm liều propafenon khi dùng cùng với các chất ức chế CYP2D6 (ví dụ desipramin, paroxetin, quinidin, ritonavir, sertraline), CYP1A2 (ví dụ amiodaron) hoặc CYP3A4 (ví dụ erythromycin, ketoconazol, ritonavir, saquinavir). Những thuốc này có thể làm tăng nồng độ propafenon trong máu. Tránh sử dụng đồng thời propafenon với cả chất ức chế CYP2D6 và chất ức chế CYP3A4. Ngoài ra, propafenon ức chế CYP2D6, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc này đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP2D6 (ví dụ desipramin, haloperidol, imipramin, metoprolol, propranolol,



venlafaxin) vì có thể làm tăng nồng độ của những thuốc này, nên giảm liều khi sử dụng đồng thời với propafenon.

**Quinidin:** Những liều nhỏ quinidin ức chế hoàn toàn quá trình chuyển hóa hydroxyl - hóa, làm cho tất cả người bệnh trở thành người chuyển hóa chậm. Sử dụng đồng thời quinidin (50 mg, 3 lần mỗi ngày) với 150 mg propafenon dạng bào chế giải phóng kéo dài 3 lần mỗi ngày làm giảm độ thanh thải của propafenon xuống 60% ở những người chuyển hóa rất chậm. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng hơn gấp đôi đối với propafenon và giảm 50% đối với propranolol 5-OH. Một liều 100 mg quinidin tăng gấp ba lần nồng độ propafenon ở trạng thái ổn định. Tránh sử dụng đồng thời propafenon và quinidin.

**Lidocain:** Không có thay đổi đáng kể nào về dược động học của propafenon hoặc lidocain sau khi sử dụng đồng thời ở bệnh nhân. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời propafenon và lidocain đã được báo cáo là làm tăng nguy cơ tác dụng phụ của hệ thần kinh trung ương của lidocain.

**Digoxin:** Sử dụng đồng thời propafenon và digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của bệnh nhân (AUC) lên 60% đến 270% và giảm độ thanh thải của digoxin xuống 31% đến 67%. Theo dõi nồng độ digoxin trong huyết tương của bệnh nhân dùng propafenon và điều chỉnh liều digoxin khi cần thiết.

**Thuốc đối kháng beta:** Dùng đồng thời propafenon và propranolol làm tăng đáng kể nồng độ propranolol huyết tương và nửa đời thải trừ mà không làm thay đổi nồng độ propafenon trong huyết tương. Đã nhận thấy ảnh hưởng tương tự đối với metoprolol. Mặc dù thuốc chẹn beta có phạm vi điều trị rộng, nên giảm liều các thuốc này khi dùng đồng thời với propafenon.

**Warfarin:** Khi dùng propafenon đồng thời với warfarin, nồng độ warfarin trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng 39% với sự tăng tương ứng về thời gian prothrombin khoảng 25%. Do đó cần định kỳ theo dõi thời gian prothrombin và điều chỉnh liều lượng warfarin nếu cần.

**Cimetidin:** Sử dụng đồng thời propafenon và cimetidin làm tăng nồng độ propafenon trong huyết tương ở trạng thái ổn định 20% mà không thấy có thay đổi về thông số điện tâm đồ vượt quá những thông số khi dùng propafenon một mình.

**Fluoxetin paroxetin:** Làm tăng nồng độ propafenon.

**Ritonavir:** Không sử dụng đồng thời với propafenon vì có thể gây tăng nồng độ propafenon trong máu và dẫn tới ADR nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng.

**Thuốc kéo dài khoảng QT:** Không sử dụng propafenon với thuốc kéo dài khoảng QT như phenothiazin, cisaprid, bepridil, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

**Theophylin:** Propafenon có thể làm tăng nồng độ theophylin vì vậy cần theo dõi sát người bệnh và định lượng nồng độ theophylin khi phối hợp hai thuốc này.

**Rifampin:** Làm tăng chuyển hóa của propafenon dẫn tới giảm nồng độ và giảm tác dụng chống loạn nhịp của propafenon.

**Phenobarbital:** Làm giảm nồng độ của propafenon do làm tăng đào thải.

**Orlistat:** Sự hấp thu của propafenon có thể bị giảm bởi orlistat.

**Thuốc khác:** Có ít kinh nghiệm về sự phối hợp của propafenon với những thuốc đối kháng calci và thuốc lợi tiểu, trong đó không thấy có biểu hiện về những ADR có ý nghĩa lâm sàng.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Những triệu chứng quá liều thường nặng nhất trong vòng 3 giờ sau khi uống, có thể gồm hạ huyết áp, ngủ gà, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền trong nhĩ và thất, hiếm gặp co giật và loạn nhịp thất mức độ cao.

**Xử trí:** Khử rung cũng như việc tiêm truyền dopamin và isoproterenol có hiệu quả kiểm soát nhịp và huyết áp. Làm giảm co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam. Có thể cần áp dụng những biện pháp cấp cứu và hồi sức tích cực như hỗ trợ hô hấp bằng máy và xoa bóp tim bên ngoài.

Do tỷ lệ thuốc liên kết với protein cao (> 95%) và thể tích phân bố lớn, thẩm phân máu là không hiệu quả.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**PROPARACAIN HYDROCLORID  
(Proxymetacain hydroclorid)**

**Tên chung quốc tế:** Proxymetacaine hydrochloride, Proparacaine hydrochloride.

**Mã ATC:** S01HA04.

**Loại thuốc:** Thuốc gây tê tại chỗ, thuốc nhãn khoa.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5%.

**Dược lực học**

Tương tự các thuốc gây tê tại chỗ khác, proparacain có tác dụng gây tê theo cơ chế giảm tính thấm trên màng tế bào thần kinh với ion Na<sup>+</sup>, do vậy ức chế có hồi phục việc khởi phát và dẫn truyền xung động thần kinh. Sau khi nhỏ mắt dung dịch proparacain 0,5% tác dụng gây tê xuất hiện trong vòng 20 giây, thời gian gây tê kéo dài 10 - 20 phút.

**Dược động học**

Thuốc dễ bị hấp thu vào hệ thống tuần hoàn chung. Tương tự các thuốc gây tê tại chỗ có bản chất ester, thuốc bị thủy phân bởi esterase trong huyết tương. Thuốc cũng bị chuyển hóa tại gan.

**Chỉ định**

Gây tê tại mắt để đo nhãn áp, soi góc tiền phòng, loại bỏ chi khâu, dị vật khỏi kết, giác mạc, phẫu thuật ngắn liên quan đến giác mạc và kết mạc.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với proparacain.

Trẻ sinh non có hệ enzym chuyển hóa các thuốc gây tê tại chỗ loại ester chưa hoàn thiện.

**Thận trọng**

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có bệnh lý dị ứng, bệnh tim mạch hoặc cường giáp do thuốc có thể làm tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn.

Không sử dụng thuốc trong thời gian dài. Sử dụng thường xuyên và kéo dài các chế phẩm thuốc tê nhỏ mắt có thể dẫn đến làm chậm liền vết thương, làm mềm và lằng cặn trên giác mạc, đục giác mạc đi kèm giảm thị lực.

Bảo vệ mắt khỏi sự cọ xát, hóa chất kích ứng và dị vật trong suốt quá trình gây tê. Tránh chạm vào mắt đến khi thuốc tê hết tác dụng. Để giảm lượng thuốc hấp thu toàn thân, cần dùng ngón tay ấn trên túi lệ trong 1 phút sau khi nhỏ thuốc.

Thận trọng khi nhỏ thuốc trên các mắt bị viêm do tình trạng sung huyết có thể làm tăng tỷ lệ thuốc hấp thu toàn thân qua kết mạc.

**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 trên phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

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