

và chẩn đoán bằng propofol 0,5% hoặc 1%: Tiêm tĩnh mạch chậm.  
 Trẻ em 1 tháng đến 16 tuổi: Liều khởi đầu 1 - 2 mg/kg, điều chỉnh liều và tốc độ tiêm theo mức độ an thần cần đạt và đáp ứng.  
 Trẻ em từ 17 tuổi và người lớn: Liều khởi đầu 0,5 - 1 mg/kg, dùng trong 1 - 5 phút; điều chỉnh liều và tốc độ tiêm theo mức độ an thần cần đạt và đáp ứng.

*Duy trì tác dụng gây an thần trong các thủ thuật phẫu thuật và chẩn đoán bằng propofol 0,5%:* Truyền tĩnh mạch.

Người lớn: Liều khởi đầu 1,5 - 4,5 mg/kg/giờ, dùng trong 1 - 5 phút; điều chỉnh liều và tốc độ dùng theo mức độ an thần cần đạt và đáp ứng. Có thể dùng tiếp theo liều 10 - 20 mg tiêm tĩnh mạch chậm nếu cần tăng nhanh mức độ an thần. Bệnh nhân trên 55 tuổi suy nhược có thể cần dùng liều khởi đầu và tốc độ truyền thấp hơn.

*Duy trì tác dụng gây an thần trong các thủ thuật phẫu thuật và chẩn đoán bằng propofol 1%:* Truyền tĩnh mạch.

Trẻ em từ 1 tháng đến 16 tuổi: Liều thường dùng 1,5 - 9 mg/kg/giờ. Điều chỉnh liều và tốc độ dùng theo mức độ an thần cần đạt và đáp ứng. Có thể dùng tiếp theo tiêm tĩnh mạch chậm đến 1 mg/kg nếu cần tăng nhanh mức độ an thần.

Trẻ em từ 17 tuổi và người lớn: Liều khởi đầu 1,5 - 4,5 mg/kg/giờ; điều chỉnh liều và tốc độ dùng theo mức độ an thần cần đạt và đáp ứng. Có thể dùng tiếp theo liều 10 - 20 mg tiêm tĩnh mạch chậm nếu cần tăng nhanh mức độ an thần.

Bệnh nhân trên 55 tuổi suy nhược có thể cần dùng liều khởi đầu và tốc độ truyền thấp hơn.

*Duy trì tác dụng gây an thần trong các thủ thuật phẫu thuật và chẩn đoán bằng propofol 2%:* Truyền tĩnh mạch.

Trẻ em từ 3 tuổi đến 16 tuổi: Liều thường dùng 1,5 - 9 mg/kg/giờ. Điều chỉnh liều và tốc độ dùng theo mức độ an thần cần đạt và đáp ứng.

Trẻ em từ 17 tuổi và người lớn: Liều khởi đầu 1,5 - 4,5 mg/kg/giờ; điều chỉnh liều và tốc độ dùng theo mức độ an thần cần đạt và đáp ứng. Có thể dùng tiếp theo liều 10 - 20 mg tiêm tĩnh mạch chậm nếu cần tăng nhanh mức độ an thần dùng propofol 0,5% hoặc 1%. Bệnh nhân trên 55 tuổi suy nhược có thể cần dùng liều khởi đầu và tốc độ truyền thấp hơn.

**Tương tác thuốc**

Propofol đã được dùng cùng với thuốc gây tê tùy sống, gây tê ngoài màng cứng và các thuốc dùng trước khi gây mê, thuốc chẹn thần kinh cơ, thuốc dùng đường hít, thuốc giảm đau và chưa thấy có sự không tương hợp nào về dược lý.

Có thể xảy ra hạ huyết áp rõ rệt khi gây mê propofol ở bệnh nhân điều trị bằng rifampicin.

Ở bệnh nhân đang dùng valproat, có thể cần dùng liều propofol thấp hơn.

**Tương kỵ**

Không trộn lẫn propofol với bất kỳ thuốc nào khác trừ những thuốc đã nêu trong mục liều dùng, cách dùng.

Không dùng thuốc chẹn thần kinh cơ, atracurium và mivacurium tiêm tĩnh mạch đồng thời với propofol.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Quá liều có thể gây ức chế tim mạch, hô hấp.

*Xử trí:* Nếu xảy ra quá liều, phải ngay lập tức ngừng tiêm propofol. Khi bệnh nhân bị ức chế hô hấp, điều trị bằng thông khí nhân tạo với oxy. Khi bệnh nhân bị ức chế tim mạch, phải đặt người bệnh ở tư thế đầu thấp, tăng tốc độ truyền dịch tĩnh mạch, dùng thuốc nâng huyết áp.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

**PROPRANOLOL**

**Tên chung quốc tế:** Propranolol.

**Mã ATC:** C07AA05.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế thụ thể beta giao cảm không chọn lọc.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Propranolol được dùng dưới dạng propranolol hydroclorid.

Nang tác dụng kéo dài: 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg.

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg.

Dung dịch uống: 20 mg/5 ml; 40 mg/5 ml; 80 mg/5 ml.

**Dược lực học**

Propranolol là một thuốc chẹn thụ thể beta adrenergic không chọn lọc, không có tác dụng giao cảm nội tại.

Cơ chế chính xác của tác dụng hạ huyết áp vẫn chưa sáng tỏ. Tuy nhiên, các yếu tố được cho là góp phần vào tác dụng chống tăng huyết áp của propranolol là: Giảm cung lượng tim, ức chế thận giải phóng renin, phong bế thần kinh giao cảm từ trung tâm vận mạch ở não đi ra. Lúc đầu sức cản của mạch ngoại vi có thể tăng, sau đợt điều trị lâu dài sẽ giảm. Thuốc ít ảnh hưởng đến thể tích huyết tương.

Trên bệnh nhân đau thắt ngực, propranolol làm giảm nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim (cả trạng thái nghỉ và luyện tập với các mức cường độ) do ngăn cản tác dụng gây tăng tần số tim của catecholamin, giảm huyết áp tâm thu, giảm tốc độ và mức độ co cơ tim; làm chậm khởi phát đau trong gắng sức và tăng khả năng làm việc.

Propranolol thể hiện tác dụng chống loạn nhịp cũng thông qua cơ chế chẹn thụ thể beta. Với liều dùng lớn hơn liều cho tác dụng chẹn beta adrenergic, thuốc có tác dụng giống quinidin, hoặc giống thuốc tê về tính ổn định màng để điều trị các chứng loạn nhịp.

Propranolol còn có tác dụng giảm và ngăn chặn chứng đau nửa đầu do tác động lên các thụ thể beta giao cảm trên mạch máu màng nuôi não và do đó phong bế co thắt tiểu động mạch trên vỏ não.

Cơ chế tác dụng đặc hiệu chống run của propranolol chưa được sáng tỏ; có thể là tác dụng ở thụ thể beta<sub>2</sub> (không ở tim) hoặc có thể là tác dụng trên TKTW. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra propranolol có hiệu quả tốt trong run sinh lý và run vô căn.

**Dược động học**

*Hấp thu*

Propranolol được hấp thu gần hoàn toàn ở đường tiêu hóa nhưng nồng độ đạt được trong huyết thanh khác nhau ở từng người bệnh. Sinh khả dụng khoảng 25% do thuốc có chuyển hóa bước một nhiều qua gan. Đối với viên nén quy ước, thuốc vào trong huyết tương sau khi uống 30 phút và sau 60 - 90 phút đạt nồng độ tối đa. Khi dùng cùng thức ăn, thời gian đạt nồng độ tối đa có thể trì hoãn hơn, tuy nhiên nồng độ đỉnh đạt được ít thay đổi.

Sinh khả dụng của liều đơn 40 mg propranolol dạng viên nén và dạng dung dịch như nhau. Propranolol dạng viên giải phóng kéo dài hấp thu chậm, đạt nồng độ tối đa sau khi uống 6 giờ. Diện tích dưới đường cong (AUC) trong 24 giờ ở trạng thái cân bằng của viên giải phóng kéo dài bằng 60 - 65% của viên nén quy ước khi dùng cùng tổng liều/ngày. AUC thấp hơn có thể do dạng viên giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn dẫn đến chuyển hóa nhiều hơn ở gan. Sau khi uống liều đơn viên giải phóng kéo dài, nồng độ trong máu propranolol hằng định trong vòng 12 giờ và giảm trong 12 giờ tiếp theo.

*Phân bố*

Propranolol được phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể kể cả phổi, gan, thận, tim. Thuốc dễ dàng qua hàng rào máu - não, nhau thai và phân bố trong sữa mẹ. Thể tích phân bố của propranolol ở trạng thái cân bằng dao động nhiều, tỷ lệ thuận với tỷ lệ thuốc không

liên kết protein trong máu. Thể tích phân bố xấp xỉ 4 lít/kg. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương của propranolol khoảng hơn 90%.

#### *Chuyển hóa và thải trừ*

Propranolol chuyển hóa gần như hoàn toàn qua gan, phần lớn chất chuyển hóa thải trừ qua thận. Chỉ 1 - 4% liều dùng được thải trừ qua phân dưới dạng không chuyển hóa và dạng chuyển hóa. Ở người bệnh suy thận nặng, có sự tăng đào thải bù trừ qua phân. Propranolol thải trừ không đáng kể qua thẩm tách.

Ở người lớn,  $t_{1/2}$  khoảng 3 - 6 giờ khi dùng viên nén quy ước trong điều trị dài hạn ở liều thường dùng; tuy nhiên với liều đơn  $t_{1/2}$  có thể ngắn hơn, khoảng 2 - 3 giờ. Với viên giải phóng kéo dài,  $t_{1/2}$  khoảng 10 - 20 giờ.

#### **Chỉ định**

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực.

Dự phòng dài hạn sau nhồi máu cơ tim cấp.

Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Run vô căn.

Loạn nhịp trên thất.

Loạn nhịp thất.

Cường giáp và nhiễm độc giáp.

U tủy thượng thận (đang dùng thuốc chẹn alpha).

Dự phòng đau nửa đầu.

Dự phòng xuất huyết tiêu hóa trên ở bệnh nhân có tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giãn tĩnh mạch thực quản.

#### **Chống chỉ định**

Suy tim mất bù.

Hội chứng suy nút xoang/blocks xoang nhĩ.

Tiền sử có co thắt phế quản hoặc hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Toan chuyển hóa.

Blốc tim độ II hoặc III.

Sốc tim.

Chậm nhịp tim mức độ nặng.

Hạ huyết áp nặng.

Rối loạn tuần hoàn động mạch ngoại biên nặng.

Đau thắt ngực Prinzmetal.

U tủy thượng thận chưa được điều trị.

Bệnh nhân nhạy cảm với tình trạng hạ đường huyết hoặc đói kéo dài.

Mẫn cảm với thuốc.

#### **Thận trọng**

Không nên phối hợp propranolol với các thuốc chẹn kênh calci có tác dụng hướng cơ âm tính (như verapamil, diltiazem) vì có thể dẫn tới tăng các tác dụng này trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái và/hoặc rối loạn dẫn truyền xoang - nhĩ hoặc nhĩ - thất; từ đó gây ra hạ huyết áp nặng, nhịp tim chậm và suy tim. Lưu ý không dùng thuốc chẹn beta đường tĩnh mạch trong vòng 48 giờ từ khi ngừng thuốc chẹn kênh calci đường tĩnh mạch, và ngược lại.

Trên bệnh nhân có rối loạn tuần hoàn ngoại biên mức độ nhẹ - trung bình, propranolol cũng có thể làm tình trạng bệnh trầm trọng hơn.

Do propranolol có tác dụng làm giảm thời gian dẫn truyền, cần thận trọng khi dùng trên bệnh nhân có blốc tim độ I.

Propranolol có thể che lấp triệu chứng và dấu hiệu của hạ đường huyết (đặc biệt là nhịp tim nhanh). Propranolol có thể gây hạ đường huyết, đặc biệt trên bệnh nhân không có bệnh lý đái tháo đường như trẻ em, người cao tuổi, bệnh nhân đang trong thẩm tách máu hoặc bệnh nhân có xơ gan mạn tính và bệnh nhân dùng quá liều. Trên một số bệnh nhân, đã có báo cáo tình trạng hạ đường huyết nặng có thể có biểu hiện co giật và/hoặc hôn mê liên quan đến propranolol. Cần thận trọng khi dùng đồng thời propranolol và

các thuốc điều trị đái tháo đường trên bệnh nhân đái tháo đường. Propranolol có thể làm kéo dài đáp ứng hạ đường huyết với insulin. Propranolol có thể che lấp dấu hiệu của nhiễm độc giáp.

Không nên sử dụng propranolol trên bệnh nhân u tủy thượng thận chưa được điều trị. Tuy nhiên, trên bệnh nhân u tủy thượng thận đang được điều trị bằng thuốc chẹn alpha, có thể dùng đồng thời propranolol.

Trên bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng phản vệ, propranolol có thể gây ra phản ứng nặng hơn khi bệnh nhân tiếp xúc lại với các dị nguyên. Các bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều thường dùng của adrenalin trong điều trị phản ứng dị ứng.

Tránh ngừng đột ngột thuốc chẹn beta. Cần giảm dần liều trong khoảng thời gian 7 - 14 ngày. Cần theo dõi bệnh nhân trong giai đoạn giảm liều, đặc biệt bệnh nhân có bệnh thiếu máu cơ tim.

Trên bệnh nhân có phẫu thuật phìên và cần phải ngừng thuốc chẹn beta, cần phải hoàn thành giai đoạn giảm liều trước phẫu thuật 48 giờ. Cần đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc dùng thuốc chẹn beta trên từng bệnh nhân.

Sử dụng thận trọng propranolol trên bệnh nhân xơ gan mất bù. Trên bệnh nhân có tăng áp lực tĩnh mạch cửa, chức năng gan có thể xấu đi và thúc đẩy khởi phát bệnh não gan. Đã có các báo cáo ghi nhận propranolol có thể làm tăng nguy cơ thúc đẩy khởi phát bệnh não gan.

Tình trạng co thắt phế quản có thể đảo ngược được bằng thuốc chủ vận thụ thể beta<sub>2</sub> như salbutamol. Có thể phải dùng đến liều cao thuốc giãn phế quản chủ vận thụ thể beta<sub>2</sub> để đối kháng với tác dụng chẹn beta của propranolol và liều cần được hiệu chỉnh phù hợp đáp ứng lâm sàng. Có thể cân nhắc dùng salbutamol phối hợp cả đường tĩnh mạch và đường hít và các biện pháp khác như: Aminophylin đường tĩnh mạch, ipratropium khí dung, glucagon đường tĩnh mạch, oxygen và thông khí nhân tạo.

Trên bệnh nhân có hội chứng Wolff-Parkinson-White kèm nhịp tim nhanh, cần sử dụng thận trọng vì đã có báo cáo có tình trạng bệnh nhân bị chậm nhịp tim đáng kể cần phải xử trí bằng đặt máy tạo nhịp.

#### **Thời kỳ mang thai**

Chưa có bằng chứng về việc propranolol gây quái thai. Tuy nhiên, khi dùng trên phụ nữ mang thai, các thuốc chẹn beta có thể làm giảm tưới máu thai nhi, từ đó dẫn tới thai chết non, sinh non. Đã có báo cáo ghi nhận thai chậm phát triển trong tử cung, thai nhỏ, bất thường bẩm sinh trên trẻ. Bên cạnh đó, các tác dụng không mong muốn (đặc biệt là hạ đường huyết và chậm nhịp tim ở trẻ sơ sinh, chậm nhịp tim ở thai nhi) có thể xảy ra. Nguy cơ các biến chứng trên tim và phổi cũng cao hơn ở trẻ sơ sinh. Không nên dùng propranolol trừ khi thực sự cần thiết. Nếu phải dùng, cần theo dõi chặt chẽ.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Propranolol có bài tiết vào sữa mẹ. Cần thận trọng khi dùng propranolol cho phụ nữ đang cho con bú. Thông tin sản phẩm lưu hành tại Anh khuyến cáo không cho con bú khi đang dùng propranolol.

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Propranolol thường dung nạp tốt. Các ADR chủ yếu liên quan đến cơ chế dược lý của propranolol.

#### *Thường gặp*

Tâm thần: rối loạn giấc ngủ, ác mộng.

Tim mạch: nhịp tim chậm, lạnh đầu chi, hội chứng Raynaud.

Hô hấp: khó thở.

Khác: mệt mỏi, uể oải.

#### *Ít gặp*

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa như nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

**Hiếm gặp**

Máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: phù mạch.

Tâm thần: ảo giác, thay đổi tâm trạng, rối loạn tâm thần.

TKTW: lú lẫn, mất trí nhớ, dị cảm, chóng mặt.

Mắt: khô mắt, rối loạn thị lực.

Tim mạch: suy tim xấu đi, thúc đẩy khởi phát block tim, hạ huyết áp tư thế đứng có thể dẫn tới ngất, trầm trọng hơn tình trạng đau cách hồi.

Hô hấp: co thắt phế quản có thể xảy ra trên bệnh nhân có hen phế quản hoặc tiền sử hen, một vài trường hợp có thể dẫn tới tử vong.

Da và mô dưới da: ban da, rụng tóc, vảy nến xấu đi, ban xuất huyết.

**Liều lượng và cách dùng**

Dùng đường uống. Với chế độ liều nhiều lần/ngày, dùng propranolol trước bữa ăn và khi đi ngủ. Với dạng bào chế giải phóng kéo dài, tổng liều được đưa 1 lần/ngày.

**Người lớn**

**Tăng huyết áp**

Liều khởi đầu 40 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Tổng liều trên ngày có thể tăng thêm 80 mg, tùy đáp ứng điều trị, tối thiểu 1 tuần giữa các lần tăng liều. Liều thông thường là 160 - 320 mg/ngày.

Với dạng bào chế giải phóng kéo dài, liều khởi đầu 160 mg/lần, 1 lần/ngày dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng tốt ở mức liều này. Nếu cần, có thể tăng 80 mg tới khi đạt được đáp ứng tối ưu (có thể tới tối đa 320 mg/ngày).

**Đau thắt ngực, dự phòng đau nửa đầu, run vô căn**

Liều khởi đầu 40 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Liều có thể tăng thêm 40 mg, tùy đáp ứng điều trị, tối thiểu 1 tuần giữa các lần tăng liều. Thông thường bệnh nhân đáp ứng tốt ở mức liều 80 - 160 mg/ngày với dự phòng đau nửa đầu, 120 - 240 mg/ngày với đau thắt ngực và run vô căn.

Với dạng bào chế giải phóng kéo dài, liều thường dùng 80 mg/lần, 1 lần/ngày dùng vào buổi sáng hoặc tối. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng tốt ở mức liều này. Nếu cần, có thể tăng tới 160 mg/ngày, hoặc tăng thêm tới 240 mg/ngày nếu cần.

**Loạn nhịp tim, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn, nhiễm độc giáp**

Liều 10 - 40 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày thường cho đáp ứng mong muốn.

**Dự phòng dài hạn sau nhồi máu cơ tim**

Bắt đầu điều trị trong khoảng thời gian từ ngày 5 - 21 sau nhồi máu cơ tim cấp. Liều khởi đầu 40 mg/lần, 4 lần/ngày trong 2 - 3 ngày. Ngày tiếp theo có thể chia thành 80 mg/lần, 2 lần/ngày.

**Tăng áp lực tĩnh mạch cửa**

Điều chỉnh liều để đạt được tác dụng giảm xấp xỉ 25% nhịp tim lúc nghỉ. Nên khởi đầu với liều 40 mg/lần, 2 lần/ngày, tăng tới 80 mg/lần, 2 lần/ngày tùy vào đáp ứng trên nhịp tim. Nếu cần, có thể tăng liều dần tới tối đa 160 mg/lần, 2 lần/ngày.

Với dạng bào chế giải phóng kéo dài, có thể bắt đầu bằng liều 80 mg/lần, 1 lần/ngày, tăng tới 160 mg/lần, 1 lần/ngày tùy đáp ứng nhịp tim. Nếu cần, có thể tăng liều dần tới tối đa 320 mg/lần, 1 lần/ngày.

**U tủy thượng thận**

Liều trước phẫu thuật: 60 mg/ngày trong 3 ngày. Liều trong các trường hợp ác tính, không phẫu thuật: 30 mg/ngày.

**Cường giáp**

Liều điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng.

**Trẻ em**

**Loạn nhịp tim:** Liều tùy thuộc vào chức năng tim của bệnh nhân và tình trạng lâm sàng. Với trẻ em và trẻ vị thành niên: 0,25 - 0,5 mg/kg/lần, 3 - 4 lần/ngày, điều chỉnh tùy đáp ứng lâm sàng.

**Đau nửa đầu:** 20 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày với trẻ dưới 12 tuổi; liều như người lớn với trẻ trên 12 tuổi.

**Suy gan:** Sinh khả dụng của propranolol có thể tăng trên bệnh nhân suy gan, vì vậy cần hiệu chỉnh liều nếu cần thiết. Trên bệnh nhân xơ gan nặng, khuyến cáo khởi đầu liều thấp (không quá 20 mg/lần, 3 lần/ngày) đồng thời theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị, ví dụ như nhịp tim.

**Suy thận:** Nồng độ propranolol có thể tăng trên bệnh nhân suy thận đáng kể và bệnh nhân có thâm tách máu. Thận trọng khi khởi đầu điều trị và lựa chọn liều ban đầu phù hợp.

**Tương tác thuốc**

**Tương tác thuốc - thuốc không khuyến cáo phối hợp**

**Thuốc chẹn kênh calci có tác dụng hướng cơ âm tính (verapamil, diltiazem):** Tăng tác dụng ức chế dẫn truyền nhĩ - thất, giảm chức năng nút xoang đặc biệt trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thất và/hoặc rối loạn dẫn truyền xoang - nhĩ hoặc nhĩ - thất. Hậu quả có thể là hạ huyết áp nặng, chậm nhịp tim. Nên tránh phối hợp propranolol với các thuốc này, đặc biệt trên bệnh nhân có bệnh tim mất bù.

**Thuốc chủ vận giao cảm như adrenalin:** Có thể đối nghịch tác dụng với thuốc chẹn beta. Cần thận trọng khi dùng các chế phẩm đường tiêm truyền các thuốc này trên bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta, vì trong một số hiếm trường hợp có thể dẫn tới co mạch, tăng huyết áp và chậm nhịp tim.

**Thuốc giãn phế quản theo cơ chế chủ vận receptor beta:** Các thuốc chẹn beta không chọn lọc trên tim đối nghịch tác dụng giãn phế quản của các thuốc giãn phế quản theo cơ chế chủ vận receptor beta. Do vậy, chống chỉ định dùng propranolol trên bệnh nhân hen phế quản.

**Barbiturat:** Barbiturat làm giảm nồng độ và tác dụng của thuốc chẹn beta, thông qua cơ chế cảm ứng mạnh enzym gan, từ đó gây tăng chuyển hóa propranolol.

**Warfarin:** Propranolol có thể làm giảm độ thanh thải và tăng nồng độ warfarin.

**Thuốc ức chế MAO:** Sử dụng đồng thời thuốc ức chế MAO (đặc biệt ức chế MAO-B) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta.

**Glycosid:** Digitalis phối hợp cùng thuốc chẹn beta có thể dẫn tới tăng thời gian dẫn truyền nhĩ - thất.

**Tương tác thuốc - thuốc cần sử dụng thận trọng, điều chỉnh liều nếu cần khi phối hợp**

**Amiodaron:** Một số ít báo cáo ca cho thấy bệnh nhân dùng phối hợp có thể gặp tình trạng chậm nhịp xoang nặng. Amiodaron có nửa đời thải trừ rất dài (khoảng 50 ngày), do vậy tương tác có thể xảy ra lâu sau khi ngừng điều trị.

**Thuốc chống loạn nhịp nhóm I (disopyramid, quinidin):** Có tác dụng hiệp đồng cộng hưởng cơ âm tính, dẫn tới hạ huyết áp, các tác dụng phụ nghiêm trọng trên huyết động ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái.

**NSAID:** Các NSAID đối nghịch tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta.

**Cimetidin:** Làm tăng nồng độ propranolol huyết thanh, có thể do ức chế chuyển hóa bước một. Nguy cơ có thể xảy ra chậm nhịp tim khi dùng đường uống propranolol.

**Rượu:** Có thể làm tăng nồng độ propranolol.

**Thuốc gây mê:** Sử dụng đồng thời thuốc chẹn beta và thuốc gây mê có thể làm giảm đáp ứng tăng nhịp tim phản xạ, tăng nguy cơ hạ huyết áp. Thông thường, tránh ngưng điều trị đột ngột thuốc chẹn beta. Bác sĩ gây mê cần được thông báo về việc bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta. Tốt nhất nên tránh các thuốc gây mê có tác dụng gây ức chế cơ tim.

**Thuốc điều trị tăng huyết áp tác động trên trung ương (clonidin, moxonidin, methyl dopa):** Sử dụng đồng thời có thể làm suy tim xấu đi do làm giảm tương lực giao cảm trung ương (giảm nhịp tim,

giảm cung lượng tim, giãn mạch). Ngừng đột ngột các thuốc này, đặc biệt trước khi ngừng thuốc chẹn beta, có thể dẫn tới nguy cơ "tăng huyết áp bật ngược". Nếu đang sử dụng đồng thời, cần ngừng thuốc chẹn beta vài ngày trước khi ngừng clonidin. Nếu cần thay thế clonidin bởi một thuốc chẹn beta, chỉ khởi đầu thuốc chẹn beta vài ngày sau khi đã ngừng clonidin.

**Rifampicin:** Có thể làm tăng chuyển hóa propranolol thông qua cơ chế cảm ứng enzym gan của rifampicin.

**Thuốc chẹn alpha:** Làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt hạ huyết áp tư thế đứng, nhịp tim nhanh và đánh trống ngực.

**Thuốc chẹn kênh calci dẫn chất dihydropyridin như nifedipin:** Tăng nguy cơ hạ huyết áp, suy tim có thể xảy ra.

**Clorpromazin:** Có thể làm tăng đáng kể nồng độ cả hai thuốc, tăng tác dụng trên nhịp tim, huyết áp, tăng tác dụng chống loạn thần.

**Lidocain:** Sử dụng propranolol khi đang truyền lidocain có thể làm tăng nồng độ lidocain huyết tương xấp xỉ 30%. Nên tránh phối hợp.

**Thuốc chống đau nửa đầu:** Propranolol ức chế chuyển hóa bước một của rizatriptan, từ đó làm tăng AUC 70 - 80%. Nếu dùng phối hợp, khuyến cáo liều rizatriptan 5 mg. Đã có báo cáo trên một số bệnh nhân dùng cùng ergotamin và propranolol xảy ra phản ứng co thắt mạch.

**Theophylin:** Propranolol làm giảm độ thanh thải của theophylin khoảng 30% ở liều 120 mg/ngày và 50% ở liều 720 mg/ngày.

**Insulin và thuốc điều trị đái tháo đường đường uống:** Propranolol có thể che lấp triệu chứng hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh). Propranolol có thể làm kéo dài tình trạng hạ đường huyết do insulin.

**Thuốc lá:** Thuốc lá có thể giảm tác dụng điều trị của propranolol trên nhịp tim và huyết áp.

### Quá liều và xử trí

#### Triệu chứng:

Trên tim: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, phù phổi, ngất, sốc tim. Rối loạn dẫn truyền như bloc nhĩ thất độ I hoặc độ II có thể xảy ra. Hiếm khi xảy ra loạn nhịp tim. Nguy cơ xảy ra các biến chứng trên tim cao hơn khi dùng cùng các thuốc có tác dụng trên tim mạch khác, đặc biệt là thuốc chẹn kênh calci, thuốc an thần kinh, ... Các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân có bệnh thiếu máu cơ tim có nguy cơ cao hơn gặp biến chứng trên tim mạch ở mức độ nặng.

Trên TKTW: khó chịu, lú lẫn, co giật, ảo giác, giãn đồng tử, trong các trường hợp nghiêm trọng có thể xảy ra hôn mê.

Khác: co thắt phế quản, nôn, ức chế hô hấp. Hiếm khi xảy ra hạ đường huyết. Co thắt toàn thể cũng có thể xảy ra.

#### Xử trí:

Xem xét uống than hoạt (50 g cho người lớn, 1 g/kg cho trẻ em) trong khoảng thời gian 1 giờ từ khi quá liều điều trị propranolol với người lớn hoặc từ khi dùng propranolol với trẻ em. Dùng atropin trước khi rửa dạ dày này, nếu cần thiết, vì có nguy cơ kích thích phế vị. Xem xét rửa dạ dày ở người lớn trong vòng 1 giờ kể từ khi dùng quá liều nguy cơ đe dọa tính mạng.

Nhịp tim chậm quá mức có thể đáp ứng với liều cao atropin (3 mg đường tĩnh mạch với người lớn và 0,04 mg/kg với trẻ em) và/hoặc máy tạo nhịp tim.

Với hạ huyết áp mức độ nặng, suy tim hoặc sốc tim: Liều nạp 5 - 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch glucagon với người lớn, 50 - 150 mg/kg ở trẻ em cần được dùng ngay trong vòng 10 phút để giảm nôn, sau đó truyền với tốc độ 1 - 5 mg/giờ (50 microgam/kg/giờ), điều chỉnh tùy theo đáp ứng lâm sàng. Nếu không có sẵn glucagon hoặc tình trạng nhịp tim chậm và hạ huyết áp nặng không đáp ứng với glucagon, tiếp tục xử trí bằng truyền tĩnh mạch chậm isoprenalin hydroclorid, dopamin hoặc noradrenalin. Với hạ huyết áp nặng, có thể cần phải hỗ trợ co bóp bằng thuốc chủ vận beta như dobutamin

liều 2,5 - 50 microgam/kg/phút (ở cả người lớn và trẻ em). Liều này vẫn có khả năng cho đáp ứng chưa đầy đủ để đảo ngược được tác dụng chẹn beta nếu bệnh nhân quá liều thuốc chẹn beta với lượng lớn. Do vậy, nếu cần nên tăng liều dobutamin cho tới khi đạt được đáp ứng cần thiết trên lâm sàng.

Với co thắt phế quản, dùng salbutamol khí dung liều 2,5 - 5 mg. Trong các trường hợp nặng, dùng aminophylin đường tĩnh mạch có thể có hiệu quả, với liều 5 mg/kg truyền trong 30 phút; sau đó truyền tĩnh mạch 0,5 - 1 mg/kg/giờ). Không dùng liều nạp theophylin 5 mg/kg nếu bệnh nhân đang dùng theophylin đường uống hoặc aminophylin đường uống.

Đặt máy tạo nhịp hỗ trợ có hiệu quả giúp tăng nhịp tim, tuy nhiên không chắc sẽ điều trị được tình trạng hạ huyết áp gây ra do ức chế cơ tim.

Với co thắt toàn thể, có thể truyền tĩnh mạch chậm diazepam liều 0,1 - 0,3 mg/kg.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

## PROPYLTHIOURACIL

**Tên chung quốc tế:** Propylthiouracil.

**Mã ATC:** H03BA02.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng giáp, dẫn chất thiouracil.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 50 mg.

### Dược lực học

Propylthiouracil (PTU) là một thuốc kháng giáp, dẫn chất của thiouracil. Thuốc ức chế tổng hợp hormon giáp bằng cách ngăn cản iod gắn vào phần tyrosyl của thyroglobulin. Thuốc cũng ức chế sự ghép đôi các gốc iodotyrosyl này để tạo nên iodothyronin. Ngoài ức chế tổng hợp hormon, thuốc cũng ức chế quá trình khử iod của T<sub>4</sub> (thyroxin) thành T<sub>3</sub> (triiodothyronin) ở ngoại vi.

Thuốc kháng giáp được sử dụng cho bệnh cường giáp để chuẩn bị cho bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến giáp hoặc để quản lý lâu dài bệnh cường giáp. Carbimazol là loại thuốc được sử dụng phổ biến nhất. Propylthiouracil nên dành riêng cho những bệnh nhân không dung nạp với carbimazol, dị ứng với carbimazol hoặc những người thích hợp với các liệu pháp điều trị khác.

Điều trị quá mức bằng thuốc kháng giáp có thể dẫn đến sự phát triển nhanh chóng của bệnh suy giáp và đặc biệt nên tránh điều trị quá mức trong thời kỳ mang thai vì có thể gây bướu cổ ở thai nhi.

### Dược động học

**Hấp thu:** Propylthiouracil được hấp thu nhanh và dễ dàng qua đường tiêu hóa (khoảng 75%) sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 6 - 9 microgam/ml, trong vòng 1 - 1,5 giờ sau liều duy nhất 200 - 400 mg. Nồng độ thuốc trong huyết tương có vẻ không tương quan với tác dụng điều trị.

**Phân bố:** Mặc dù chưa xác định đầy đủ đặc tính phân bố propylthiouracil trong mô và dịch cơ thể nhưng thuốc tập trung chủ yếu trong tuyến giáp. Propylthiouracil liên kết với protein huyết tương khoảng 80 - 85%. Propylthiouracil qua được hàng rào nhau thai, có thể phân bố vào sữa với tỷ lệ rất nhỏ 0,007 - 0,077% khi dùng liều đơn. Sinh khả dụng đạt khoảng 53 - 88%.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của propylthiouracil khoảng 1 - 2 giờ. Thuốc được chuyển hóa nhanh lần đầu qua gan. Mặc dù quá trình chuyển hóa của propylthiouracil chưa được xác định một cách đầy đủ nhưng phần lớn thuốc được chuyển hóa thành chất liên hợp glucuronid và chất chuyển hóa thứ yếu khác. Thuốc và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, với