

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần kiểm tra chức năng gan trước, trong và sau khi điều trị với pyrazinamid. Nếu có dấu hiệu tổn thương gan nặng, phải ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống 1 lần trong ngày lúc dạ dày rỗng cùng với các thuốc chống lao khác.

Điều trị bệnh lao: Người lớn 20 - 30 mg/kg/ngày (tối đa không quá 2 g/ngày), trẻ em 30 - 40 mg/kg/ngày, uống 1 lần hàng ngày phối hợp với các thuốc chống lao khác, thời gian dùng pyrazinamid đối với các thể lao do chủng *M. tuberculosis* nhạy cảm và kháng đơn isoniazid là 2 tháng trong giai đoạn tấn công, đối với các thể lao kháng thuốc là 4 - 8 tháng giai đoạn tấn công.

Người bệnh ≥ 65 tuổi: Dùng thận trọng, nên bắt đầu ở mức liều thấp nhất trong khoảng liều cho phép.

Người suy thận: Người lớn nếu $Cl_{cr} < 30$ ml/phút hoặc đang chạy thận: 25 - 35 mg/kg/lần, 3 lần/tuần sau khi chạy thận.

Tương tác thuốc

Thuốc trị bệnh gút (như alopurinol, colchicin, probenecid, sulfipyrazon): Pyrazinamid làm tăng acid uric huyết và làm giảm hiệu quả của các thuốc trị bệnh gút.

Probenecid ngăn chặn sự bài tiết của pyrazinamid. Sự tương tác phức tạp xảy ra khi pyrazinamid và probenecid được dùng phối hợp cho người bị bệnh gút. Sự bài tiết của urat qua nước tiểu phụ thuộc liều dùng và thời gian dùng của 2 loại thuốc này.

Alopurinol làm tăng nồng độ acid pyrazinoic (chất chuyển hóa chính của pyrazinamid), do đó làm tăng acid uric trong máu, alopurinol không phù hợp để điều trị tăng acid uric huyết do pyrazinamid gây ra.

Các thuốc kháng virus (zidovudin): Nồng độ của pyrazinamid bị giảm khi dùng với các thuốc kháng virus.

Clarithromycin: Pyrazinamid có tác dụng hiệp đồng kháng vi khuẩn lao với clarithromycin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường, như AST, ALT tăng. Tăng tự phát này trở lại bình thường khi ngừng dùng thuốc.

Xử trí: Rửa dạ dày, điều trị hỗ trợ. Có thể thẩm tách phúc mạc hoặc thẩm tách máu để loại bỏ pyrazinamid.

Cập nhật lần cuối: 2018.

PYRIDOSTIGMIN BROMID

Tên chung quốc tế: Pyridostigmine bromide.

Mã ATC: N07AA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng cholinesterase, thuốc tác dụng giống thần kinh đối giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 60 mg/5 ml.

Sirô: 60 mg/5 ml.

Viên nén: 30 mg, 60 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 180 mg.

Ống tiêm: 5 mg/ml (ống tiêm 2 ml).

Dược lực học

Pyridostigmin bromid là một thuốc kháng cholinesterase. Thuốc làm giảm quá trình thủy phân acetylcholin bằng cách cạnh tranh thuận nghịch với acetylcholin để gắn vào enzym acetylcholinesterase. Phức hợp pyridostigmin-enzym bị thủy phân với tốc độ chậm hơn nhiều so với phức hợp acetylcholin-enzym. Kết quả là, acetylcholin

sẽ bị tích lũy ở synap cholinergic khiến tác dụng của chất này trên synap tăng cao và kéo dài. Do đó, pyridostigmin có khả năng gây đáp ứng cholinergic lan tỏa, bao gồm: co đồng tử, tăng trương lực cơ trơn ở ruột và cơ xương, co thắt phế quản và niệu quản, chậm nhịp tim, kích thích tăng tiết nước bọt và mồ hôi. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng giống acetylcholin trực tiếp trên cơ xương. So với neostigmin, những tác dụng kể trên của pyridostigmin xuất hiện chậm và kéo dài hơn.

Do khả năng ức chế thuận nghịch enzym acetylcholinesterase, pyridostigmin có khả năng cạnh tranh với một số các chất độc thần kinh như soman, tabun ở các vị trí hoạt động của enzym này trong hệ thống thần kinh ngoại vi, do đó có thể bảo vệ được enzym khỏi tác dụng ức chế không hồi phục của các chất độc này.

Với cấu trúc amoni bậc 4, pyridostigmin liều trung bình không qua được hàng rào máu - não để có tác dụng trên hệ TKTW. Tuy vậy, liều cực cao gây kích thích hệ TKTW và ức chế hệ TKTW ngay sau đó. Ngoài tác dụng ức chế thần kinh - cơ khừ cực, ở mức liều này, thuốc còn có thể gây suy hô hấp, liệt và tử vong.

Dược động học

Hấp thu: Khi dùng đường uống, pyridostigmin bromid được hấp thu nhiều nhất ở tá tràng. Tuy nhiên, khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa của thuốc thấp. Sinh khả dụng đường uống của pyridostigmin bromid chỉ khoảng 10 - 20%. Thức ăn không ảnh hưởng tới lượng thuốc được hấp thu nhưng có thể làm chậm thời gian thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương. Với dạng thuốc giải phóng kéo dài liều 180 mg, khoảng 1/3 liều được giải phóng ngay sau khi uống và phần còn lại được giải phóng sau 8 - 12 giờ. Tuy nhiên, quá trình giải phóng thuốc từ dạng thuốc này còn chưa ổn định và khó dự đoán.

Trong điều kiện nhịn đói, sau khi dùng liều đơn 30 mg theo đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương của pyridostigmin bromid đạt được sau 2,2 giờ. Khi dùng liên tục liều 30 mg sau mỗi 8 giờ, trong vòng 21 ngày, nồng độ ổn định trong huyết tương của pyridostigmin đạt khoảng 25% so với nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi dùng liều đơn 30 mg. Các thông số dược động học của pyridostigmin tuyến tính trong khoảng liều 30 - 60 mg. Khi dùng đường uống, với dạng thuốc thông thường, tác dụng của pyridostigmin xuất hiện sau 30 - 45 phút và kéo dài trong khoảng từ 3 - 6 giờ. Với đường tiêm tĩnh mạch, trương lực cơ bắt đầu tăng sau 2 - 5 phút và tác dụng này kéo dài trong vòng 2 - 3 giờ. Với đường tiêm bắp, tác dụng của thuốc bắt đầu sau 15 phút.

Phân bố: Pyridostigmin phân bố ở hầu hết các mô trong cơ thể ngoại trừ não, thành ruột, mô mỡ và tuyến giáp. Thuốc có thể qua được hàng rào nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ. Thể tích phân bố của pyridostigmin khoảng 0,53 - 1,76 lít/kg. Hiện chưa rõ thuốc có liên kết với protein huyết tương hay không.

Chuyển hóa: Pyridostigmin bị thủy phân ở tổ chức bởi enzym cholinesterase và bị chuyển hóa ở gan bởi hệ thống enzym trong microsom. Chất chuyển hóa chính của pyridostigmin là 3-hydroxy-N-methylpyridinium. Bệnh nhân bị nhược cơ nặng chuyển hóa và thải trừ thuốc nhanh hơn bệnh nhân bị nhược cơ ở mức độ vừa; điều này có thể là nguyên nhân của hiện tượng kháng thuốc ở một số bệnh nhân nhược cơ nặng.

Thải trừ: Khoảng 80 - 90% liều pyridostigmin được bài tiết qua thận dưới dạng không biến đổi. Thuốc và các chất chuyển hóa của nó được lọc qua cầu thận và bài tiết ở ống thận. Khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải của pyridostigmin là 8,5 - 9,7 ml/phút/kg, nửa đời thải trừ của thuốc là 1,05 - 1,86 giờ. Khi dùng thuốc theo đường uống, nửa đời thải trừ của thuốc là 3 giờ. Đối với bệnh nhân suy thận, độ thanh thải của thuốc giảm xuống còn 0,21 ml/phút/kg và nửa đời thải trừ kéo dài tới 6,3 giờ.

72 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch với liều đơn, pyridostigmin và các chất chuyển hóa của nó vẫn còn được phát hiện trong nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh nhược cơ.

Giải độc khi dùng quá liều thuốc giãn cơ hoạt động theo cơ chế phong bế thần kinh cơ không khử cực.

Phòng nhiễm độc thần kinh do phơi nhiễm khí ga (Hội chứng Soman trong quân đội).

Liệt ruột hoặc bí tiểu sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các thuốc kháng cholinesterase hoặc muối bromid.

Người tắc ruột và tắc đường tiết niệu kiểu cơ học.

Thận trọng

Khi sử dụng pyridostigmin để điều trị cho bệnh nhân nhược cơ, các nhóm cơ khác nhau có thể đáp ứng khác nhau với thuốc. Cụ thể là, thuốc có thể gây suy yếu nhóm cơ này trong khi tăng trương lực ở nhóm cơ khác. Trong trường hợp quá liều thuốc, các nhóm cơ ở vùng cổ, cơ nhai và nuốt là những cơ bị suy yếu đầu tiên, sau đó là vùng đai vai, chi trên và cuối cùng là vùng đai chậu, cơ ngoài mắt và cơ bắp chân.

Việc sử dụng pyridostigmin để giải độc thuốc giãn cơ không khử cực cần được tiến hành bởi các nhân viên y tế có chuyên môn và kinh nghiệm. Việc sử dụng pyridostigmin có thể không phục hồi được hoàn toàn sự phong bế thần kinh cơ, do đó bệnh nhân cần được đảm bảo về chức năng thông khí trước khi dùng pyridostigmin và duy trì cho đến khi chức năng hô hấp trở về bình thường. Chức năng thần kinh cơ cũng cần được theo dõi liên tục cho đến khi đảm bảo chắc chắn đã phục hồi đầy đủ. Các trường hợp mà thuốc có thể không tạo ra được đáp ứng đảo ngược sự phong bế thần kinh cơ (trong vòng 30 phút) gồm: bệnh nhân rất suy kiệt, ung thư di căn, sử dụng đồng thời với các thuốc kháng sinh phổ rộng, thuốc mê hoặc các thuốc làm tăng phong bế thần kinh cơ hoặc gây suy hô hấp. Để chắc chắn có thể loại bỏ nguy cơ giãn cơ tồn dư, cần kết hợp một phương pháp theo dõi có tính định lượng với các theo dõi lâm sàng khác. Hệ thần kinh cơ được đánh giá là phục hồi đầy đủ khi chỉ số TOF đạt 0,9 và bệnh nhân hô hấp được bình thường. Khi sử dụng pyridostigmin để phòng nhiễm độc thần kinh cần chú ý rằng việc sử dụng pyridostigmin đơn độc không có tác dụng bảo vệ đối với độc tính soman và hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào việc sử dụng nhanh chóng, kịp thời atropin và pralidoxim ngay sau khi nạn nhân tiếp xúc với chất độc thần kinh. Hơn nữa, ngay cả khi đã sử dụng đúng cách pyridostigmin, atropin và pralidoxim cũng không thể bảo vệ hoàn toàn nạn nhân khỏi tác động của chất độc thần kinh, vì vậy, để phòng nhiễm độc thần kinh, việc đầu tiên là phải sử dụng các thiết bị bảo hộ để tránh tiếp xúc với chất gây nhiễm độc. Không được sử dụng pyridostigmin sau khi nạn nhân đã tiếp xúc với chất độc thần kinh, thậm chí là ngay cả trước khi tiếp xúc (khi chuông báo động bắt đầu kêu), hoặc vào thời điểm tiếp xúc, vì khi đó thuốc không những không có tác dụng bảo vệ mà còn có khả năng làm tăng nguy cơ tử vong do chất độc thần kinh. Nếu gặp phải bất cứ ADR nghiêm trọng nào của thuốc như: khó thở, chóng mặt nặng, mất nhận thức, cần phải tạm thời dừng thuốc và điều trị các ADR này ngay lập tức.

Cần sử dụng thuốc thận trọng trên các đối tượng bị chậm nhịp tim hoặc các mắc các chứng loạn nhịp khác.

Do pyridostigmin bài tiết chủ yếu qua thận nên đối với bệnh nhân suy thận cần bắt đầu với mức liều thấp và thận trọng hiệu chỉnh liều cho đến khi đạt hiệu quả điều trị mong muốn.

Cần rất cẩn trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân hen, co thắt phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Với người già: Cần thận trọng lựa chọn liều thuốc cho đối tượng này. Nên theo dõi thường xuyên chức năng thận để kịp thời hiệu chỉnh liều thuốc.

Trên trẻ sơ sinh: Hạn chế sử dụng các dạng thuốc có chứa dẫn chất của benzyl alcohol cho đối tượng trẻ sơ sinh vì các dẫn chất này ở mức liều ≥ 99 mg/kg/ngày có thể gây ra hội chứng thờ ngáp dẫn tới tử vong ở trẻ sơ sinh. Nếu bắt buộc phải dùng, cần kiểm soát tổng số lượng benzyl alcohol mà trẻ sử dụng trong ngày để đảm bảo lượng benzyl alcohol ở ngưỡng an toàn.

Thời kỳ mang thai

Pyridostigmin qua được hàng rào nhau thai, những tác động của thuốc đối với thai nhi vẫn chưa được xác định rõ. Vì vậy, việc sử dụng pyridostigmin cho người mang thai cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy hại cho mẹ và con. Nếu cần phải dùng pyridostigmin để điều trị cho mẹ thì cần chọn dạng uống vì dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây kích thích tử cung dẫn tới đẻ non ở những bà mẹ sắp sinh. Việc sử dụng pyridostigmin cho người mẹ bị nhược cơ cần được tiếp tục ngay trong khi sinh, tuy nhiên, cần theo dõi trẻ trong suốt quá trình sinh nở và sau khi trẻ được sinh ra.

Thời kỳ cho con bú

Pyridostigmin có thể bài tiết vào sữa mẹ nhưng với lượng rất nhỏ. Mặt khác, bệnh nhược cơ của mẹ có thể tăng nặng trong quá trình cho con bú, đồng thời, trẻ sơ sinh của bà mẹ nhược cơ có thể gặp khó khăn khi bú do mắc chứng nhược cơ thoáng qua. Do đó, người mẹ có thể tiếp tục dùng thuốc trong giai đoạn này với mức liều từ 180 - 300 mg/ngày. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng của cả mẹ và con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy, đau bụng.

Tiết niệu - sinh dục: đau bụng kinh, tiểu nhiều lần.

TKTW: co giật cơ, chứng tăng cảm giác, suy nhược.

Da: khô da.

Thần kinh - cơ: đau cơ, đau cổ.

Mắt: nhược thị.

Hô hấp: chảy máu cam.

Chưa xác định được tần suất

Tim mạch: nhịp tim chậm, tức ngực, giảm nhịp tim, tăng huyết áp, viêm tắc tĩnh mạch huyết khối.

TKTW: lú lẫn, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, ngủ gà, đau đầu, tăng trương lực cơ, mất tập trung, hôn mê, cảm giác ám cục bộ, tê liệt lưỡi, cảm giác kim châm ở tứ chi, chóng mặt.

Da: rụng tóc, tăng tiết mồ hôi, mẩn đỏ trên da.

Tiêu hóa: co cứng cơ bụng, trướng bụng, sôi bụng, đầy hơi, tăng nhu động ruột, buồn nôn, tăng tiết nước bọt, nôn, són phân.

Thần kinh - cơ: rung giật cơ, co cứng cơ, yếu cơ, cứng đờ (cánh tay hoặc phần thân trên).

Mắt: đau mắt, tăng tiết nước mắt, co đồng tử, rối loạn thị lực.

Hô hấp: Làm nặng tình trạng viêm phế quản cấp và triệu chứng hen, tăng tiết phế quản.

Tiết niệu: tiểu són.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Pyridostigmin bromid có thể uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch rất chậm.

Pyridostigmin khi được uống cùng với sữa hoặc thức ăn giúp làm giảm ADR của thuốc trên dạ dày.

Với viên nén giải phóng kéo dài, bệnh nhân cần nuốt nguyên vẹn cả viên, không được nhai hoặc làm vỡ viên.

Dạng dung dịch uống đặc biệt phù hợp cho trẻ nhỏ hoặc những

bệnh nhân bị khó nuốt. Nếu cần, dung dịch uống có thể dùng qua đường ống thông dạ dày.

Khi dùng thuốc với liều lớn qua đường tiêm, bệnh nhân cần được điều trị trước với atropin.

Liều lượng

Điều trị nhược cơ: Liều lượng cũng như tần suất uống thuốc cần được cá thể hóa và có thể thay đổi từng ngày tùy theo tình trạng sức khỏe của người bệnh. Liều cũng cần phải điều chỉnh sao cho người bệnh đạt được mức liều cao đúng vào lúc phải gắng sức nhiều (ví dụ: 30 - 45 phút trước khi ăn để giúp người bệnh khi khó nuốt). Việc hồi phục hoàn toàn trương lực cơ ở người bị bệnh nhược cơ là rất hiếm, do đó không được hiệu chỉnh liều thuốc lên cao hơn ngưỡng đáp ứng tối đa với mục đích làm giảm hoàn toàn triệu chứng.

Dạng uống (sirô và viên nén):

Người lớn: Có sự dao động liều lớn đối với từng bệnh nhân: những trường hợp nhẹ có thể đáp ứng tốt ở mức liều từ 60 - 360 mg/ngày; những trường hợp nặng mức liều có thể tăng tới 1 500 mg/ngày. Liều thường dùng là 600 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Nên bắt đầu điều trị với mức liều thấp (thường là 60 mg/lần \times 3 lần/ngày) rồi tăng dần sau ít nhất mỗi 48 giờ cho đến khi đạt hiệu quả tối đa. Nếu như việc tăng liều không tạo ra hiệu quả tương ứng trên trương lực cơ của bệnh nhân thì cần phải quay trở lại liều trước đó để đảm bảo bệnh nhân có được hiệu quả tối đa với liều nhỏ nhất có thể.

Với trẻ sơ sinh: liều thông thường là 5 mg/lần, lặp lại sau 4 - 6 giờ. Hoặc cũng có thể tính liều dựa trên cân nặng của trẻ: khởi đầu với mức 1 - 1,5 mg/kg, rồi tăng dần lên đến tối đa 10 mg, chia thành nhiều lần trong ngày. Nên cho trẻ uống thuốc 30 - 60 phút trước khi cho trẻ bú. Việc điều trị hiếm khi được tiến hành sau khi trẻ được 8 tuần tuổi.

Với trẻ em \geq 1 tuổi: Tổng liều hàng ngày thường là 7 mg/kg thể trọng (hoặc 200 mg/m² diện tích cơ thể) chia làm 5 hoặc 6 lần. Có thể dùng liều đầu tiên là 30 mg cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc 60 mg cho trẻ 6 - 12 tuổi. Liều này được tăng thêm dần 15 - 30 mg hàng ngày, cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn, nhưng tổng liều không vượt quá 360 mg/ngày. Hoặc cũng có thể bắt đầu với mức liều từ 1 - 1,5 mg/kg/ngày và tăng dần lên đến mức 7 mg/kg/ngày, chia làm 5 - 6 lần/ngày.

Dạng uống, tác dụng kéo dài (viên nén giải phóng kéo dài):

Người lớn và thiếu niên: 180 - 540 mg/lần; 1 hoặc 2 lần/ngày, cách nhau ít nhất 6 giờ. Thuốc được uống vào buổi sáng sớm hoặc trước khi đi ngủ (đối với những bệnh nhân bị mất ngủ). Có thể dùng bổ sung cùng với viên nén 60 mg hoặc sirô 60 mg/5 ml để đạt được hiệu quả điều trị bệnh tối ưu.

Dạng tiêm (tiêm tĩnh mạch rất chậm hoặc tiêm bắp):

Người lớn: Dạng tiêm chỉ được sử dụng để điều trị cơn nhược cơ hoặc khi người bệnh không dùng được đường uống. Liều dùng là 2 mg/lần; tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cách 2 - 4 giờ/lần (khoảng 1/30 của liều uống thường dùng) và cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng cường giao cảm. Đường tiêm bắp thường được sử dụng hơn đường tĩnh mạch để tránh các ADR khi dùng qua đường tĩnh mạch (ví dụ: ngừng tim). Cũng có thể sử dụng đường truyền tĩnh mạch liên tục với mức liều từ 1 - 2 mg/giờ và hiệu chỉnh thêm 0,5 - 1 mg/giờ cho đến khi đạt mức tối đa là 4 mg/giờ.

Trẻ sơ sinh và trẻ em: 0,05 - 0,15 mg/kg/lần (tối đa là 10 mg/lần), 4 - 6 giờ/lần.

Giải độc thuốc giãn cơ:

Người lớn: 0,1 - 0,25 mg/kg (tương đương khoảng 10 - 20 mg pyridostigmin) dùng theo đường tiêm tĩnh mạch ngay sau khi hoặc đồng thời với atropin sulfat ở mức liều 0,6 - 1,2 mg/kg dùng theo đường tĩnh mạch (hoặc một liều tạo hiệu quả tương đương của

glycopyrrolat). Cần theo dõi chặt chẽ hiệu quả điều trị của thuốc (xem phần Thận trọng).

Phòng hội chứng Soman - phơi nhiễm độc thần kinh do khí ga:

Người lớn: Uống 30 mg mỗi 8 giờ. Bắt đầu tiêm trước vài giờ khi phải tiếp xúc với hơi ga, dùng sử dụng khi có dấu hiệu nhiễm độc thần kinh. Sau đó sử dụng atropin và pralidoxim. Không nên sử dụng thuốc kéo dài quá 14 ngày.

Điều trị liệt ruột hoặc bí tiểu sau phẫu thuật:

Người lớn: uống 60 mg/lần, có thể dùng tới 3 lần/ngày.

Trẻ em: uống 15 - 60 mg.

Tương tác thuốc

Pyridostigmin dùng đường tiêm có tác dụng đối kháng với các thuốc giãn cơ không khử cực (như tubocurarin, metocurarin, galamin hoặc pancuronium) do đó được sử dụng để điều trị tình trạng giãn cơ sau phẫu thuật.

Atropin đối kháng với tác dụng muscarinic của pyridostigmin do đó được sử dụng để chống các tác dụng muscarinic khi ngộ độc pyridostigmin.

Pyridostigmin ức chế chuyển hóa của succinylcholin, làm tăng nồng độ của chất này trong huyết thanh. Đồng thời thuốc còn làm tăng nguy cơ kéo dài tác dụng phong bế thần kinh cơ của succinylcholin do kéo dài pha I của quá trình phong bế của thuốc này.

Các thuốc corticoid (dùng toàn thân) làm tăng ADR và giảm tác dụng điều trị của pyridostigmin.

Pyridostigmin có thể làm tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của các thuốc thuộc nhóm chẹn thụ thể beta (trừ levobunolol và metipranolol).

Pyridostigmin có thể làm tăng ADR của các thuốc điều trị glôcôm (ví dụ: tăng vận đở về thị lực vào ban đêm).

Kết hợp giữa pyridostigmin và các chất chủ vận opiat sẽ làm trầm trọng thêm ADR làm chậm nhịp tim của thuốc.

Kết hợp giữa pyridostigmin và mefloquin làm tăng ADR của cả 2 loại thuốc trên đường tiêu hóa và co thắt tâm nhĩ.

Pyridostigmin có thể làm tăng tác dụng điều trị cũng như ADR của amifampridin. Đồng thời, amifampridin cũng có thể làm tăng tác dụng điều trị và ADR của pyridostigmin.

Pyridostigmin kéo dài tác dụng điều trị của benoxinat.

Pyridostigmin làm tăng ADR của các chất chủ vận cholin.

Dipyridamol, methocarbamol có thể làm giảm tác dụng của pyridostigmin.

Các thuốc kháng cholinesterase có thể có tác dụng đảo ngược tình trạng phong bế thần kinh - cơ do các kháng sinh aminoglycosid gây ra. Do đó, các kháng sinh aminoglycosid, các thuốc tê và một số thuốc mê, thuốc chống loạn nhịp, các thuốc gây cản trở dẫn truyền thần kinh cơ phải được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân sử dụng pyridostigmin.

Tương kỵ

Tránh dùng pyridostigmin và atropin trong cùng một bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều pyridostigmin có thể gây ra cơn cường cholin với các biểu hiện như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tăng tiết nước bọt và mồ hôi, tăng tiết dịch phế quản, co đồng tử, tăng tiết nước mắt, nhịp tim chậm hoặc nhịp tim nhanh, co thắt cơ tim, co thắt phế quản, tụt huyết áp, mất phối hợp, nhìn mờ, co rút cơ, yếu cơ, bó cơ, liệt. Liều cực cao có thể gây các triệu chứng TKTW như: kích động, bứt rứt, lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng. Nồng độ bromid tăng cao trong huyết thanh cũng có thể gây rối loạn điện giải. Tử vong có thể xảy ra do ngừng tim, liệt hô hấp và phù phổi. Ở bệnh nhân nhược cơ, đối tượng thường hay xảy ra quá liều, bó cơ và các

triệu chứng đối giao cảm có thể nhẹ hoặc không xuất hiện khiến cho cơn cường cholin trở nên khó phân biệt với cơn nhược cơ. Thời gian xuất hiện yếu cơ là yếu tố giúp xác định bệnh nhân đang trong tình trạng quá liều hay không đủ liều (hoặc kháng) pyridostigmin: nếu yếu cơ xuất hiện trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc thì có thể là do quá liều, còn nếu xuất hiện sau khi uống thuốc ít nhất 3 giờ thì đó có thể là do không đủ liều (hoặc kháng) pyridostigmin.

Xử trí: Ngừng thuốc ngay lập tức và tiêm tĩnh mạch atropin sulfat với mức liều 1 - 4 mg. Để kiểm soát các triệu chứng muscarinic, các liều atropin tiếp theo có thể được dùng sau 5 - 30 phút nhưng phải tránh quá liều atropin. Atropin chỉ có thể kiểm soát các triệu chứng muscarinic chứ không thể làm giảm nhẹ tác động của pyridostigmin trên hệ cơ xương, do đó không thể khắc phục được tình trạng liệt hô hấp do quá liều pyridostigmin. Vì vậy, trong xử trí quá liều, quan trọng nhất là duy trì được hô hấp đầy đủ cho bệnh nhân. Mở khí quản, hút thông khí, dẫn lưu tư thế là những biện pháp có thể cần phải áp dụng để duy trì đường thở đầy đủ cho bệnh nhân; hô hấp có thể được hỗ trợ cơ học hoặc bằng khí oxy nếu cần thiết.

Cập nhật lần cuối: 2020.

PYRIDOXIN HYDROCLORID (Vitamin B₆)

Tên chung quốc tế: Pyridoxine hydrochloride.

Mã ATC: A11HA02.

Loại thuốc: Vitamin nhóm B.

Dạng thuốc và hàm lượng (dưới dạng pyridoxin hydroclorid)

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Viên nén tác dụng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 500 mg.

Viên nang: 100 mg, 250 mg.

Viên nang tác dụng kéo dài: 150 mg.

Hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (120 ml).

Thuốc tiêm: 25 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml.

Dược lực học

Vitamin B₆ là vitamin nhóm B tan trong nước, tồn tại dưới 3 dạng: Pyridoxal, pyridoxin và pyridoxamin, khi vào cơ thể biến đổi thành dạng hoạt động pyridoxal phosphat và pyridoxamin phosphat. Hai chất này hoạt động như những coenzym trong chuyển hóa protein, glucid và lipid. Pyridoxin tham gia tổng hợp acid gamma-aminobutyric (GABA) trong hệ TKTW và tham gia tổng hợp hemoglobin.

Nhu cầu hàng ngày cho trẻ em là 0,3 - 2 mg, người lớn khoảng 1,6 - 2 mg và người mang thai hoặc cho con bú là 2,1 - 2,2 mg. Hiếm gặp tình trạng thiếu hụt vitamin B₆ ở người, nhưng có thể xảy ra trong trường hợp rối loạn hấp thu, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh hoặc rối loạn do thuốc gây nên. Khi thiếu hụt do dinh dưỡng, ít gặp trường hợp thiếu đơn độc một vitamin nhóm B, vì vậy bổ sung vitamin dưới dạng hỗn hợp có hiệu quả hơn dùng đơn lẻ. Tốt nhất vẫn là cải thiện chế độ ăn. Thịt, cá, trứng, sữa, gan, thận, rau, hoa quả là nguồn cung cấp pyridoxin thiên nhiên phong phú. Nhu cầu cơ thể tăng và việc bổ sung vitamin B₆ có thể cần thiết trong các trường hợp sau đây: nghiện rượu, bông, suy tim sung huyết, sốt kéo dài, cắt bỏ dạ dày, lọc máu, cường giáp, nhiễm khuẩn, bệnh đường ruột (ỉa chảy, viêm ruột), kém hấp thu liên quan đến bệnh về gan - mật. Với người bệnh điều trị bằng isoniazid hoặc phụ nữ uống thuốc tránh thai, nhu cầu vitamin B₆ hàng ngày nhiều hơn bình thường. Thiếu hụt pyridoxin có thể dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu sắt, viêm dây thần kinh ngoại biên, co giật, viêm da tăng bã nhờn,

khô nứt môi.

Ở một số rất hiếm trẻ sơ sinh bị hội chứng lệ thuộc pyridoxin di truyền. Cần phải dùng một lượng lớn pyridoxin trong tuần đầu sau đẻ để ngăn chặn cơn co giật. Cũng đã phát hiện được thiếu máu nguyên hồng cầu sắt di truyền đáp ứng với pyridoxin.

Một số rối loạn chuyển hóa: Acid xanthurenic niệu, cystathionin niệu tiên phát, tăng oxalat niệu tiên phát (do di truyền): Có thể đáp ứng với liều cao pyridoxin.

Dược động học

Hấp thu: Vitamin B₆ được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, có thể bị giảm ở người bị mắc các hội chứng kém hấp thu hoặc sau khi cắt dạ dày. Nồng độ bình thường của pyridoxin trong huyết tương: 30 - 80 nanogam/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm hoặc uống, thuốc phân lớn dự trữ ở gan, một phần ít hơn ở cơ và não. Dự trữ vitamin B₆ toàn cơ thể khoảng 167 mg. Các dạng chính của vitamin B₆ trong máu là pyridoxal và pyridoxal phosphat, liên kết cao với protein. Pyridoxal qua nhau thai và nồng độ trong huyết tương bào thai gấp 5 lần nồng độ trong huyết tương mẹ. Nồng độ vitamin B₆ trong sữa mẹ khoảng 150 - 240 nanogam/ml sau khi mẹ uống 2,5 - 5 mg vitamin B₆ hàng ngày. Sau khi mẹ uống dưới 2,5 mg vitamin B₆ hàng ngày, nồng độ vitamin B₆ trong sữa mẹ trung bình 130 nanogam/ml.

Chuyển hóa: Ở hồng cầu, pyridoxin chuyển thành pyridoxal phosphat và pyridoxamin chuyển thành pyridoxamin phosphat. Ở gan, pyridoxin phosphoryl hóa thành pyridoxin phosphat và chuyển amin thành pyridoxal và pyridoxamin để nhanh chóng được phosphoryl hóa. Riboflavin cần thiết để chuyển pyridoxin phosphat thành pyridoxal phosphat.

Thời trừ: Nửa đời sinh học của pyridoxin khoảng 15 - 20 ngày. Ở gan, pyridoxal biến đổi thành acid 4-pyridoxic được bài tiết vào nước tiểu. Trong xơ gan, tốc độ thoái biến có thể tăng. Có thể loại bỏ pyridoxal bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Phòng và điều trị thiếu hụt vitamin B₆.

Điều trị hội chứng lệ thuộc pyridoxin di truyền ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Phòng và điều trị thiếu hụt pyridoxin và ngộ độc thần kinh do dùng isoniazid.

Thiếu máu nguyên hồng cầu sắt di truyền.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Điều trị tăng acid oxalic trong nước tiểu nguyên phát, homocystin niệu nguyên phát, cystathionin niệu nguyên phát hoặc nước tiểu có acid xanthurenic.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pyridoxin.

Theo khuyến cáo của một nhà sản xuất: Không nên sử dụng pyridoxin tiêm tĩnh mạch cho những bệnh nhân bị bệnh tim.

Thận trọng

Sau thời gian dài dùng pyridoxin với liều 200 mg hoặc hơn mỗi ngày, đã thấy biểu hiện độc tính thần kinh (như bệnh thần kinh ngoại vi nặng và bệnh thần kinh cảm giác nặng).

Dùng liều 200 mg hoặc hơn mỗi ngày, kéo dài trên 30 ngày có thể gây hội chứng lệ thuộc pyridoxin và hội chứng cai thuốc.

Một số sản phẩm tiêm chứa nhôm nên dùng thận trọng cho người suy thận và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Pyridoxin qua nhau thai và có bằng chứng về sự an toàn khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Liều bổ sung theo nhu cầu hàng ngày không gây hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Pyridoxin vào được sữa mẹ.