

Hệ hô hấp: ho.

Hệ tiêu hóa: buồn nôn.

Da mô mềm: phản ứng dị ứng như ngứa, phát ban, mày đay, ban đỏ.

Ít gặp

Mắt: mù lòa, viêm nội nhãn, mù tiền phòng, xuất huyết tiền phòng, bệnh giác mạc, dính mống mắt, lắng đọng ở giác mạc, phù giác mạc, khĩa giác mạc, đau tại chỗ tiêm, kích ứng chỗ tiêm, cảm giác bất thường trong mắt, kích ứng mi mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những ADR nặng có thể cần phải ngừng dùng thuốc: Phải tạm dừng thuốc và không bắt đầu dùng lại khi chưa đến lịch dùng thuốc tiếp theo nếu xảy ra các tình trạng: Giảm thị lực so với lần khám trước (giảm ít nhất 30 chữ cái trong phép đo BCVA, best-corrected visual acuity); tăng áp lực nội nhãn ≥ 30 mmHg; rách võng mạc; xuất huyết dưới võng mạc ảnh hưởng đến vùng trung tâm của hố mắt, hoặc nếu kích thước vùng xuất huyết $\geq 50\%$ của vùng tổn thương; bệnh nhân đã hoặc sẽ phẫu thuật mắt trong vòng 28 ngày. Không tiếp tục dùng ranibizumab ở bệnh nhân bong võng mạc có vết rách hoặc lỗ hoàng điểm độ 3 hoặc 4.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Ranibizumab được sử dụng tiêm trong dịch kính. Tiêm thuốc phải do bác sĩ chuyên khoa mắt có đủ kinh nghiệm tiêm trong dịch kính thực hiện. Quá trình chuẩn bị thuốc và tiêm phải thực hiện trong điều kiện đảm bảo vô khuẩn như kiểm tra tinh nguyên vẹn và vô khuẩn của chế phẩm trước khi dùng, sử dụng găng tay và các dụng cụ vô khuẩn, khử khuẩn quanh mắt và bề mặt của mắt. Cần sử dụng đủ lượng thuốc tẽ và kháng sinh diệt khuẩn phổ rộng trước khi thực hiện kỹ thuật tiêm.

Với dạng xy lanh chứa sẵn thuốc, cần kiểm tra chính xác loại hàm lượng cần dùng, mở chế phẩm trong điều kiện vô khuẩn, kiểm tra các điều kiện đảm bảo sản phẩm dùng được (ví dụ nắp của xy lanh còn khóa), bỏ nắp xy lanh và gắn kim tiêm phù hợp (kim 30 gauge \times 5 inch), đui bọt khí, đẩy pit tổng đến vạch 0,05 ml.

Với dạng lọ tiêm, dùng kim tiêm lọc 5 micron, 19 gauge \times 1,5 inch rút toàn bộ lượng thuốc trong lọ (0,2 ml), đổi sang kim tiêm 30 gauge \times 5 inch, bỏ bớt lượng thuốc để còn 0,05 ml để tiêm.

Mỗi lọ hoặc xy lanh dùng cho một mắt, thay đổi trường vô trùng, găng tay, đồ vải và dụng cụ, kim tiêm, kim lọc trước khi dùng cho mắt còn lại.

Khi dùng cùng kỹ thuật cầm máu quang đông bằng laser ở bệnh nhân tắc tĩnh mạch nhánh võng mạc, cần dùng ranibizumab sau đó ít nhất 30 phút.

Liều lượng

Liều khuyến cáo cho một lần tiêm là 0,5 mg tương đương 0,05 ml dung dịch 10 mg/ml thuốc tiêm ranibizumab. Riêng đối với phù hoàng điểm do đái tháo đường và bệnh lý võng mạc do đái tháo đường, liều dùng có thể là 0,3 mg (0,05 ml dung dịch 6 mg/ml). Khoảng cách giữa 2 lần tiêm trên cùng một mắt ít nhất là 4 tuần.

Khởi đầu điều trị: Tiêm một mũi ranibizumab hàng tháng cho đến khi đạt được thị lực tối đa. Không nên tiếp tục điều trị nếu bệnh không tiến triển, tức là thị lực không cải thiện sau 3 lần tiêm đầu. Để đạt hiệu quả của phác đồ khởi đầu ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể ướt, phù hoàng điểm do đái tháo đường hoặc do tắc tĩnh mạch võng mạc, có thể phải tiêm một mũi mỗi tháng trong 3 tháng liên tục hoặc lâu hơn.

Duy trì và theo dõi điều trị: Khi đạt được hiệu quả của điều trị khởi đầu, bác sĩ sẽ quyết định khoảng cách dùng thuốc và theo dõi điều trị cho những lần tiếp theo dựa vào mức độ bệnh. Bác sĩ có thể quyết định ngừng thuốc, hoặc có thể áp dụng phác đồ điều trị giãn

cách dần khoảng cho liều cho bệnh nhân. Khi thị lực đạt được mức tối đa và/hoặc không có dấu hiệu hoạt động của bệnh, có thể giãn khoảng cách đưa thuốc cho đến khi bệnh tái phát. Khoảng cách dùng thuốc cho mỗi liều có thể kéo dài thêm không quá 2 tuần ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già và không quá 1 tháng ở bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường. Cũng có thể áp dụng phác đồ điều trị này ở bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc, nhưng chưa đủ dữ liệu về khoảng cách giữa các lần điều trị. Khi bệnh tái phát, khoảng cách dùng thuốc cần được thu ngắn lại cho phù hợp. Với bệnh giảm thị lực do tân mạch hắc mạc: Số lần dùng thuốc tùy mức độ nặng của bệnh. Trong vòng 12 tháng, có bệnh nhân chỉ cần dùng một lần, có bệnh nhân phải tiêm vài lần hoặc hàng tháng. Với phù hoàng điểm do đái tháo đường và bệnh lý võng mạc do đái tháo đường dùng liều 0,3 mg, có thể bệnh nhân phải tiêm hàng tháng. Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan thận.

Tương tác thuốc

Chưa có thông tin về tương tác thuốc.

Tương kỵ

Chưa có nghiên cứu về tương hợp tương kỵ của thuốc, do vậy không dùng chung với thuốc khác

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều có thể làm tăng các ADR như tăng áp lực nội nhãn, mù thoáng qua, giảm thị lực, phù giác mạc, đau mắt.

Xử trí: Theo dõi áp lực nội nhãn và điều trị nếu cần.

Cập nhật lần cuối: 2019.

REPAGLINID

Tên chung quốc tế: Repaglinide.

Mã ATC: A10BX02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường typ 2, dẫn chất meglitinid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5 mg, 1 mg và 2 mg.

Được lực học

Repaglinid là một thuốc có tác dụng gây hạ đường huyết thuộc nhóm meglitinid, thuộc dẫn chất acid carbamoyl-methyl-benzoic, có tác dụng kích thích tế bào beta của tuyến tụy tiết insulin làm giảm glucose huyết. Cơ chế tác dụng của repaglinid là đóng kênh kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào beta, làm cho tế bào beta bị khử cực, kênh calci mở ra, khiến cho ion calci xâm nhập vào trong tế bào, kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào. Trên động vật thí nghiệm, repaglinid làm tăng nồng độ insulin trong huyết tương nhanh, nhiều hơn đồng thời gây hạ đường huyết sớm hơn so với glyburid và glimepirid. So với sulfonylurê, repaglinid có khởi đầu tác dụng sớm hơn, thời gian tác dụng ngắn hơn, nên ít gây tụt đường huyết kéo dài.

Repaglinid làm giảm nồng độ đường huyết cả lúc đói và sau bữa ăn trên động vật thí nghiệm, người khỏe mạnh và trên bệnh nhân đái tháo đường. Đồng thời repaglinid làm giảm nồng độ đường và hemoglobin A1c (HbA1c) trong huyết tương tương tự với thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê. Mức liều tối thiểu có tác dụng hạ đường huyết của repaglinid ít hơn 18 đến 25 lần so với glyburid và glimepirid. Mức độ giảm phụ thuộc vào liều dùng hàng ngày trong phạm vi 0,25 - 16 mg. Khác với các thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê, repaglinid không kích thích tiết insulin khi lượng đường huyết không tăng và lượng insulin được giải phóng sẽ giảm khi nồng độ đường huyết thấp. Repaglinid tác động đến hoạt động tiết insulin ở mức đường huyết trung bình từ 54 - 180 mg/dl,

khí nồng độ đường huyết vượt ngưỡng 270 mg/dl thì tăng liều repaglinid không làm tăng tiết insulin. Repaglinid tác động lên kênh kali và calci của tế bào beta tuyến tụy một cách khá chọn lọc trong khi đó không có tác động lên tế bào xương, cơ tim hay tuyến giáp. Repaglinid kích thích bài tiết insulin một cách sinh lý hơn so với sulfonylurê (nghĩa là khởi đầu tác dụng nhanh và thời gian tác dụng ngắn), nên repaglinid đặc biệt có ích để kiểm soát tăng đường huyết sau bữa ăn theo nguyên tắc “ăn một bữa, dùng một liều; không ăn, không dùng”.

Trong các nghiên cứu so sánh, cả ngắn ngày lẫn dài ngày, repaglinid (sau khi có điều chỉnh liều ban đầu) có tác dụng bằng glyburid và tác dụng hơn glipizid để điều trị tăng đường huyết ở người đái tháo đường typ 2 trước đó chưa được điều trị bằng các thuốc uống chống đái tháo đường khác. Giống như sulfonylurê, liệu pháp repaglinid thường làm tăng nồng độ insulin huyết sau bữa ăn.

Tác dụng hạ đường huyết của repaglinid không bị ảnh hưởng bởi thời gian mắc bệnh, chủng tộc hoặc tuổi.

Repaglinid tác động không đáng kể đến nồng độ lipid (cholesterol toàn phần, LDL, HDL) và fibrinogen trong máu. Với các người bệnh đã được điều trị bằng các thuốc chống đái tháo đường khác thì cân nặng không thay đổi khi chuyển sang dùng repaglinid trong khi đó với các bệnh nhân dùng repaglinid là lựa chọn đầu tiên thì cân nặng tăng khoảng 3,3%.

Dược động học

Dược động học của repaglinid không khác biệt giữa người khỏe mạnh và người mắc bệnh đái tháo đường typ 2.

Hấp thu: Repaglinid đường uống được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm nồng độ đỉnh 20%, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian đạt đỉnh trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khi dùng mức liều 2 mg và dùng nhiều liều trong 13 ngày trung bình là 27,7 nanogam/ml. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 khi dùng repaglinid với mức liều 0,5 mg; 1 mg; 2 mg hoặc 4 mg thì nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ đạt được lần lượt trong khoảng 8 - 9,8; 18,3 - 21,0; 26,0 - 29,0 và 65,8 - 69 nanogam/ml. Nồng độ insulin trong huyết tương bắt đầu tăng trong vòng 30 phút, đạt đỉnh sau khoảng 1,5 giờ và duy trì trong khoảng 3 - 3,5 giờ sau khi bệnh nhân đái tháo đường typ 2 dùng repaglinid đường uống. Sinh khả dụng đường uống đạt 56%. Repaglinid có tác dụng hạ đường huyết khi đói sau khoảng 1 - 2 tuần đầu điều trị, nồng độ đường huyết được ổn định trong vòng 2 tuần khi sử dụng mức liều 0,5 mg và ổn định trong vòng 3 tuần khi dùng ở mức liều 1 mg hoặc 4 mg trước ăn. Sinh khả dụng đường uống của repaglinid trên bệnh nhân nữ đái tháo đường typ 2 cao hơn bệnh nhân nam từ 15 - 70% khi điều trị ở mức liều từ 0,5 - 4 mg. Hấp thu của repaglinid có thể giảm khoảng 12,5%, đồng thời thời gian đạt đỉnh trong huyết tương cũng bị giảm tới 30% còn nồng độ đỉnh bị giảm tới 20%.

Phân bố: Thể tích phân bố của repaglinid khoảng 31 lít. Repaglinid liên kết mạnh với protein huyết tương tới 98%, chủ yếu liên kết với albumin hay acid alpha₁-glycoprotein. Repaglinid có thể phân bố vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Repaglinid phần lớn được chuyển hóa qua gan và bài tiết qua mật. Repaglinid nhanh chóng được chuyển hóa bởi cytochrom P450, isoenzym CYP 3A4 và 2C8. Đầu tiên repaglinid bị oxy hóa và dealkyl hóa để chuyển thành dạng chủ yếu acid dicarboxylic và tiếp tục bị oxy hóa thành dẫn chất amin thơm. Chất chuyển hóa acyl glucuronid được tạo ra từ nhóm các carboxylic của repaglinid và một số các chất chuyển hóa khác của repaglinid cũng được phát hiện. Nhưng các chất chuyển hóa của repaglinid không có tác dụng giảm đường huyết. Repaglinid không bị tích lũy

dùng mức liều trong khoảng chỉ định với liệu trình điều trị trong khoảng 4 tuần.

Thời trừ: Nửa đời thải trừ của repaglinid là khoảng 1 giờ khi dùng mức liều từ 0,5 - 4 mg. Khoảng 90% liều uống được đào thải qua phân trong đó chỉ có dưới 2% ở dạng repaglinid, 8% được đào thải qua nước tiểu với 0,1% dưới dạng repaglinid.

Ở các người bệnh suy gan, lượng repaglinid không liên kết được đào thải bị giảm, do đó repaglinid dạng không liên hợp và tổng lượng repaglinid trong huyết tương, diện tích dưới đường cong và thời gian trung bình tồn tại trong cơ thể bị tăng lên hơn so với người có chức năng gan bình thường.

Chỉ định

Người bệnh đái tháo đường typ 2 khi chế độ ăn và luyện tập hợp lý không kiểm soát được glucose huyết. Repaglinid có thể được dùng phối hợp với metformin hoặc thiazolidinedion, khi dùng đơn độc không kiểm soát được đường huyết. Nếu dùng phối hợp vẫn không kiểm soát được đường huyết, thì phải thay bằng insulin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Bệnh nhân đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin), peptide C âm tính. Bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm acid-ceton hôn mê hoặc không hôn mê, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.

Người suy gan nặng.

Sử dụng đồng thời gemfibrozil.

Trẻ em dưới 12 tuổi.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng repaglinid cho các bệnh nhân suy gan, suy thận nặng, người cao tuổi, suy dinh dưỡng hoặc bệnh nhân rối loạn chức năng tuyến thượng thận hoặc tuyến giáp có thể tăng tính nhạy cảm với hạ đường huyết.

Với người suy thận, không cần điều chỉnh liều khởi đầu, nhưng phải thận trọng khi tăng liều.

Với người suy gan, cũng không cần điều chỉnh liều khởi đầu, nhưng khoảng thời gian chờ để tăng liều phải dài hơn (> 1 tuần).

Người cao tuổi thường nhạy cảm với tình trạng hạ đường huyết, nên phải theo dõi chặt chẽ hơn khi bắt đầu điều trị với repaglinid.

Khi cần có thể ngừng trị liệu bằng repaglinid đối với người bệnh bị sốt cao, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật và tạm thời thay thế bằng insulin.

Cần thận trọng khi lựa chọn đối tượng người bệnh phù hợp, liều dùng và hướng dẫn đầy đủ cho người bệnh là rất quan trọng để tránh xảy ra hiện tượng tụt đường huyết điều trị bằng repaglinid.

Người lái xe và vận hành máy: Cần phải hết sức tránh vì tụt đường huyết có thể xảy ra.

An toàn và hiệu quả của repaglinid ở trẻ dưới 18 tuổi vẫn chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ thông tin về sự an toàn khi dùng repaglinid cho phụ nữ mang thai. Bởi vì bất kỳ sự bất thường đường huyết trong quá trình mang thai sẽ tăng nguy cơ các bất thường bẩm sinh. Vì vậy insulin vẫn được khuyến dùng cho suốt quá trình mang thai để kiểm soát đường huyết. Nếu phụ nữ đang dùng repaglinid mà có thai phải ngừng thuốc và thay bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin đầy đủ. Có bằng chứng cho thấy, repaglinid có trong sữa của chuột mẹ khi uống thuốc. Do đó, cần tránh dùng repaglinid cho phụ nữ cho con bú. Nếu cần dùng thuốc, phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Thần kinh: đau đầu (9 - 11%).

Nội tiết và chuyển hóa: hạ đường huyết (16 - 31%).

Hô hấp: nhiễm trùng đường hô hấp trên (10 - 16%).

Thường gặp

Tim mạch: thiếu máu cục bộ (4%), đau ngực (2 - 3%).

Tiêu hóa: tiêu chảy (4 - 5%), táo bón (2 - 3%), đau bụng buồn nôn, khó tiêu (5%), tăng enzym gan (1%).

Hệ sinh dục: viêm đường tiết niệu (2 - 3%)

Thần kinh cơ và cơ xương: đau lưng (5 - 6%), đau khớp (3 - 5%).

Hô hấp: viêm xoang (3 - 6%), viêm phế quản (2 - 6%).

Khác: dị ứng (1 - 2%).

Ít gặp

Sốc phản vệ, loạn nhịp tim, thiếu máu tan huyết, rối loạn chức năng gan (nặng), viêm gan cấp, tăng huyết áp, giảm bạch cầu và tiểu cầu, viêm tụy cấp, hội chứng Stevens-Johnson, rối loạn thị giác (thoáng qua).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tai biến trên (trừ tụt đường huyết) thường xảy ra trong giai đoạn đầu khi thăm dò liều và thường giảm, rồi mất đi trong quá trình điều trị. Trường hợp nặng, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy theo trạng thái người bệnh và nồng độ đường huyết. Repaglinid được dùng cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 với các liều dùng như sau:

Người lớn:

Người đái tháo đường typ 2 chưa từng dùng thuốc hoặc nồng độ HbA_{1c} dưới 8%, nên khởi đầu với liều 0,5 mg/lần, 3 lần/ngày, uống trước mỗi bữa ăn.

Bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết và có HbA_{1c} lớn hơn hoặc bằng 8%, thì liều khởi đầu là 1 mg hoặc 2 mg/lần, 3 lần/ngày, uống trước mỗi bữa ăn.

Điều chỉnh liều: Xác định mức liều điều chỉnh dựa trên cơ sở đáp ứng đường huyết khi dùng thuốc, thông thường cần xác định đường huyết lúc đói. Tăng liều lên gấp đôi đến mức liều tối đa là 4 mg/lần đến khi đạt được mục đích kiểm soát đường huyết. Ít nhất sau 1 tuần điều chỉnh liều cần kiểm tra đáp ứng của bệnh nhân.

Khoảng liều điều trị: 0,5 - 4 mg/lần. Repaglinid có thể được dùng 2, 3 hoặc 4 lần/ngày uống trước mỗi bữa ăn phụ thuộc vào đáp ứng và thay đổi phù hợp với chế độ ăn của bệnh nhân. Tổng liều trong ngày không quá 16 mg.

Dùng thay thế các thuốc chống đái tháo đường khác:

Repaglinid bắt đầu được dùng thay thế các thuốc chống đái tháo đường khác sau khi dừng thuốc trước đó 1 ngày. Cần theo dõi đường huyết của người bệnh chặt chẽ vì có thể có nguy cơ hiệp đồng tác dụng. Khi thay thế repaglinid bằng thuốc có nửa đời thải trừ dài như nhóm sulfonylurê (như clorpropamid) thì thời gian theo dõi cần dài hơn, có thể kéo dài tới 1 tuần.

Phối hợp điều trị:

Khi dùng repaglinid đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết phù hợp có thể dùng phối hợp với metformin hoặc thiazolidinedion và ngược lại khi đơn trị liệu với metformin và thiazolidinedion không hiệu quả thì có thể dùng phối hợp với repaglinid.

Liều dùng khởi đầu và cách điều chỉnh liều của repaglinid khi phối hợp điều trị với các thuốc điều trị đái tháo đường khác giống với trong đơn trị liệu bằng repaglinid. Thận trọng điều chỉnh liều của mỗi thuốc để đạt được liều nhỏ nhất có tác dụng dược lý. Thất bại điều trị khi đường huyết tăng lên so với trước khi phối hợp điều trị. Nếu đường huyết không đạt được mục tiêu sau khi thử nghiệm

phối hợp điều trị thì ngừng thuốc và sử dụng insulin. Khi đang điều trị bằng metformin, nhưng tỏ ra ít hiệu quả, nếu muốn phối hợp với repaglinid, thì vẫn giữ nguyên liều metformin và thêm repaglinid 0,5 mg/lần, 3 lần/ngày. Nếu vẫn không kiểm soát được đường huyết, thì có thể tăng liều repaglinid.

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân đái tháo đường suy thận

Cl_{cr} từ 40 - 80 ml/phút (suy thận nhẹ đến trung bình): Không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu.

Cl_{cr} từ 20 - nhỏ hơn 40 ml/phút (suy thận nặng): Liều khởi đầu 0,5 mg/lần trước bữa ăn, thận trọng khi điều chỉnh liều.

Cl_{cr} < 20 ml/phút: Chưa có nghiên cứu

Chạy thận nhân tạo: Chưa có nghiên cứu.

Điều chỉnh liều cho người suy gan:

Dùng nguyên liều khởi đầu và liều duy trì, cần tăng thời gian điều chỉnh giữa 2 liều.

Dùng repaglinid trong vòng từ 15 đến 30 phút trước khi ăn. Không dùng repaglinid nếu người bệnh không ăn để tránh hiện tượng hạ đường huyết. Nếu quên không uống thuốc một lần, thì đến bữa ăn sau vẫn uống thuốc như bình thường không được bù liều gấp đôi.

Với các bệnh nhân thêm bữa ăn có thể dùng thêm 1 liều trước bữa ăn thêm. Theo dõi các dấu hiệu hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi lòng bàn tay, toát mồ hôi và choáng).

Cần theo dõi các chỉ số đường huyết lúc đói và hemoglobin glycosylat (HbA_{1c}) sau mỗi 3 tháng dùng thuốc, với mục tiêu là đưa các chỉ số này về mức bình thường. Riêng trong quá trình điều chỉnh liều thì cần xác định chỉ số đường huyết lúc đói thường xuyên để kiểm tra sự đáp ứng của thuốc.

Mức chỉ số tham chiếu: Ở người lớn theo khuyến cáo của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) - 2010:

HbA_{1c} < 7%.

Đường huyết trước ăn trong khoảng 70 - 130 mg/dl (3,9 - 7,2 mmol/lít).

Đường huyết sau ăn < 180 mg/dl (10,0 mmol/lít).

Tác dụng điều trị đái tháo đường của repaglinid có thể giảm sau một thời gian dùng thuốc, do chính bệnh đái tháo đường diễn biến nặng lên, hoặc do cơ thể giảm đáp ứng với thuốc.

Phải hướng dẫn cho người bệnh biết nguyên nhân, biểu hiện và cách xử trí khi bị tụt đường huyết.

Tương tác thuốc

Không dùng repaglinid cùng với gemfibrozil và conivaptan.

Repaglinid có thể làm tăng tác dụng và mức độ của các thuốc hạ đường huyết.

Tác dụng của repaglinid có thể tăng khi dùng cùng các thuốc chống nấm (dẫn chất của azol, dùng toàn thân), conivaptan, cyclosporin hoặc các thuốc ức chế CYP 3A4, CYP2C8 ở mức độ trung bình, dasatinib, deferasirox, eltrombopag, gemfibrozil, các dược liệu có tác dụng hạ đường huyết, kháng sinh nhóm macrolid, pegvisomant, trimethoprim.

Tác dụng của repaglinid có thể giảm khi dùng với các thuốc corticoid (dạng uống, khí dung, toàn thân) hoặc các thuốc gây cảm ứng CYP 2C8, CYP 3A4, deferasirox, dược liệu gây cảm ứng CYP3A4, các thuốc luteinizing hormon-releasing hormon analog, dẫn chất của rifampicin, somatropin, thuốc lợi tiểu thiazid, toclizumab.

Tương tác với rượu, dược liệu và chế độ dinh dưỡng: Không dùng repaglinid khi uống rượu vì sẽ tăng nguy cơ hạ đường huyết. Thức ăn có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của repaglinid. Cần tránh dùng repaglinid cùng với linh thảo, lô hội, nham lê, mướp đắng, ngưi bàng, cần tây, hồ lô ba, tòi, nhân sâm, cây thực quỳ, lá han (có thể gây tăng nguy cơ hạ đường huyết).

Quá liều và xử trí

Nguyên nhân: Triệu chứng của tụt đường huyết là quan trọng nhất

khi dùng quá liều repaglimid. Ngoài ra, có nhiều yếu tố khác gây tụt đường huyết. Người bệnh không chấp hành tốt các yêu cầu của thầy thuốc, ăn uống thất thường, thiếu chất dinh dưỡng, thay đổi chế độ ăn, uống rượu nhất là lại kèm với ăn ớt, hoạt động thể lực quá mức so với bình thường; rối loạn chức năng gan, rối loạn chức năng thận, rối loạn mắt bù của hệ nội tiết đều ảnh hưởng đến chuyển hóa repaglinid hoặc phối hợp với thuốc khác làm tăng tác dụng của repaglinid.

Triệu chứng:

Nhẹ: nhức đầu, chóng mặt, người mệt lã, run rẩy, vã mồ hôi, da ẩm lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm.

Nặng: nôn, lú lẫn, mất ý thức, dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thờ nặng, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ đường huyết nặng có thể giống như một cơn đột quỵ.

Xử trí: Báo cho thầy thuốc ngay, nhập viện nếu bị nặng.

Trường hợp nhẹ: Cho uống glucose hoặc đường trắng khoảng 20 - 30 g hòa vào một cốc nước và theo dõi đường huyết. Cứ sau khoảng 15 phút lại lặp lại cho uống một lần, cho đến khi đường huyết trở về giới hạn bình thường.

Trường hợp nặng: Người bệnh hôn mê hoặc không uống được, phải tiêm ngay 50 ml dung dịch glucose 50% nhanh vào tĩnh mạch. Sau đó, phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10 - 20% để nồng độ đường huyết lên đến giới hạn bình thường. Cần theo dõi liên tục đường huyết đến 24 - 48 giờ, vì rất dễ xuất hiện cơn hạ đường huyết tái phát. Nếu quá nặng, có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp glucagon 1 mg. Nhưng cũng cần phải hết sức cẩn thận, tránh xảy ra tăng đường huyết.

Cập nhật lần cuối: 2017.

RETINOL
(Vitamin A)

Tên chung quốc tế: Retinol (vitamin A).

Mã ATC: A11CA01, S01XA02, D10AD02, R01AX02.

Loại thuốc: A11CA01: Vitamin A (đơn chất), D10AD02: retinoid dùng tại chỗ trị mụn trứng cá, S01XA02: các thuốc khác dùng trong nhãn khoa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng vitamin A trong thực phẩm thường được biểu thị dưới dạng đương lượng retinol (RE: Retinol equivalent).

1 RE = 1 microgam retinol = 3,3 IU.

1 IU tương đương 0,3 microgam retinol.

Viên nang: 50 000 IU.

Dung dịch uống nhỏ giọt: 150 000 IU/ml, lọ 7,5 ml.

Dung dịch tiêm: 50 000 IU/ml, ống 2 ml.

Thuốc mỡ bôi trên da: 200 000 IU/100 g mỡ, tuýp 50 g.

Thuốc mỡ tra mắt: 25 000 IU/100 g, tuýp 10 g.

Dung dịch nhỏ mắt: 150 000 IU/100 ml, lọ 10 ml

Chương trình bổ sung vitamin A liều cao dự phòng theo hướng dẫn của Bộ Y tế:

Viên nang màu đỏ: 200 000 IU.

Viên nang màu xanh: 100 000 IU.

Dược lực học

Vitamin A là một vitamin hòa tan trong mỡ, có trong thực phẩm

dưới nhiều dạng khác nhau. Thuật ngữ vitamin A bao gồm cả các carotenoid tiền vitamin A là tiền chất của retinol có trong thực phẩm. Retinol (vitamin A₁) có dưới dạng este hóa ở trong trứng, sữa toàn phần, bơ thực vật tăng cường, thịt và dầu cá biển.

3-dehydroretinol (vitamin A₂) có trong cá nước ngọt (thường hỗn hợp với retinol) và chỉ có khoảng 30 - 40% hoạt tính sinh học của retinol. Các sắc tố carotenoid tiền vitamin A, trong đó có beta-caroten có hoạt tính mạnh nhất, có ở trong rau, quả xanh và quả vàng đặc biệt là ở quả gấc, củ cà rốt, được chuyển thành retinol ở người.

Ở người, vitamin A ngoại sinh cần thiết cho cơ thể tăng trưởng và phát triển xương, thị lực, sinh sản và tính toàn vẹn của bề mặt niêm mạc và biểu mô. Ở võng mạc, retinol được chuyển thành aldehyd, cis-retinal, phối hợp với opsin để tạo thành rhodopsin là sắc tố của thị lực. Vitamin A cũng tác động như 1 đồng yếu tố trong nhiều phản ứng sinh hóa bao gồm tổng hợp mucopolysaccharid, tổng hợp cholesterol và chuyển hóa hydroxy steroid.

Nhu cầu vitamin A ở người dưới dạng vitamin A tạo sẵn (retinol).

Giai đoạn đời sống	Tuổi	Nam: microgam/ngày (IU/ngày)	Nữ: microgam/ngày (IU/ngày)
Trẻ nhỏ	0 - 6 tháng	400 (1 333 IU)	400 (1 333 IU)
	7 - 12 tháng	500 (1 667 IU)	500 (1 667 IU)
Trẻ em	1 - 3 tuổi	300 (1 000 IU)	300 (1 000 IU)
	4 - 8 tuổi	400 (1 333 IU)	400 (1 333 IU)
	9 - 13 tuổi	600 (2 000 IU)	600 (2 000 IU)
Thiếu niên	14 - 18 tuổi	900 (3 000 IU)	700 (2 333 IU)
Người lớn	≥ 19 tuổi	900 (3 000 IU)	700 (2 333 IU)
Mang thai	≤ 18 tuổi		750 (2 500 IU)
	≥ 19 tuổi		770 (2 567 IU)
Cho con bú	≤ 18 tuổi		1 200 (4 000 IU)
	≥ 19 tuổi		1 300 (4 333 IU)

Vitamin A có vai trò quan trọng đối với việc hình thành rhodopsin (ở võng mạc mắt giúp nhận được các hình ảnh trong điều kiện thiếu ánh sáng), đối với sự nhân lên của tế bào và dinh dưỡng cho biểu mô và mô.

Thiếu vitamin A dẫn đến khô mắt, vết Bitot, nhuyễn giác mạc, quáng gà, tăng sừng hóa ở da, dị sản biểu mô màng nhầy và giảm sức đề kháng với nhiễm khuẩn. Dùng vitamin A phục hồi hoàn toàn các dấu hiệu thiếu vitamin A trừ khi tổn thương không hồi phục của nhuyễn giác mạc.

Do nguy cơ quá liều vitamin A, một số nhà lâm sàng khuyến cáo không dùng các chế phẩm vitamin A trừ khi do thiếu vitamin A và trong các tình huống dự phòng thích hợp.

Dược động học

Hấp thu: Vitamin A được hấp thu ở đường tiêu hóa. Sự hấp thu vitamin A cần muối mật, enzym lipase của tụy và lipid từ chế độ ăn. Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn nếu liều không vượt quá nhu cầu sinh lý và nếu hấp thu mỡ bình thường. Hấp thu không đầy đủ nếu uống liều lớn và khi kém hấp thu mỡ, ăn ít protein hoặc có bệnh ở gan hoặc tụy. Các chế phẩm hòa tan trong nước của retinol hoặc este của retinol hấp thu ở đường tiêu hóa nhanh hơn dung dịch dầu. Este retinol bị thủy phân ở ruột do enzym tụy. Retinol được hấp thu và este lại chủ yếu tạo thành retinol palmitat. Este acid béo của retinol vào tuần hoàn nhờ vận chuyển của vi thể dưỡng chấp của bạch huyết. Sau khi uống retinol dung dịch dầu, nồng độ đỉnh huyết tương của este retinol đạt được sau khoảng 4 - 5 giờ và 3 - 4 giờ sau khi uống retinol hòa lẫn với nước; nồng độ huyết tương cũng cao hơn khi dùng chế phẩm hòa lẫn với nước của retinol so với chế phẩm dầu. Nồng độ retinol huyết thanh bình thường dao động từ 300 - 700 nanogam/ml ở người lớn và từ 200 - 500 nanogam/ml ở trẻ nhỏ.