

RIVAROXABAN

Tên chung quốc tế: Rivaroxaban.

Mã ATC: B01AF01.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu, ức chế yếu tố Xa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Dược lực học

Ức chế tạo thành cục máu đông do ức chế trực tiếp, chọn lọc và thuận nghịch yếu tố Xa (thành phần quan trọng trong phức hệ prothrombinase).

Dược động học

Hấp thu nhanh.

Phân bố: Thể tích phân bố khoảng 50 lít.

Liên kết protein huyết tương: 92 - 95% (chủ yếu với albumin).

Chuyển hóa qua gan bởi CYP3A4/5 và CYP2J2.

Sinh khả dụng tuyệt đối: 80 - 100% liều 10 mg, 66% liều 20 mg.

Sinh khả dụng tăng lên khi uống thuốc cùng thức ăn.

Nửa đời thải trừ: 5 - 9 giờ, ở người cao tuổi: 11 - 13 giờ.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương: 2 - 4 giờ.

Thải trừ: 66% qua nước tiểu, 28% qua phân.

Chỉ định

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu có thể dẫn đến thuyên tắc phổi ở bệnh nhân sau phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu.

Rung nhĩ không do bệnh van tim: Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.

Điều trị thuyên tắc phổi.

Dự phòng nguy cơ tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc thuyên tắc phổi.

Dự phòng đột quỵ sau hội chứng mạch vành cấp có tăng các chỉ điểm sinh học (biomarker) tim (phối hợp với aspirin và/hoặc clopidogrel).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Xuất huyết cấp tính.

Đang trong hội chứng mạch vành cấp, trước khi xảy ra đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

Khối u ác tính, giãn tĩnh mạch thực quản, mới phẫu thuật não, loét tiêu hóa trong thời gian gần đây, xuất huyết nội sọ trong thời gian gần, mới phẫu thuật mắt hoặc cột sống, có nguy cơ chảy máu nặng, phình mạch.

Thận trọng

Nguy cơ huyết khối dẫn đến đột quỵ nếu dùng thuốc chống đông sớm mà không có các liệu pháp thay thế phù hợp. Một số thử nghiệm lâm sàng cho thấy tăng nguy cơ đột quỵ khi chuyển từ rivaroxaban sang warfarin. Nếu dùng rivaroxaban vì các lý do khác ngoài lý do xuất huyết hoặc sau khi kết thúc 1 liệu trình, cần cân nhắc các thuốc chống đông thay thế. Cần đặc biệt thận trọng khi chuyển từ thuốc ức chế yếu tố Xa sang warfarin bởi warfarin bắt đầu tác dụng thường muộn.

Bệnh nhân dùng thuốc chống đông có nguy cơ bị máu tụ ngoài màng cứng hoặc máu tụ tủy sống khi dùng đồng thời với gây tê ngoài màng cứng/tủy sống hoặc chọc dò tủy sống. Biểu chứng này có thể dẫn đến liệt tạm thời hoặc vĩnh viễn. Để giảm nguy cơ này, cần cân nhắc đặt hoặc gỡ cathete ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống khi không có tác dụng của rivaroxaban. Mặc dù chưa có ngưỡng thời gian tối ưu nhưng ít nhất nên cách liều rivaroxaban cuối cùng 18 giờ và sau khi làm thủ thuật xong, đợi ít nhất 6 giờ trước khi dùng liều chống đông tiếp theo. Nếu có chấn thương sau

chọc dò, cần ngưng dùng rivaroxaban trong vòng 24 giờ. Cần theo dõi bệnh nhân về những biểu hiện tổn thương thần kinh, nếu có nghi ngờ máu tụ, cần chẩn đoán và điều trị ngay lập tức.

Rivaroxaban làm tăng nguy cơ xuất huyết và có thể gây biến chứng xuất huyết nghiêm trọng. Cần cân nhắc cẩn thận việc dùng rivaroxaban ở bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết. Nếu dùng thuốc, cần theo dõi thường xuyên. Ngưng dùng thuốc khi có xảy ra xuất huyết cấp tính. Nguy cơ xuất huyết tăng lên ở những bệnh nhân suy thận, bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc tác động lên huyết động như aspirin, thuốc tiêu cục máu đông, các thuốc ức chế Pgp và CYP3A4.

Hiệu quả và độ an toàn của việc dùng rivaroxaban trên bệnh nhân dùng van tim nhân tạo chưa được xác lập. Nói chung, không khuyến cáo dùng trên đối tượng này.

Rivaroxaban không được khuyến cáo làm thuốc khởi đầu điều trị (thay thế cho heparin) ở bệnh nhân thuyên tắc phổi có bất thường huyết động hoặc đang dùng thuốc tiêu cục máu đông hoặc đang làm thủ thuật thông tắc mạch phổi.

Không nên dùng rivaroxaban ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng hoặc bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan tới bệnh lý về đông máu.

Độ thanh thải rivaroxaban giảm đi ở bệnh nhân suy thận, làm tăng tác dụng toàn thân. Nên ngưng dùng thuốc ở bệnh nhân có suy thận cấp.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được xác lập.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng rivaroxaban ở phụ nữ mang thai. Do những nguy cơ có thể xảy ra với phụ nữ mang thai, cần cân nhắc kỹ những lợi ích thu được và những nguy cơ có thể xảy ra cho mẹ và thai nhi. Những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần thảo luận với bác sĩ về kế hoạch mang thai trước khi dùng rivaroxaban.

Thời kỳ cho con bú

Rivaroxaban và/hoặc các sản phẩm chuyển hóa của nó được tiết vào sữa trong thí nghiệm trên chuột. Chưa biết rõ thuốc có bài xuất vào sữa mẹ không. Cần thận trọng cân nhắc xem nên ngưng cho con bú hay nên ngưng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu

Chóng mặt, đau đầu, xuất huyết, hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, đau đầu chi.

Ban da, mày đay, suy thận.

Ít gặp

Phù mạch, khô miệng, mệt mỏi, ngất, nhịp nhanh, tăng tiểu cầu.

Hiếm gặp

Vàng da, phù.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các biến chứng xuất huyết cần được điều trị bằng các biện pháp tiêu chuẩn, có thể xem xét việc dùng yếu tố VIIa. Đang có những nghiên cứu về việc dùng thuốc giải độc đặc hiệu andexanet alfa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dùng đường uống. Viên 15 - 20 mg nên uống trong bữa ăn, viên 10 mg có thể uống trong hoặc xa bữa ăn. Nếu bỏ liều rivaroxaban, cần uống bù càng sớm càng tốt. Nếu bệnh nhân dùng liều 15 mg, 2 lần/ngày mà quên uống 1 viên, có thể uống 2 viên cùng lúc để đảm bảo tổng liều 30 mg/ngày, ngày hôm sau lại quay về chế độ liều như bình thường.

Nếu bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền ra, uống ngay cùng một chút nước táo. Khi dùng viên nghiền, cần uống trong

bữa ăn. Nếu bệnh nhân ăn bằng ống xông mũi hoặc dạ dày, có thể nghiền viên, phân tán trong 50 ml nước, sau khi cho uống thuốc, cần đưa thức ăn ngay.

Không nên đưa thuốc bằng 1 phương pháp khiến thuốc nằm xa dạ dày vì có nguy cơ giảm hấp thu.

Liều dùng

Người lớn

Phòng huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng: 10 mg, 1 lần/ngày, trong vòng 2 tuần. Bắt đầu dùng thuốc sau phẫu thuật 6 - 10 giờ.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi: Liều khởi đầu 15 mg, 2 lần/ngày, trong vòng 21 ngày. Dùng thuốc trong bữa ăn.

Dự phòng tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi, dự phòng đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim: 20 mg, 1 lần/ngày. Dùng thuốc trong bữa ăn.

Dự phòng đột quỵ sau hội chứng mạch vành cấp có tăng các chỉ điểm sinh học (biomarker) tim (phối hợp với aspirin và/hoặc clopidogrel): 2,5 mg, 2 lần/ngày, trong vòng 12 tháng.

Suy gan:

Tránh dùng rivaroxaban ở người suy gan nặng hoặc vừa hoặc có bất kỳ bệnh gan nào liên quan đến bệnh lý đông máu.

Suy thận:

Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ động mạch:

Cl_{cr} 15 - 50 ml/phút: Liều 15 mg/1 lần/ngày cùng bữa tối.

Cl_{cr} < 15 ml/phút: Tránh dùng thuốc.

Cần định kỳ đánh giá chức năng thận để điều chỉnh liều. Ngưng dùng thuốc nếu có suy thận cấp tiến triển.

Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân sau phẫu thuật khay khớp háng hoặc khớp gối:

Cl_{cr} < 30 ml/phút: Tránh dùng thuốc.

Cl_{cr} 30 - 50 ml/phút: Không cần điều chỉnh liều. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ. Ngưng dùng thuốc nếu có suy thận cấp tiến triển.

Điều trị và dự phòng thứ cấp huyết khối tĩnh mạch:

Cl_{cr} < 30 ml/phút: Tránh dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Rivaroxaban chuyển hóa bởi CYP3A4 và 2J2 và được vận chuyển bởi Pgp. Các chất ức chế (ví dụ, clarithromycin, erythromycin, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, conivaptan) hoặc cảm ứng (ví dụ carbamazepin, phenytoin, rifampicin) của những enzym hoặc protein vận chuyển này có thể làm thay đổi dược động học của rivaroxaban.

Tránh dùng đồng thời với: Các thuốc chống đông khác như apixaban, dabigatran, edoxaban, hemin, urokinase, vorapaxar.

Rivaroxaban có thể làm tăng tác dụng của: collagenase (đường toàn thân), deferasirox, acid deoxycholic, ibritumomab, nintedanib, obinutuzumab, omacetaxin, tositumomab và iodine 131 tositumomab.

Tác dụng của rivaroxaban có thể tăng lên khi dùng đồng thời với:

Các thuốc chống đông khác hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu, erythromycin (đường toàn thân), acid fusidic (đường toàn thân), các thảo dược có tác động lên huyết động, NSAID, acid béo omega 3, limaprost, osimertinib, pentosan polysulfat, dẫn chất prostacyclin, sugammadex, các thuốc tiêu cục máu đông, tipranavir, urokinase, vitamin E, vorapaxar.

Nước bưởi chùm có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban khi dùng đồng thời.

Tác dụng của rivaroxaban có thể giảm đi khi dùng đồng thời với:

Yếu tố X, bosentan, dabrafenib, deferasirox, dẫn chất estrogen, nevirapin, osimertinib, progestin, siltuximab, tocilizumab.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về liều độc của rivaroxaban.

Biến chứng thường gặp do quá liều là xuất huyết. Theo dõi các dấu hiệu xuất huyết. Ngưng dùng thuốc khi có dấu hiệu xuất huyết.

Trong trường hợp quá liều nhẹ hoặc vừa: Điều trị triệu chứng, theo dõi các dấu hiệu xuất huyết. Với bệnh nhân xuất huyết nặng có thể xem xét truyền hồng cầu hoặc huyết tương tươi đông lạnh.

Với bệnh nhân vừa dùng quá liều và vẫn duy trì hô hấp bình thường, có thể dùng than hoạt tính. Bệnh nhân có xuất huyết nội sọ hoặc xuất huyết dạ dày, cần xem xét đặt ống dẫn lưu.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Rivaroxaban liên kết protein huyết tương với tỷ lệ cao, do đó, thẩm phân máu không hiệu quả trong trường hợp quá liều.

Các chất đối kháng như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa, yếu tố VIIa có thể được dùng để đảo ngược tác dụng của rivaroxaban nhưng chưa có đủ dữ liệu lâm sàng để kiểm chứng. Tương tự, không có đủ dữ liệu lâm sàng về khả năng đảo ngược tác dụng của rivaroxaban bởi acid tranexamic, acid aminocarproic, desmopressin.

Cập nhật lần cuối: 2017.

RIVASTIGMIN

Tên chung quốc tế: Rivastigmin.

Mã ATC: N06DA03.

Loại thuốc: Thuốc hưng thần, thuốc điều trị sa sút trí tuệ, kháng cholinesterase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg.

Dung dịch uống: 2 mg/ml.

Miếng dán giải phóng thuốc qua da: 4,6 mg/24 giờ; 9,5 mg/24 giờ; 13,3 mg/24 giờ.

Dược lực học

Rivastigmin là một chất ức chế acetyl- và butyryl-cholinesterase thuộc loại carbamat, tạo điều kiện cho sự dẫn truyền thần kinh cholinergic bằng cách làm chậm sự thoái biến của acetylcholin được giải phóng bởi các tế bào thần kinh cholinergic còn nguyên vẹn. Do đó, rivastigmin có tác dụng cải thiện tình trạng thiếu hụt nhận thức thông qua hệ cholinergic trong chứng sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Alzheimer.

Rivastigmin tương tác với các enzym đích của nó bằng cách tạo thành một phức hợp liên kết cộng hóa trị tạm thời làm bất hoạt các enzym. Hoạt tính của enzym trở về mức nền khoảng 9 giờ sau khi đạt được hiệu quả ức chế tối đa. Ở những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, sự ức chế acetylcholinesterase trong dịch não tủy phụ thuộc vào liều dùng đường uống rivastigmin (với liều 6 mg, 2 lần/ngày, là liều cao nhất được thử nghiệm).

Dược động học

Hấp thu: Rivastigmin được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 giờ. Khi có tương tác của rivastigmin với enzym đích, sinh khả dụng lớn hơn khoảng 1,5 lần so với tăng liều thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 36-40%. Dùng rivastigmin cùng với thức ăn sẽ làm chậm sự hấp thu (Tmax) 90 phút và giảm Cmax và tăng AUC khoảng 30%.

Miếng dán lên da đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 8 giờ. AUC của rivastigmin và chất chuyển hóa đạt được cao nhất khi dán vào vùng lưng trên, ngực và tay. Nếu dán vùng bụng hoặc đùi, AUC giảm 20 - 30%.