

Liều lượng

Liều lượng phải được điều chỉnh cẩn thận, tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh. Nên dùng một máy kích thích dây thần kinh ngoại biên để giám sát chính xác mức độ giãn thần kinh - cơ, để giảm thiểu khả năng quá liều và để đánh giá hồi phục sau chẹn thần kinh - cơ.

Giãn cơ trong phẫu thuật**Người lớn**

Liều khởi đầu (để đặt nội khí quản) thông thường là 0,6 mg/kg, tiêm tĩnh mạch nhanh. Sau khi tiêm, giãn cơ cần thiết để đặt nội khí quản đạt được trong vòng 1 phút với hầu hết bệnh nhân.

Liều duy trì: Liều duy trì khuyến cáo là 0,15 mg/kg, tiêm tĩnh mạch nhanh, trong trường hợp gây mê hô hấp kéo dài liều này nên giảm xuống 0,075 - 0,1 mg/kg. Liều duy trì tốt nhất khi mức độ giãn cơ hồi phục 25% so với mức kiểm soát.

Tiêm truyền liên tục: Nên sử dụng liều tải 0,6 mg/kg, khi thần kinh cơ bắt đầu hồi phục nên bắt đầu tiêm truyền. Ở người lớn trong điều kiện gây mê tĩnh mạch, tốc độ tiêm truyền cần để duy trì tác dụng ức chế thần kinh cơ ở mức 0,3 - 0,6 mg/kg/giờ và trong điều kiện gây mê hô hấp là 0,3 - 0,4 mg/kg/giờ. Cần kiểm soát liên tục tác dụng ức chế thần kinh cơ do tốc độ tiêm truyền có thể thay đổi giữa các bệnh nhân và theo các phương pháp gây mê sử dụng.

Trẻ em: Liều ở trẻ em tương tự người lớn. Tuy nhiên thời gian tác dụng khi sử dụng liều đơn trong đặt nội khí quản thường dài hơn ở trẻ sơ sinh (0 - 27 ngày) và trẻ nhỏ (28 ngày - 2 tháng). Tốc độ tiêm truyền ở trẻ em là tương tự người lớn trừ trẻ 2 - 11 tuổi. Với trẻ từ 2 - 11 tuổi cần tốc độ tiêm truyền cao hơn.

Người cao tuổi, bệnh nhân suy gan/thận: Liều khởi đầu (để đặt nội khí quản) thông thường là 0,6 mg/kg. Bất kể kỹ thuật gây mê nào được sử dụng, liều duy trì khuyến cáo là 0,075 - 0,1 mg/kg, tốc độ tiêm truyền khuyến cáo 0,3 - 0,4 mg/kg/giờ.

Bệnh nhân béo phì (có cân nặng vượt quá 30% trọng lượng cơ thể lý tưởng của họ): Nên giảm liều theo cân nặng lý tưởng tính toán.

Bệnh nhân hồi sức tích cực

Đặt nội khí quản: Liều tương tự như đã mô tả trong phần đặt nội khí quản trong phẫu thuật.

Liều duy trì: Nên sử dụng liều tải 0,6 mg/kg, khi thần kinh cơ bắt đầu hồi phục nên bắt đầu tiêm truyền. Cần hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân. Tốc độ tiêm truyền khởi đầu khuyến cáo ở người lớn là 0,3 - 0,6 mg/kg/giờ trong suốt giờ đầu đưa thuốc, cần giảm trong 6 - 12 giờ tiếp theo theo đáp ứng người bệnh.

Đối tượng đặc biệt: Thuốc không được khuyến cáo cho việc thông khí nhân tạo trong khoa hồi sức tích cực trên trẻ em và người già do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Tương tác thuốc

Các thuốc làm tăng tác dụng của rocuronium:

Các thuốc gây mê nhóm halothan làm tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ của rocuronium.

Suxamethonium: Làm tăng tác dụng của rocuronium.

Các corticosteroid: Sử dụng kéo dài corticoid phối hợp với rocuronium gây giãn cơ kéo dài hoặc các bệnh lý trên cơ.

Một số thuốc khác: Các kháng sinh như aminoglycosid, lincosamid, các kháng sinh nhóm polypeptid, kháng sinh acylamino - penicilin, các thuốc lợi tiểu, quinidin, muối magesi, các thuốc chẹn kênh calci, muối lithi, các thuốc gây tê tại chỗ (lidocain, bupivacain), phenytoin, thuốc chẹn beta. Tình trạng giãn cơ lại đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng các thuốc trên sau phẫu thuật.

Các thuốc làm giảm tác dụng của rocuronium: Phenytoin, carbamazepin, calci clorid, kali clorid, các thuốc ức chế protease (gabexat, ulinastatin).

Các thuốc làm thay đổi tác dụng giãn cơ của rocuronium: Phối hợp

các thuốc ức chế thần kinh cơ không khử cực khác với rocuronium có thể làm giảm hoặc tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ, phụ thuộc vào thứ tự đưa thuốc và tác nhân sử dụng.

Ảnh hưởng của rocuronium lên thuốc khác: Phối hợp rocuronium với lidocain làm tăng thời gian khởi phát tác dụng của lidocain.

Tương kỵ

Rocuronium tương kỵ với các dung dịch có chứa các chất sau: Amoxicilin, amphotericin, azathioprin, cefazolin, cloxacilin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, hydrocortison (succinat natri), insulin, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolon (succinat natri), thiopental, trimethoprim và vancomycin.

Tương hợp

Rocuronium bromid có thể pha vào các dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, Ringer lactat. Dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có thể xuất hiện yếu cơ, suy hô hấp, ngừng thở trong quá trình phẫu thuật và gây mê.

Xử trí: Khi dùng thuốc quá liều, cần xử trí bằng điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng, bệnh nhân nên tiếp tục được trợ hô hấp và an thần. Có hai phương pháp có thể lựa chọn để hồi phục tác dụng ức chế thần kinh cơ: (1) Có thể sử dụng sugammadex cho các trường hợp ức chế mạnh và sâu. Liều sugammadex phụ thuộc vào mức độ ức chế thần kinh cơ và chỉ nên dùng ở người lớn. (2) Có thể dùng các thuốc ức chế cholinesterase (như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium) khi quá trình hồi phục tự phát bắt đầu với liều phù hợp để làm đảo ngược tác dụng giãn cơ của rocuronium bromid. Nếu các thuốc ức chế cholinesterase không hiệu quả, thông khí nhân tạo nên tiếp tục đến tận khi bệnh nhân có thể tự thở. Việc lặp lại liều các thuốc ức chế cholinesterase có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

Cập nhật lần cuối: 2017.

ROSUVASTATIN

Tên chung quốc tế: Rosuvastatin.

Mã ATC: C10AA07.

Loại thuốc: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc điều chỉnh rối loạn lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 5 mg, 10 mg, 20 mg và 40 mg.

Dược lực học

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase tại gan, là enzym xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol.

Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào ở gan, do vậy làm tăng hấp thu và dị hóa LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL tại gan, vì vậy làm giảm số lượng các thành phần VLDL và LDL.

Dược động học

Hấp thu: Nồng độ đỉnh trong huyết tương của rosuvastatin đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 20%.

Phân bố: Rosuvastatin phân bố rộng rãi ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-C. Thể tích phân bố của rosuvastatin khoảng 134 lít. Khoảng 90% rosuvastatin kết hợp với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin.

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hóa (khoảng 10%). CYP2C9 là isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa, CYP2C19,

CYP3A4 và CYP2D6 tham gia ở mức độ thấp hơn. Chất chuyển hóa chính được xác định là N-desmethyl và lacton. N-desmethyl có hoạt tính yếu hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton không có hoạt tính về mặt lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn.

Thải trừ: Khi dùng đường uống, khoảng 90% rosuvastatin được thải trừ ở dạng không đổi qua phân (bao gồm hoạt chất được hấp thu và không được hấp thu) và phần còn lại được bài tiết ra nước tiểu (5%) dưới dạng không đổi. Nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 19 giờ. Độ thanh thải trong huyết tương trung bình khoảng 50 lít/giờ. Nếu dùng đường tiêm, khoảng 28% thuốc thải trừ qua thận và 72% thải trừ qua gan.

Tuổi và giới: Không có tác động liên quan đến lâm sàng của tuổi hoặc giới tính đến được động học của rosuvastatin trên người trưởng thành. Không có sự khác biệt về nồng độ rosuvastatin trong huyết tương giữa nam và nữ, giữa người già và người trẻ. Được động học của rosuvastatin trên trẻ em và thiếu niên bị tăng cholesterol huyết gia đình kiểu dị hợp tử tương tự hoặc thấp hơn trên người tình nguyện trưởng thành.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và C_{max} trung bình của người châu Á tăng khoảng gấp 2 lần so với người da trắng phương Tây. Ảnh hưởng của các yếu tố di truyền và môi trường đối với sự thay đổi này chưa xác định được.

Suy thận: Trong nghiên cứu trên người suy thận ở nhiều mức độ khác nhau cho thấy bệnh suy thận ở mức độ từ nhẹ đến vừa không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl trong huyết tương. Bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút) có nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao gấp 3 lần và nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl tăng cao gấp 9 lần so với người tình nguyện khoẻ mạnh.

Suy gan: Ở bệnh nhân bệnh gan do rượu mạn tính, nồng độ rosuvastatin huyết tương tăng rất ít. Bệnh nhân Child-Pugh A, C_{max} và AUC tăng lên 60% và 5% so với người có chức năng gan bình thường. Ở bệnh nhân Child-Pugh B, C_{max} và AUC tăng lên lần lượt 100% và 21% so với người có chức năng gan bình thường.

Chỉ định

Rối loạn lipid huyết

Là một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các liệu pháp không dùng thuốc khác (như tập thể dục, giảm cân) trong bệnh lý: Tăng cholesterol huyết nguyên phát (loại IIa kể cả tăng cholesterol huyết gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid huyết hỗn hợp (loại IIb); Bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol huyết gia đình kiểu dị hợp tử (HeFH) nhằm làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và ApoB; Rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu typ III); Bệnh nhân người lớn có tăng triglycerid;

Tăng cholesterol huyết gia đình kiểu đồng hợp tử: Dùng hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các biện pháp điều trị giảm lipid khác (như gạn tách LDL huyết) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

Dự phòng biến cố tim mạch

Làm chậm tiến triển của bệnh xơ vữa động mạch như là một phần của chiến lược điều trị nhằm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C để đạt các mức mục tiêu.

Phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát: Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ và giảm nguy cơ thủ thuật tái tưới máu mạch vành trên bệnh nhân không có bằng chứng lâm sàng về bệnh mạch vành nhưng có các nguy cơ bệnh tim mạch.

Chống chỉ định

Quá mẫn với rosuvastatin.

Bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển kể cả tăng transaminase

huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân, và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

Suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút), có bệnh lý về cơ, bệnh nhân đang sử dụng cyclosporin.

Phụ nữ mang thai và cho con bú, phụ nữ có khả năng có thai do không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân: suy thận độ vừa ($Cl_{cr} < 60$ ml/phút), suy giáp, tiền sử gia đình hoặc bản thân có bệnh lý cơ có tính di truyền, tiền sử tổn thương cơ trước đây gây ra bởi thuốc ức HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat, nghiện rượu, các tình trạng làm tăng nồng độ thuốc trong máu, bệnh nhân là người châu Á, dùng kết hợp fibrat.

Thận trọng

Ảnh hưởng trên thân: Protein niệu đã được ghi nhận khi dùng rosuvastatin liều cao, đặc biệt ở liều 40 mg, phần lớn tình trạng này thoáng qua hoặc thỉnh thoảng xảy ra.

Ảnh hưởng trên cơ vân: Đau cơ, các bệnh lý về cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận khi dùng rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20 mg. Nguy cơ của bệnh lý về cơ trong khi dùng rosuvastatin có thể tăng lên khi dùng cùng các thuốc hạ lipid huyết khác (fibrat hoặc niacin), gemfibrozil, cyclosporin, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, simeprevir hoặc colchicin. Ngừng sử dụng rosuvastatin nếu nồng độ creatin kinase (CK) tăng quá cao, bệnh nhân có bệnh lý cơ cấp tính, nghiêm trọng hoặc có nguy cơ bị tiêu cơ vân thứ phát do suy thận phát triển. Đã có báo cáo về bệnh hoại tử cơ do nguyên nhân miễn dịch, là bệnh cơ tự miễn liên quan đến sử dụng statin.

Đo nồng độ creatin kinase (CK): Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần ULN, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Ảnh hưởng trên gan: Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng rosuvastatin ở bệnh nhân nghiện rượu nặng hoặc có tiền sử bệnh gan. Các thử nghiệm chức năng gan được khuyến cáo thực hiện trước khi điều trị và 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin. Nên ngừng hoặc giảm liều rosuvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Đã có báo cáo về tình trạng vàng da và suy gan dẫn đến tử vong trong quá trình dùng rosuvastatin.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy có sự gia tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian ở bệnh nhân Châu Á so với người da trắng.

Tác động trên hệ nội tiết: Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết lúc đói đã được ghi nhận khi dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả rosuvastatin.

Sử dụng trên trẻ em: Không phát hiện ảnh hưởng của thuốc lên chiều cao, cân nặng, BMI hay sự trưởng thành sinh dục sau 2 năm điều trị trên bệnh nhi.

Thuốc chống đông coumarin: Thận trọng khi sử dụng đồng thời với rosuvastatin do kéo dài thời gian prothrombin/INR.

Thời kỳ mang thai

Rosuvastatin chống chỉ định cho phụ nữ mang thai do tính an toàn trên phụ nữ mang thai chưa được thiết lập và không có lợi ích rõ

ràng khi dùng rosuvastatin trong suốt thai kỳ. Phụ nữ có thể mang thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai thích hợp. Do các chất ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác cần thiết cho sự phát triển bào thai, nên khi sử dụng rosuvastatin có thể gây hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Rosuvastatin chống chỉ định sử dụng trong suốt thời kỳ cho con bú. Ở chuột, rosuvastatin bài tiết qua sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết qua sữa ở người và ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR được ghi nhận khi dùng rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua.

Thường gặp

Nội tiết: đái tháo đường.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: táo bón, buồn nôn, đau bụng.

Cơ xương và mô liên kết: đau cơ.

Khác: suy nhược.

Ít gặp

Da và mô dưới da: ngứa, phát ban và mày đay

Hiếm gặp

Máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch: các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.

Tiêu hóa: viêm tụy.

Gan mật: tăng transaminase gan.

Cơ xương và mô liên kết: bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Rất hiếm gặp

Thần kinh: bệnh đa dây thần kinh, mất trí nhớ, lú lẫn.

Gan mật: vàng da, viêm gan.

Cơ xương và mô liên kết: đau khớp.

Thận và tiết niệu: tiểu ra máu.

Nội tiết: vú to ở nam giới.

Chưa xác định được tần suất:

Trầm cảm, bệnh thần kinh ngoại vi, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và gặp ác mộng), ho, khó thở, tiêu chảy, hội chứng Stevens-Johnson, rối loạn gân cơ, đứt gân, bệnh hoại tử cơ do nguyên nhân miễn dịch, phù, tăng đường huyết, tăng HbA1c.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi sát các ADR và xem xét ngừng rosuvastatin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc dùng theo đường uống bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc xa bữa ăn. Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải theo chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị.

Liều dùng

Điều trị rối loạn lipid huyết

Liều khởi đầu khuyến cáo từ 5 - 10 mg, uống ngày 1 lần. Khoảng liều rosuvastatin ở người lớn là từ 5 - 40 mg, uống ngày 1 lần.

Việc chọn lựa liều khởi đầu nên lưu ý đến mức cholesterol của từng bệnh nhân, nguy cơ tim mạch sau này cũng như khả năng xảy ra các ADR. Hiệu chỉnh liều đến liều kế tiếp có thể thực hiện sau 4 tuần nếu cần thiết. Vì tần suất ADR tăng khi dùng liều 40 mg so với các liều thấp hơn, việc chuẩn liều lần cuối đến 40 mg chỉ nên được xem xét cho các bệnh nhân tăng cholesterol huyết nặng có nguy cơ cao về bệnh tim mạch (đặc biệt là các bệnh nhân tăng cholesterol huyết gia đình), mà không đạt được mục tiêu điều trị ở liều 20 mg. Cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

Dự phòng biến cố tim mạch

Uống 20 mg mỗi ngày.

Trẻ em

Tăng cholesterol huyết gia đình kiểu dị hợp từ trên trẻ em (6 - 17 tuổi): Liều thường dùng là 5 - 20 mg/ngày, tối đa 20 mg/ngày (liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này). Điều chỉnh liều chỉ nên thực hiện sau khoảng thời gian ≥ 4 tuần.

Tăng cholesterol huyết gia đình kiểu đồng hợp từ (7 đến 17 tuổi): Liều khuyến cáo là 20 mg/lần, ngày 1 lần.

Người cao tuổi: Nên bắt đầu với liều 5 mg, 1 lần/ngày ở người hơn 70 tuổi. Không cần điều chỉnh liều do tuổi tác.

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy thận nặng.

Người suy gan: Mức độ tiếp xúc với rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian không tăng ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên mức độ tiếp xúc với thuốc tăng lên đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh 8 và 9. Ở những bệnh nhân này nên xem xét đến việc đánh giá chức năng thận. Chưa có kinh nghiệm trên các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh trên 9. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho các bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển.

Bệnh nhân châu Á: Ở bệnh nhân châu Á, cần nhắc khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày do gia tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương. Lưu ý đến việc tăng mức độ tiếp xúc với thuốc ở bệnh nhân châu Á khi không kiểm soát đủ với liều trên 20 mg/ngày.

Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc

Phối hợp với cyclosporin: Liều rosuvastatin không quá 5 mg/lần/ngày.

Phối hợp với gemfibrozil: Khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày, liều dùng không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày.

Phối hợp với atazanavir và ritonavir, lopinavir và atazanavir, hoặc simeprevir: Khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày, liều dùng rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày.

Tương tác thuốc

Cyclosporin: Làm tăng AUC của rosuvastatin lên 7 lần. Chống chỉ định dùng rosuvastatin ở những bệnh nhân đang dùng cyclosporin.

Gemfibrozil: Gemfibrozil làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin. Nên tránh phối hợp, trong trường hợp phải sử dụng cùng lúc thì liều dùng rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg, 1 lần/ngày.

Thuốc ức chế protease: Phối hợp thuốc ức chế protease lopinavir/ritonavir hoặc atazanavir/ritonavir hoặc phối hợp với simeprevir làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin (AUC) gấp 3 lần. Khi dùng cùng, liều rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg, 1 lần/ngày. Cần thận trọng khi dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế protease.

Thuốc chống đông coumarin: Rosuvastatin làm tăng đáng kể chỉ số INR và/hoặc xuất hiện chảy máu trên lâm sàng ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin.

Niacin: Nguy cơ tác động lên hệ cơ vân có thể gia tăng khi sử dụng rosuvastatin phối hợp với niacin ở liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g niacin/ngày).

Fenofibrat: Không có sự gia tăng đáng kể trên lâm sàng AUC của rosuvastatin hay fenofibrat. Do nguy cơ bệnh lý về cơ gia tăng khi dùng đồng thời chất ức chế HMG-CoA reductase với fenofibrat, nên thận trọng khi phối hợp fenofibrat với rosuvastatin.

Colchicin: Các trường hợp tổn thương cơ (có thể tiêu cơ vân) đã được ghi nhận khi dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase (bao gồm rosuvastatin) đồng thời với colchicin.

Ezetimib: Sử dụng đồng thời 10 mg rosuvastatin và 10 mg ezetimib dẫn đến gia tăng gấp 1,2 lần AUC của rosuvastatin ở bệnh nhân

tăng cholesterol huyết.

Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời rosuvastatin với hỗn dịch kháng acid có chứa nhôm và magesi hydroxyd dẫn đến giảm nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khoảng 50%. Tác động này đã được giảm nhẹ khi các thuốc kháng acid được dùng sau khi uống rosuvastatin khoảng 2 giờ. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Erythromycin: Làm giảm 20% giá trị AUC và giảm 30% giá trị C_{max} của rosuvastatin. Nguyên nhân của sự tương tác này có thể do sự gia tăng nhu động ruột gây ra bởi erythromycin.

Liệu pháp thay thế hormon/thuốc tránh thai dạng uống (HRT): Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai dạng uống dẫn đến sự gia tăng ethinyl estradiol và norgestrel AUC tương ứng là 26% và 34%. Nồng độ thuốc trong huyết tương gia tăng nên cần xem xét khi lựa chọn liều thuốc tránh thai dạng uống. Không có dữ liệu dược động học ở các đối tượng dùng đồng thời rosuvastatin và HRT và do đó không thể loại trừ tác động tương tự. Tuy nhiên, sự kết hợp đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và được dung nạp tốt.

Quá liều và xử trí

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Khi quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết. Nên theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Việc thăm phân máu có thể không có lợi.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ROTIGOTIN

Tên chung quốc tế: Rotigotine.

Mã ATC: N04BC09.

Loại thuốc: Thuốc điều trị Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Miếng dán giải phóng thuốc qua da: 1 mg/24 giờ; 2 mg/24 giờ; 3 mg/24 giờ; 4 mg/24 giờ; 6 mg/24 giờ; 8 mg/24 giờ.

Dược lực học

Rotigotin là thuốc chủ vận dopamin không có cấu trúc ergolin. Thuốc chủ vận trên thụ thể dopamin D_2 , D_3 và có tác động trên thụ thể D_1 , D_4 và D_5 . Với các thụ thể khác ngoài hệ dopaminergic, thuốc đối kháng thụ thể α_{2B} - adrenergic, chủ vận trên thụ thể serotonin typ 1A ($5HT_{1A}$), nhưng không có hoạt tính trên thụ thể $5HT_{2B}$. Ngoài ra, thuốc còn đối kháng thụ thể α_1 và $M2$.

Thuốc có tác dụng điều trị triệu chứng của bệnh Parkinson thông qua kích thích các thụ thể D_3 , D_2 và D_1 của nhân đuôi và nhân vỏ hên trong não (caudate-putamen). Thuốc cũng có tác dụng điều trị triệu chứng của hội chứng chân không yên (RLS). Cơ chế của thuốc trong điều trị hội chứng chân không yên chưa rõ tuy nhiên có thể liên quan đến tác dụng trên các thụ thể dopamin.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi sử dụng, rotigotin được giải phóng liên tục từ miếng dán và hấp thu qua da. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đạt được sau 1 - 2 ngày sử dụng miếng dán và được duy trì bằng cách sử dụng 1 lần/ngày (miếng dán được dùng trong 24 giờ). Nồng độ trong huyết tương của rotigotin tương quan tỷ lệ thuận với liều từ miếng dán được giải phóng vào da trong 24 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối sau khi sử dụng miếng dán khoảng 37%. Việc luân chuyển vị trí dán trên da có thể dẫn đến sự khác biệt hàng ngày về nồng độ thuốc trong huyết tương. Dán thuốc ở vai cho sinh khả dụng cao hơn. Tuy nhiên không ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng của thuốc.

Phân bố: Trong các nghiên cứu *in vivo*, tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương là 89,5%. Thể tích phân bố của thuốc ở người lớn là 84 lít/kg.

Chuyển hóa: Phần lớn rotigotin được hấp thu bị chuyển hóa tại gan. Thuốc chuyển hóa thông qua phản ứng N-dealkyl hóa và phản ứng liên hợp pha II. Các chất chuyển hóa chính như rotigotin sulfat, glucuronid rotigotin, N-despropyl-rotigotin sulfat và N-desethienylethyl-rotigotin sulfat không còn hoạt tính.

Thải trừ: Khoảng 71% thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng đã chuyển hóa và 23% thuốc thải trừ qua phân. Chỉ có một lượng nhỏ rotigotin được thải trừ nguyên vẹn qua thận (dưới 1% liều hấp thu). Độ thanh thải của thuốc sau khi dùng qua da là 10 lít/phút và nửa đời thải trừ là 5 - 7 giờ. Thuốc thải trừ theo 2 pha với nửa đời thải trừ pha ban đầu từ 2 - 3 giờ.

Chỉ định

Điều trị bệnh Parkinson.

Điều trị triệu chứng hội chứng chân không yên mức độ trung bình đến nặng.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với rotigotin.

Chụp cộng hưởng từ hoặc sốc điện chuyển nhịp.

Thận trọng

Lớp nền của miếng dán có chứa nhôm. Để tránh bỏng da, nên ngừng sử dụng miếng dán nếu bệnh nhân phải chụp cộng hưởng từ hoặc sốc điện chuyển nhịp.

Thuốc chủ vận dopamin làm giảm hệ thống điều hòa huyết áp, dẫn đến hạ huyết áp tư thế. Tác dụng này cũng đã được quan sát thấy khi điều trị với rotigotin. Theo dõi huyết áp của bệnh nhân khi bắt đầu điều trị và trong quá trình điều chỉnh liều.

Rotigotin có thể gây ra tình trạng buồn ngủ và ngủ gà trong các hoạt động hàng ngày mà bệnh nhân không nhận được bất kỳ dấu hiệu cảnh báo nào. Bác sĩ cần đánh giá liên tục bệnh nhân về tình trạng buồn ngủ do bệnh nhân có thể không nhận thấy tác dụng này cho đến khi được hỏi. Khi bắt đầu điều trị, cần cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ này khi lái xe hoặc vận hành máy móc. Cần nhắc giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc nếu bệnh nhân có tình trạng buồn ngủ hoặc ngủ gà.

Các phản ứng trên da tại vị trí dùng thuốc có thể xảy ra ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. ADR này có thể hạn chế bằng cách thay đổi vị trí dùng thuốc hàng ngày (ví dụ từ bên phải sang bên trái và từ phần trên xuống phần dưới của cơ thể). Không nên sử dụng thuốc tại cùng một vị trí trong 14 ngày. Nếu phản ứng tại vị trí dùng thuốc kéo dài hơn vài ngày, dai dẳng; phản ứng nghiêm trọng hoặc lan rộng, cần nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc dựa trên đánh giá lợi ích và nguy cơ cho từng bệnh nhân.

Ngừng thuốc đột ngột có thể gây ra các triệu chứng của hội chứng an thần kinh ác tính và hội chứng ngừng thuốc chủ vận dopamin (ví dụ: đau, mệt mỏi, trầm cảm, đổ mồ hôi và lo lắng). Do đó, nên ngừng thuốc bằng cách giảm dần liều.

Khi dùng miếng dán rotigotin, cần cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ có thể tăng hoặc có ham muốn mãnh liệt về đánh bạc, giới tính, mất kiểm soát khi mua sắm, ăn uống vô độ và các ham muốn khác. Khi đó có thể cần nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Tỷ lệ ADR liên quan đến hệ dopaminergic như ảo giác, rối loạn vận động và phù ngoại biên nhìn chung cao hơn khi dùng kết hợp với levodopa ở bệnh nhân Parkinson. Nên cần nhắc đặc điểm này khi chỉ định rotigotin.

Trong quá trình điều trị hội chứng chân không yên bằng rotigotin, các triệu chứng có thể tăng nặng lên. Đợt tăng nặng thường xảy ra trong 2 năm đầu điều trị. Các triệu chứng có thể khởi phát sớm hơn