

Người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên: Liều khởi đầu 50 mg/lần/ngày. Trẻ em từ 6 - 12 tuổi: Liều khởi đầu 25 mg/ngày, ngày 1 lần. Cứ sau ít nhất 1 tuần, nếu bệnh không cải thiện được thì tăng thêm mỗi ngày 50 mg (trẻ em 6 - 12 tuổi tăng 25 mg) cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Đa số người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 mg mỗi ngày (trẻ em 6 - 12 tuổi 25 - 50 mg). Chưa có dữ liệu về việc điều trị sertralin cho trẻ em dưới 6 tuổi.

Rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau sang chấn, rối loạn lo âu xã hội: Người lớn liều khởi đầu 25 mg/ngày. Sau một tuần, tăng liều lên 50 mg/ngày, ngày 1 lần. Bệnh nhân không đáp ứng với liều 50 mg, có thể cần tăng liều. Cứ sau ít nhất 1 tuần thì tăng thêm 50 mg/ngày cho đến liều tối đa 200 mg/ngày.

Rối loạn lo âu tiền kinh nguyệt: Người lớn liều 50 mg/lần, ngày 1 lần trong suốt chu kỳ kinh nguyệt, có thể tăng liều 50 mg/ngày, đến liều tối đa 150 mg/ngày. Nếu dùng liều ở pha hoàng thể: 50 mg/ngày trong suốt pha hoàng thể, có thể tăng liều đến 100 mg/ngày nếu cần.

Người cao tuổi: Cần hiệu chỉnh liều do nguy cơ hạ natri huyết.

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Người suy gan: Dùng thận trọng, giảm liều hoặc giảm số lần dùng thuốc do thuốc chuyển hóa nhiều ở gan.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp sertralin với các thuốc sau:

Disulfiram, Iobenguan I²³, sibutramin, thioridazin.

Các thuốc IMAO (selegilin, moclobemid, linezolid): Do nguy cơ hội chứng serotonin với các triệu chứng như kích động, run, tăng thân nhiệt. Tránh bắt đầu điều trị với sertralin trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị với các thuốc IMAO. Ngừng điều trị với sertralin ít nhất 7 ngày trước khi bắt đầu điều trị với các thuốc IMAO.

Pimozid: Việc phối hợp làm tăng 35% nồng độ pimozid trong máu, do khoảng điều trị hẹp của pimozid, tránh phối hợp đồng thời sertralin và pimozid.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp:

Thận trọng phối hợp với các thuốc ức chế TKTW và rượu, các thuốc tác dụng lên hệ serotonergic khác.

Các thuốc kéo dài khoảng QT: Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và/hoặc loạn nhịp thất khi phối hợp sertralin với các thuốc kéo dài khoảng QT (các thuốc chống loạn thần và kháng sinh).

Lithi: Phối hợp làm tăng tỷ lệ run cơ.

Phenytoin: Trong một số trường hợp ghi nhận, có sự tăng cao bất thường nồng độ phenytoin trên các bệnh nhân sử dụng sertralin, do vậy cần kiểm soát nồng độ phenytoin trong máu khi bắt đầu điều trị với sertralin, hiệu chỉnh liều phenytoin nếu cần.

Các triptan: Một số ít nghiên cứu đã ghi nhận bệnh nhân với các dấu hiệu mệt mỏi, tăng phản xạ quá mức, giảm phối hợp các động tác, lú lẫn, lo âu và kích động khi sử dụng phối hợp sertralin và sumatriptan. Các triệu chứng của hội chứng serotonergic cũng xảy ra khi phối hợp với các sản phẩm khác cùng nhóm triptan. Cần giám sát bệnh nhân khi phối hợp đồng thời sertralin với các thuốc nhóm triptan.

Warfarin: Làm tăng một lượng nhỏ (nhưng có ý nghĩa lâm sàng) thời gian prothrombin. Cần giám sát thời gian prothrombin khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị với sertralin.

Các thuốc khác (digoxin, atenolol, cimetidin): Làm giảm đáng kể độ thanh thải sertralin. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của thay đổi này.

Thuốc tác dụng lên tiểu cầu: Nguy cơ xuất huyết tăng lên khi phối hợp với các thuốc tác dụng lên tiểu cầu (như NSAID, acid acetylsalicylic, ticlopidin) với sertralin.

Các thuốc ức chế thần kinh cơ: Sertralin làm giảm hoạt tính của men cholinesterase do vậy làm giảm tác dụng ức chế thần kinh cơ của các thuốc ức chế thần kinh cơ như mivacurium.

Các thuốc chuyển hóa bởi cytochrom P450: Sertralin tác dụng

như một chất ức chế nhẹ đến trung bình CYP2D6. Tương tác có ý nghĩa lâm sàng xảy ra khi phối hợp sertralin với các cơ chất của CYP2D6 có khoảng điều trị hẹp như các thuốc chống loạn nhịp 1C propafenon và flecainid, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần điển hình, đặc biệt khi dùng sertralin với liều cao. Các thuốc ức chế CYP3A4 như các thuốc ức chế protease, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin và nefazodon, aprepitant, erythromycin, fluconazol, verapamil và diltiazem, nước bưởi có nguy cơ làm tăng nồng độ sertralin trong máu, nên tránh phối hợp.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Bao gồm các ADR liên quan đến serotonin như ngủ gà, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn và nôn), loạn nhịp chậm, run, kích động, chóng mặt, kéo dài khoảng QT/xoắn đỉnh, có thể có hôn mê nhưng ít. **Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Bệnh nhân cần được theo dõi điện tâm đồ, các dấu hiệu sinh tồn, sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ như duy trì thông khí, cung cấp oxygen và trợ thở cho bệnh nhân. Có thể rửa dạ dày ruột hoặc uống than hoạt để giảm hấp thu. Không nên gây nôn cho bệnh nhân. Do thuốc có thể tích phân bố lớn nên các biện pháp lợi tiểu cưỡng bức, thẩm phân phúc mạc, lọc máu liên tục ít có hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2017.

SEVOFLURAN

Tên chung quốc tế: Sevoflurane.

Mã ATC: N01AB08.

Loại thuốc: Thuốc gây mê (thuốc gây mê đường hít).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc hít dạng lỏng: 100%, lọ 100 ml, 250 ml.

Dược lực học

Sevofluran là thuốc mê dẫn chất halogen, ở dạng lỏng, không có mùi hăng cay, dễ bay hơi, không bắt lửa, không gây nổ, dùng gây mê qua đường hô hấp. Nồng độ tối thiểu ở phế nang (minimum alveolar concentration - MAC) của sevofluran giảm theo tuổi và khi thêm N₂O.

Tác dụng của sevofluran xuất hiện nhanh và phục hồi nhanh, nhưng vẫn chậm hơn desfluran.

Tác dụng trên tim mạch: Như các thuốc gây mê hít khác, sevofluran ức chế chức năng tim phụ thuộc liều. Thuốc không gây tăng tần số tim ở liều dưới 2 MAC. Trong 1 nghiên cứu trên người tình nguyện, nồng độ sevofluran tăng dẫn đến giảm huyết áp động mạch trung bình nhưng không làm thay đổi nhịp tim. Sevofluran không làm thay đổi nồng độ noradrenalin huyết tương trong nghiên cứu này.

Tác dụng trên hệ thần kinh: Không quan sát thấy có triệu chứng động kinh trong thử nghiệm lâm sàng. Ở những bệnh nhân có áp lực nội sọ bình thường, sevofluran có ảnh hưởng rất ít đến áp lực nội sọ và sự đáp ứng với carbonic. An toàn của sevofluran chưa được đánh giá ở bệnh nhân tăng áp lực nội sọ.

Dược động học

Hấp thu và phân bố: Sevofluran có độ tan trong máu kém (hệ số phân bố máu/khí ở 37 °C = 0,63 - 0,69) nên nồng độ thuốc trong phế nang tăng nhanh khi khởi mê và giảm nhanh khi dừng thuốc gây mê hít. Nồng độ thuốc trong phế nang (F_A/F_I) cuối thì thở ra tăng nhanh để đạt nồng độ hít vào (F_I) khi khởi mê.

Trong một nghiên cứu trên 7 người tình nguyện khỏe mạnh dùng 70% N₂O/30%O₂ trong 30 phút, sau đó dùng 1% sevofluran và 0,6% isofluran trong 30 phút, tỷ lệ F_A/F_I của sevofluran cao hơn isofluran ở các thời điểm nghiên cứu. Thời gian để F_A đạt 50%

F_1 của isofluran khoảng 4 - 8 phút và của sevofluran khoảng 1 phút. Khi so sánh các dữ liệu của thuốc gây mê nhóm halogen với isofluran thấy rằng sự hấp thu và phân bố của sevofluran nhanh hơn isofluran và halothan, nhưng chậm hơn desfluran.

Chuyển hóa và thải trừ: Sevofluran có độ tan trong máu kém nên thải trừ nhanh khỏi phổi. Trong nghiên cứu nêu trên ở người tình nguyện khỏe mạnh, tốc độ thải trừ sevofluran tương tự desfluran nhưng nhanh hơn so với halothan, isofluran. Sự thải trừ nhanh và nhiều của sevofluran qua phổi giảm thiểu lượng thuốc gây mê được chuyển hóa. Ở người, khoảng 5% sevofluran hấp thu được chuyển hóa. Sevofluran được chuyển hóa bằng phản ứng khử fluor thông qua CYP2E1 tạo thành hexafluoroisopropanolol (HFIP) và giải phóng fluorid vô cơ và khí carbonic (hoặc một đoạn có carbon). HFIP sau đó nhanh chóng liên hợp với glucuronic tạo thành hexafluoroisopropanolol glucuronid và thải trừ qua nước tiểu. Không có con đường chuyển hóa nào khác của sevofluran được phát hiện. Quá trình chuyển hóa sevofluran có thể tăng khi dùng các chất cảm ứng CYP2E1 (như isoniazid, rượu) nhưng không bị cảm ứng bởi barbiturat.

Có thể xảy ra tình trạng tăng thoáng qua lượng fluorid vô cơ trong huyết tương trong và sau khi gây mê bằng sevofluran. Nhìn chung, nồng độ fluorid vô cơ tăng đạt đỉnh trong vòng 2 giờ sau khi kết thúc gây mê bằng sevofluran và trở về mức trước phẫu thuật trong vòng 48 giờ với phần lớn các trường hợp.

Khoảng 3,5% liều sevofluran xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng fluorid vô cơ. Các nghiên cứu cho thấy 50% fluorid vô cơ thải trừ không qua thận.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì mê ở người lớn và trẻ em trong quá trình phẫu thuật.

Chống chỉ định

Đã biết hoặc nghi ngờ mẫn cảm với sevofluran hoặc bất kỳ thuốc gây mê nhóm halogen khác (như tiền sử rối loạn chức năng gan, sốt hoặc tăng bạch cầu không rõ nguyên nhân sau khi dùng một trong các thuốc gây mê này).

Đã biết hoặc nghi ngờ nhạy cảm có tính di truyền với chứng tăng thân nhiệt ác tính.

Thận trọng

Như các thuốc gây mê khác, sevofluran chỉ nên được dùng bởi các nhân viên y tế được đào tạo về gây mê và xử trí các biến chứng có thể xảy ra trong quá trình gây mê. Phải có sẵn phương tiện để hồi sức hô hấp, tuần hoàn.

Sevofluran có thể gây ức chế hô hấp, có thể tăng lên khi dùng các thuốc trước khi gây mê hoặc các thuốc khác gây ức chế hô hấp. Cần theo dõi chặt chẽ hô hấp và hỗ trợ nếu cần.

Nồng độ sevofluran đưa qua bình bốc hơi phải được biết chính xác. Do các thuốc gây mê bay hơi khác nhau về đặc điểm vật lý, chỉ các bình bốc hơi được chuẩn hóa đặc biệt cho sevofluran mới được sử dụng. Thuốc gây mê phải được điều chỉnh cho từng bệnh nhân dựa vào đáp ứng của bệnh nhân. Hạ huyết áp và ức chế hô hấp tăng lên khi gây mê sâu.

Vì mức độ gây mê có thể thay đổi nhanh chóng, phải sử dụng bình bốc hơi chuyên dụng để có thể dự đoán được nồng độ sevofluran cung cấp.

Phải đánh giá cẩn thận sự phục hồi sau gây mê trước khi đưa bệnh nhân ra khỏi phòng hồi tỉnh. Gây mê bằng sevofluran thường hồi tỉnh nhanh nên có thể cần dùng các thuốc giảm đau sau phẫu thuật. Mặc dù giai đoạn thoát mê sau khi dùng sevofluran thường xảy ra trong vài phút, ảnh hưởng của thuốc lên hoạt động trí óc của bệnh nhân trong 2 đến 3 ngày sau gây mê chưa được nghiên cứu. Cũng như các thuốc gây mê khác, những thay đổi nhỏ về tâm trạng có

thể kéo dài vài ngày sau dùng thuốc. Sự thoát mê nhanh ở trẻ em có thể liên quan đến sự kích động hoặc thiếu hợp tác (khoảng 25% trường hợp).

Tác dụng trên hô hấp, huyết áp: Trong khi duy trì tình trạng mê, tăng nồng độ của sevofluran gây ra giảm huyết áp phụ thuộc vào liều. Vì sevofluran không tan trong máu, sự thay đổi huyết động này có thể xảy ra nhanh hơn các thuốc mê bay hơi khác. Giảm huyết áp quá mức hoặc ức chế hô hấp có thể liên quan tới độ sâu gây mê, có thể chỉnh lại bằng giảm nồng độ sevofluran hít vào. Đặc biệt thận trọng khi chọn liều cho những bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn, giảm huyết áp hoặc rối loạn huyết động, ví dụ do các thuốc dùng đồng thời.

Với tất cả các thuốc gây mê, việc duy trì huyết động ổn định là quan trọng để tránh nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân có bệnh mạch vành.

Sân khoa: Thận trọng khi dùng sevofluran trong gây mê sản khoa do tác dụng giãn tử cung có thể tăng nguy cơ chảy máu tử cung.

Tăng thân nhiệt ác tính: Ở những bệnh nhân nhạy cảm, các thuốc gây mê hít mạnh (trong đó có sevofluran) có thể gây tăng chuyển hóa cơ vân dẫn đến nhu cầu sử dụng oxy cao và hội chứng lâm sàng được biết là tăng thân nhiệt ác tính. Sevofluran có thể gây tăng thân nhiệt ác tính ở những bệnh nhân nhạy cảm về mặt di truyền, ví dụ bệnh nhân có đột biến receptor ryanodin di truyền.

Hội chứng lâm sàng này có dấu hiệu tăng carbonic trong máu và có thể co cứng cơ, nhịp tim nhanh, thờ nhanh, chứng xanh tím da, rối loạn nhịp, huyết áp không ổn định. Một số dấu hiệu không đặc hiệu này cũng có thể gặp khi gây mê nhẹ, thiếu oxy cấp tính, tăng carbonic huyết và giảm thể tích tuần hoàn. Tăng thân nhiệt ác tính đã được báo cáo 1 trường hợp trong các thử nghiệm lâm sàng và đã có các trường hợp trong các báo cáo hậu mãi; trong đó một số trường hợp tử vong. Điều trị bao gồm: Ngưng dùng thuốc gây mê gây tăng thân nhiệt ác tính (ví dụ sevofluran), tiêm tĩnh mạch dantrolen natri và điều trị hỗ trợ. Điều trị này bao gồm các nỗ lực để hồi phục thân nhiệt về bình thường, hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn khi cần và điều trị rối loạn nước, điện giải, cân bằng acid - base. Suy thận có thể xuất hiện muộn hơn, theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu nếu có thể.

Tăng kali huyết trước và sau phẫu thuật: Dùng các thuốc gây mê hít có liên quan đến tăng nồng độ kali huyết tương (hiếm gặp) dẫn đến rối loạn nhịp tim và chết ở bệnh nhân trẻ em trong thời gian hậu phẫu. Những bệnh nhân có bệnh thần kinh cơ tiềm tàng hoặc đã biết rõ (đặc biệt là bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne) là nhạy cảm nhất. Dùng đồng thời succinylcholin có liên quan đến phần lớn (nhưng không phải tất cả) các trường hợp. Những bệnh nhân này cũng tăng đáng kể nồng độ creatinin kinase trong huyết tương và có thay đổi trong nước tiểu với tình trạng myoglobin niệu. Mặc dù biểu hiện giống với tình trạng tăng thân nhiệt ác tính, không có bệnh nhân nào trong những bệnh nhân này có dấu hiệu hoặc triệu chứng co cứng cơ hoặc tăng chuyển hóa. Khuyến cáo can thiệp sớm và tích cực để điều trị tăng kali huyết và rối loạn nhịp tim và đánh giá bệnh thần kinh cơ tiềm ẩn.

Đã có các báo cáo về tình trạng kéo dài khoảng QT, rất hiếm khi liên quan đến xoắn đỉnh (trong một số trường hợp ngoại lệ, gây tử vong). Thận trọng khi dùng sevofluran cho những bệnh nhân nhạy cảm (như bệnh nhân kéo dài khoảng QT bẩm sinh, bệnh nhân dùng các thuốc có thể kéo dài QT).

Đã có các báo cáo về tình trạng ngoại tâm thu thất ở bệnh nhân trẻ em mắc bệnh Pompe.

Thận trọng khi dùng các thuốc gây mê toàn thân (bao gồm sevofluran) cho bệnh nhân rối loạn ty lạp thể.

Tác động trên gan: Kết quả đánh giá các chỉ số xét nghiệm (như ALT, AST, phosphatase kiềm, bilirubin toàn phần...) cũng như tỷ

lệ các ADR liên quan đến chức năng gan cho thấy sevofluran có thể dùng cho bệnh nhân có chức năng gan bình thường hoặc suy gan nhẹ đến vừa. Tuy nhiên, bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu. Rất hiếm các trường hợp rối loạn chức năng gan nhẹ, vừa và nặng hoặc viêm gan sau phẫu thuật có hoặc không có vàng da đã được báo cáo từ các kinh nghiệm hậu mãi. Cần đánh giá lâm sàng khi dùng sevofluran ở bệnh nhân có các vấn đề về gan hoặc đang điều trị các thuốc đã biết gây rối loạn chức năng gan. Những bệnh nhân dùng lặp lại các hydrocarbon halogen (bao gồm sevofluran) sau thời gian ngắn có thể tăng nguy cơ tổn thương gan.

Tác động trên thận: Các nghiên cứu trên động vật và trên người cho rằng có thể có nguy cơ tổn thương thận khi dùng sevofluran do pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (PIFE, còn gọi là hợp chất A). Các nghiên cứu trên động vật và trên người cho thấy sevofluran dùng hơn 2 MAC và tốc độ lưu lượng khí mới < 2 lít/phút có thể liên quan đến tình trạng protein niệu và glucose niệu.

Trong một số nghiên cứu trên chuột cống, độc tính thận được quan sát thấy ở những chuột tiếp xúc với hợp chất A với lượng thường thấy trong các thực hành lâm sàng thường quy. Nồng độ hợp chất A có thể gây độc tính thận trên lâm sàng chưa được thiết lập, cần xem xét tất cả các yếu tố dẫn tới sự phơi nhiễm hợp chất A ở người, đặc biệt là thời gian phơi nhiễm, tốc độ lưu lượng khí mới và nồng độ sevofluran. Trong khi gây mê bằng sevofluran, bác sĩ cần điều chỉnh nồng độ trong khí hít vào và tốc độ lưu lượng khí mới để giảm thiểu sự phơi nhiễm với hợp chất A. Để giảm thiểu sự phơi nhiễm với hợp chất A, sevofluran không nên quá 2 MAC với tốc độ lưu lượng 1 đến dưới 2 lít/phút. Không khuyến cáo tốc độ lưu lượng khí mới < 1 lít/phút.

Do chỉ có một số lượng nhỏ bệnh nhân suy thận (creatinin huyết tương > 1,5 mg/dl), an toàn của sevofluran ở nhóm bệnh nhân này chưa được thiết lập đầy đủ. Vì vậy, thận trọng khi dùng sevofluran cho bệnh nhân suy thận.

Phẫu thuật thần kinh và suy giảm thần kinh cơ: Ở những bệnh nhân tăng áp lực nội sọ, thận trọng khi dùng sevofluran với các kỹ thuật làm giảm áp lực nội sọ (như tăng thông khí).

Động kinh: Đã có báo cáo các trường hợp động kinh hiếm gặp liên quan đến dùng sevofluran. Sử dụng sevofluran liên quan đến động kinh xảy ra ở trẻ em và người trẻ tuổi cũng như người cao tuổi có hoặc không có các yếu tố nguy cơ dễ dẫn đến động kinh. Cần đánh giá lâm sàng trước khi dùng sevofluran ở bệnh nhân có nguy cơ động kinh. Ở trẻ em, cần giới hạn mức độ sâu gây mê. Điện não đồ có thể cho phép tối ưu hóa liều sevofluran và giúp tránh hiện tượng co giật ở bệnh nhân dễ bị động kinh.

Thay thế chất hấp phụ CO₂ bị khô: Đã có báo cáo các trường hợp hiếm gặp về hiện tượng nóng quá mức, khô và/hoặc tự cháy trong máy gây mê trong khi dùng sevofluran với các chất hấp phụ CO₂ bị khô, đặc biệt là các chất chứa kali hydroxyd (như Baralyme). Việc chậm tăng hoặc giảm bất thường nồng độ sevofluran hít vào so với cài đặt của bình bốc hơi có thể liên quan đến việc làm nóng quá mức buồng hấp phụ CO₂.

Phản ứng tạo nhiệt, tăng lên do sự giáng hóa sevofluran, và sự sản xuất các sản phẩm giáng hóa xảy ra khi các chất hấp phụ CO₂ bị khô, ví dụ như sau khi có dòng khí khô đi qua buồng hấp phụ CO₂. Các chất giáng hóa sevofluran (methanol, formaldehyd, carbon monoxyd, các hợp chất A,B,C và D) được quan sát thấy có ở vòng kín hô hấp của máy gây mê thực nghiệm dùng các chất hấp phụ CO₂ khô và nồng độ sevofluran tối đa (8%) trong thời gian dài (≥ 2 giờ). Nồng độ formaldehyd quan sát ở vòng kín hô hấp gây mê (dùng chất hấp phụ chứa natri hydroxyd) tương ứng với nồng

độ gây kích ứng hô hấp nhẹ. Mối liên quan về lâm sàng của các chất giáng hóa quan sát được trong mô hình thực nghiệm này chưa được biết.

Nếu nhân viên y tế nghi ngờ các chất hấp phụ CO₂ bị khô, phải thay ngay trước khi tiếp tục dùng các thuốc gây mê hít (bao gồm sevofluran). Phải chú ý rằng chất chỉ thị màu không phải lúc nào cũng đổi màu sau khi chất hấp phụ bị khô. Vì vậy, việc chất chỉ thị màu không đổi màu không đảm bảo rằng chất hấp phụ không bị khô. Các chất hấp phụ CO₂ nên được thay định kỳ bất kể tình trạng của chất chỉ thị màu như thế nào.

Các chất hấp phụ chứa kali hydroxyd không được khuyến cáo sử dụng với sevofluran.

Dùng ở người cao tuổi: MAC giảm khi tuổi tăng. Nồng độ trung bình của sevofluran để đạt MAC ở người 80 tuổi bằng khoảng 50% ở người 20 tuổi.

Dùng ở trẻ em: Khởi mê và duy trì mê bằng sevofluran đã được thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở trẻ từ 1 - 18 tuổi. Sevofluran không có mùi hăng cay, phù hợp với khởi mê bằng mặt nạ ở trẻ em. Nồng độ sevofluran cần thiết để duy trì mê phụ thuộc vào tuổi. Khi dùng phối hợp với N₂O, liều tương đương MAC của sevofluran phải giảm ở trẻ em. Giá trị MAC ở trẻ đẻ non vẫn chưa được xác định. Sử dụng sevofluran ở trẻ em có liên quan đến động kinh. Nhiều trường hợp xảy ra ở trẻ em từ 2 tháng tuổi và người trẻ tuổi mà phần lớn không có yếu tố nguy cơ. Cần đánh giá lâm sàng khi dùng sevofluran ở bệnh nhân có nguy cơ động kinh. Rối loạn trương lực cơ cũng đã được quan sát ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Sevofluran có tác dụng giãn tử cung, có thể dẫn đến chảy máu tử cung như báo cáo trong một nghiên cứu sử dụng sevofluran khi kết thúc thai kỳ.

Nghiên cứu độc tính trên quá trình sinh sản ở động vật cho thấy có sự giảm trọng lượng thai sau khi phơi nhiễm với 1 MAC sevofluran 3 giờ một ngày trong thời kỳ hình thành cơ quan. Các nghiên cứu độc tính trên sự phát triển và sinh sản của sevofluran trên động vật khi có mặt các chất kiểm mạnh (như giáng hóa sevofluran và tạo ra hợp chất A) chưa được thực hiện.

Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng sevofluran trong thời kỳ mang thai nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ sevofluran hoặc các chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do thiếu thông tin, các bà mẹ nên dùng cho con bú trong 48 giờ sau khi dùng sevofluran và bỏ lượng sữa tiết ra trong thời gian này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Như các thuốc gây mê hít mạnh khác, sevofluran có thể gây ức chế tim, hô hấp phụ thuộc liều. Phần lớn ADR nhẹ đến vừa và thoáng qua. Các triệu chứng buồn nôn, nôn và mê sảng thường gặp trong giai đoạn hậu phẫu, với tỷ lệ tương tự các thuốc gây mê hít khác. Các tác dụng này có thể do thuốc mê hít, các thuốc khác dùng trong hoặc sau khi phẫu thuật và đáp ứng của bệnh nhân với quy trình phẫu thuật.

Các ADR thường gặp nhất được báo cáo ở người lớn là hạ huyết áp, buồn nôn, nôn; ở người cao tuổi là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, buồn nôn; ở trẻ em là kích động, ho, buồn nôn, nôn.

Các ADR thu được từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu mãi bao gồm:

Rất thường gặp

Tâm thần: kích động.

Tim mạch: nhịp tim chậm, hạ huyết áp.

Hô hấp: ho.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Thường gặp

Thần kinh: buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu.

Tim mạch: nhịp tim nhanh, tăng huyết áp.

Hô hấp: rối loạn hô hấp, co thắt thanh quản.

Tiêu hóa: tăng tiết nước bọt.

Toàn thân: sốt, rét run, hạ thân nhiệt.

Xét nghiệm: bất thường xét nghiệm glucose huyết, chức năng gan, số lượng bạch cầu, AST; tăng fluorid huyết.

Ít gặp

Huyết học: giảm bạch cầu, tăng bạch cầu.

Tâm thần: lẫn lộn.

Tim mạch: block nhĩ thất hoàn toàn, rung nhĩ, rối loạn nhịp tim, ngoại tâm thu thất, ngoại tâm thu trên thất.

Hô hấp: ngừng thở, giảm oxy huyết, hen phế quản.

Thận: bí tiểu, glucose niệu.

Xét nghiệm: tăng ALT, creatinin, lactat dehydrogenase huyết.

Chưa xác định được tần suất

Miễn dịch: phản ứng phản vệ, phản ứng dạng phản vệ, quá mẫn.

Thần kinh: co giật, rối loạn trương lực cơ.

Tim mạch: ngừng tim, kéo dài QT có liên quan đến xoắn đỉnh.

Hô hấp: co thắt phế quản, khó thở, thở khô khè, phù phổi.

Thận: suy thận cấp.

Gan mật: viêm gan, suy gan, hoại tử gan.

Da: viêm da tiếp xúc, ngứa, ban, sưng mặt, mày đay.

Cơ - xương - khớp: giập cơ.

Toàn thân: tức ngực, tăng thân nhiệt ác tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong quá trình gây mê bằng sevofluran, ADR thường gặp là ức chế hô hấp và hạ huyết áp, do đó cần phải theo dõi chặt chẽ hô hấp và huyết áp. Cần thiết phải thực hiện những biện pháp hỗ trợ để chống hạ huyết áp và ức chế hô hấp do gây mê quá sâu. Khi đó cần giảm nồng độ sevofluran trong khí hít vào. Đối với người bệnh phẫu thuật thần kinh, thông khí phổi phải được kiểm soát. Trong quá trình gây mê sâu, lưu lượng máu não có xu hướng tăng và để đề phòng tăng áp lực nội sọ, cần tăng thông khí phổi cho người bệnh trước và trong quá trình gây mê.

Điều trị tăng thân nhiệt ác tính bao gồm: ngừng dùng thuốc gây mê gây tăng thân nhiệt ác tính (ví dụ sevofluran), tiêm tĩnh mạch dantrolen natri và điều trị hỗ trợ. Điều trị này bao gồm các nỗ lực để hồi phục thân nhiệt về bình thường, hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn khi cần và điều trị rối loạn nước, điện giải, cân bằng acid - base. Suy thận có thể xuất hiện muộn hơn, theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu nếu có thể.

Liều lượng và cách dùng

Việc có sử dụng thuốc tiền mê hay không và lựa chọn thuốc nào tùy vào nhu cầu của từng bệnh nhân cụ thể và quyết định của bác sĩ gây mê.

Sevofluran được dùng theo đường hít. Sevofluran nên được đưa qua một bình bốc hơi được chuẩn hóa đặc biệt cho sevofluran để có thể kiểm soát được chính xác nồng độ thuốc.

Giá trị MAC của sevofluran giảm theo tuổi và khi thêm N₂O. Giá trị trung bình MAC theo các nhóm tuổi khác nhau được thể hiện trong bảng sau:

Tuổi	Sevofluran trong oxygen	Sevofluran trong 65% N ₂ O/35% O ₂
0 - 1 tháng (trẻ sơ sinh đủ tháng, chưa có dữ liệu trên trẻ sinh non)	3,3%	2,0% (trẻ 1 đến < 3 tuổi dùng 60% N ₂ O/40% O ₂)
1 - < 6 tháng	3,0%	
6 tháng - < 3 tuổi	2,8%	
3 - 12 tuổi	2,5%	
25 tuổi	2,6%	1,4%
40 tuổi	2,1%	1,1%
60 tuổi	1,7%	0,9%
80 tuổi	1,4%	0,7%

Khởi mê: Liều dùng tùy thuộc vào từng bệnh nhân cụ thể và điều chỉnh theo đáp ứng mong muốn tùy thuộc vào tuổi và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Sau khi dùng sevofluran hít có thể dùng một thuốc barbiturat tác dụng ngắn hoặc một thuốc khởi mê đường tĩnh mạch. Khởi mê bằng sevofluran có thể đạt được trong trong oxygen hoặc kết hợp với hỗn hợp oxygen và dinitrogen monoxyl. Ở người lớn, nồng độ hít vào tới 5% sevofluran thường gây mê phẫu thuật trong dưới 2 phút. Ở trẻ em, nồng độ hít vào tới 7% sevofluran thường gây mê phẫu thuật trong dưới 2 phút. Để khởi mê ở bệnh nhân không dùng thuốc tiền mê, có thể sử dụng nồng độ hít vào tới 8% sevofluran.

Duy trì mê: Mức độ gây mê để phẫu thuật có thể duy trì với nồng độ 0,5 - 3% sevofluran có hoặc không kết hợp với dinitrogen monoxyl.

Thời gian thoát mê sau gây mê bằng sevofluran thường ngắn. Vì vậy, bệnh nhân cần dùng sớm thuốc giảm đau hậu phẫu.

Thay thế chất hấp phụ CO₂ bị khô: Khi nhân viên y tế nghi ngờ các chất hấp phụ CO₂ bị khô, phải thay chất hấp phụ.

Tương tác thuốc

Thuốc cường beta giao cảm, thuốc cường alpha và beta giao cảm:

Thận trọng khi dùng các thuốc này trong khi dùng sevofluran do nguy cơ rối loạn nhịp thất.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc: Sevofluran dùng cùng thuốc ức chế MAO không chọn lọc có nguy cơ cơn cấp trong quá trình phẫu thuật. Khuyến cáo nên dùng thuốc 2 tuần trước khi phẫu thuật.

Thuốc chẹn beta: Sevofluran có thể tăng tác dụng giảm co bóp cơ tim, nhịp tim và tốc độ dẫn truyền tim của thuốc chẹn beta.

Adrenalin: Sevofluran tương tự như isofluran làm tăng nhạy cảm của cơ tim với tác dụng gây loạn nhịp của adrenalin ngoại sinh.

Thuốc cường giao cảm gián tiếp: Khi dùng sevofluran cùng thuốc cường giao cảm gián tiếp (như amphetamin, ephedrin) có nguy cơ cơn tăng huyết áp cấp tính.

Thuốc chẹn kênh calci: Sevofluran có thể dẫn đến hạ huyết áp đáng kể ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci, đặc biệt các dẫn xuất dihydropyridin. Thận trọng khi dùng thuốc chẹn kênh calci đồng thời với các thuốc gây mê hít do nguy cơ tác dụng cộng hợp làm giảm co bóp cơ tim.

Verapamil: Suy giảm dẫn truyền nhĩ thất đã được quan sát thấy khi dùng verapamil và sevofluran cùng lúc.

Các chất cảm ứng CYP2E1: Các thuốc hoặc các chất tăng hoạt tính của CYP2E1 (như isoniazid, rượu) có thể tăng chuyển hóa sevofluran và dẫn đến tăng nồng độ fluorid trong huyết tương. Nồng độ fluorid trong huyết tương tăng đáng kể sau khi tăng hoạt tính của CYP2E1. Dùng sevofluran cùng isoniazid có thể tăng nguy cơ độc tính gan của isoniazid.

Chế phẩm từ có St. John: Hạ huyết áp nặng và chậm thoát mê khi

dùng các thuốc gây mê halogen đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị kéo dài với các chế phẩm từ cỏ St. John.

Các thuốc thường dùng trong phẫu thuật: Trong các thử nghiệm lâm sàng, sevofluran được nhận thấy là an toàn và hiệu quả khi dùng cùng nhiều thuốc thường được dùng trong phẫu thuật như thuốc tác dụng lên TKTW, thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật, thuốc giãn cơ vân, thuốc kháng sinh, hormon và các hợp chất thay thế tổng hợp, các chế phẩm từ máu và các thuốc tác dụng lên tim mạch.

Barbiturat: Sevofluran tương hợp với barbiturat, thuốc thường dùng trong phẫu thuật.

Benzodiazepin và opioid: Các thuốc nhóm benzodiazepin và opioid được cho là có thể làm giảm MAC của sevofluran giống như các thuốc gây mê hít khác. Sevofluran tương hợp với benzodiazepin và opioid, thuốc thường dùng trong phẫu thuật. Các opioid như alfentanil, sufentanil, khi kết hợp với sevofluran, có thể dẫn tới tác dụng cộng hợp trên nhịp tim, huyết áp và hô hấp.

Thuốc gây mê tĩnh mạch: Cũng như các thuốc khác, nên dùng liều sevofluran thấp hơn sau khi dùng thuốc gây mê tĩnh mạch (như propofol).

Các thuốc ức chế thần kinh cơ: Như các thuốc gây mê hít khác, sevofluran ảnh hưởng đến cả cường độ và thời gian ức chế thần kinh cơ của các thuốc giãn cơ không khử cực. Khi dùng cùng alfentanil-N₂O, sevofluran tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ gây ra bởi pancuronium, vecuronium hoặc atracurium. Điều chỉnh liều các thuốc giãn cơ này khi dùng cùng sevofluran tương tự như với isofluran. Ảnh hưởng của sevofluran lên succinylcholin và thời gian ức chế thần kinh cơ khử cực chưa được nghiên cứu.

Việc điều chỉnh liều các thuốc ức chế thần kinh cơ khi khởi mê có thể dẫn đến chậm quá trình đạt đến tình trạng thích hợp để đặt nội khí quản hoặc giãn cơ không thích hợp do tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh cơ quan sát được vài phút sau khi bắt đầu gây mê bằng sevofluran.

Trong số các thuốc giãn cơ không khử cực, tương tác của các thuốc vecuronium, pancuronium, atracurium. Khi không có các hướng dẫn cụ thể, để đặt nội khí quản không cần giảm liều thuốc giãn cơ không khử cực; trong khi duy trì mê, có thể giảm liều thuốc giãn cơ không khử cực so với khi gây mê bằng N₂O/opioid. Việc dùng thêm các liều thuốc giãn cơ tùy theo đáp ứng với kích thích thần kinh.

Succinylcholin: Dùng succinylcholin với các thuốc gây mê hít có liên quan đến tăng nồng độ kali trong huyết tương (hiếm) dẫn đến rối loạn nhịp tim và gây tử vong ở bệnh nhân trẻ em trong quá trình hậu phẫu.

Dinitrogen monoxyl (N₂O): Như các thuốc gây mê hít halogen khác, MAC của sevofluran giảm khi dùng cùng dinitrogen monoxyl. MAC giảm khoảng 50% ở người lớn và 25% ở trẻ em.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có thể gây hạ huyết áp và ức chế hô hấp.

Xử trí: Ngừng sevofluran, thiết lập thông thoáng đường thở hoặc thông khí có kiểm soát với oxygen 100% và duy trì chức năng tim mạch thích hợp.

Cập nhật lần cuối: 2021.

SILDENAFIL CITRAT

Tên chung quốc tế: Sildenafil citrate.

Mã ATC: G04BE03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 0,8 mg/ml (10 mg/12,5 ml).

Bột pha hỗn dịch: 10 mg/ml.

Viên nén bao phim: 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lực học

Sildenafil là một thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase typ 5 (PDE-5) được dùng để điều trị loạn chức năng cương dương vật và tăng huyết áp động mạch phổi. PDE-5 được thấy trong cơ trơn mạch phổi, cơ trơn mạch máu và nội tạng, thể hang và tiểu cầu. PDE-5 có tác dụng thoái biến guanosin monophosphat vòng (cGMP). Bình thường, oxyd nitric hoạt hóa enzym guanylat cyclase, enzym này làm tăng nồng độ cGMP; cGMP gây giãn cơ trơn. Sildenafil ức chế PDE-5 làm tăng nồng độ cGMP ở tế bào.

Nồng độ cGMP tăng lên làm tăng sự giãn cơ trơn mạch máu, đặc biệt trong phổi, ở đó PDE-5 có ở nồng độ cao. Ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi, sildenafil gây giãn hệ mạch ở phổi và gây giãn với mức độ ít hơn hệ mạch ở đại tuần hoàn. Trên lâm sàng, thuốc làm giảm áp suất động mạch phổi và làm tăng khả năng gắng sức của các bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân có loạn chức năng cương dương vật, sildenafil không trực tiếp gây cương dương vật, nhưng tác động đến đáp ứng với kích thích tình dục. Bình thường oxyd nitric được giải phóng trong thể hang khi có sự kích thích tình dục. Khi đó, oxyd nitric hoạt hóa enzym guanylat cyclase, chất này làm tăng mức cGMP, cGMP gây giãn cơ trơn và để cho máu chảy vào thể hang gây cương. Sildenafil làm tăng tác dụng của oxyd nitric do ức chế PDE-5 và làm tăng mức cGMP trong thể hang. Với các liều được khuyến cáo, sildenafil không có tác dụng trên sự cương khi không có kích thích tình dục.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc uống hấp thu nhanh. Thức ăn làm tăng T_{max}, giảm C_{max}, giảm AUC.

Phân bố: Sildenafil được phân bố trong các mô. V_d toàn phần ở trẻ sơ sinh là 22,4 lít, V_d trạng thái ổn định ở người lớn là 105 lít.

Gắn kết với protein:

Trẻ sơ sinh: Sildenafil: 93,9 ± 2,5%; chất chuyển hóa N-desmethyl: 92 ± 3%.

Người lớn: Sildenafil và chất chuyển hóa N-desmethyl: khoảng 96%.

Chuyển hóa: Ở gan, thuốc chuyển hóa thông qua isoenzym của cytochrom P450 CYP3A4 (đường chủ yếu) và CYP2C9 (đường thứ yếu). Chất chuyển hóa chủ yếu (desmethylsildenafil) được tạo thành qua quá trình N-desmethyl hóa và có hoạt tính bằng 50% của sildenafil.

Sinh khả dụng đường uống trung bình là 41% (25 - 63%); có thể cao hơn ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Ghi chú: Một liều 10 mg thuốc tiêm sildenafil được dự đoán có tác dụng bằng một liều uống 20 mg sildenafil (tính đến cả thuốc gốc và chất chuyển hóa có hoạt tính).

Nửa đời thải trừ (cuối cùng) của sildenafil và chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl là 4 giờ.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết thanh đường uống, lúc đói là 30 - 120 phút (trung bình 60 phút); chậm lại 60 phút với bữa ăn có nhiều mỡ.

Thải trừ: Được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa; 80% của liều được thải trừ trong phân, 13% trong nước tiểu.

Ở bệnh nhân đặc biệt: Ở bệnh nhân xơ gan nhẹ và trung bình: Sự thanh thải giảm làm tăng AUC (85%) và C_{max} (47%). Ở bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút): Sự thanh thải giảm làm tăng AUC (100%) và C_{max} (88%). Sự thanh thải của chất chuyển hóa có