

Levomethadyl: Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Rối loạn nước và điện giải do dùng nhiều liều lặp lại.
Xử trí: Bù nước và điện giải nếu cần.

Cập nhật lần cuối: 2018.

SOTALOL

Tên chung quốc tế: Sotalol.

Mã ATC: C07AA07.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 80 mg, 120 mg, 160 mg hoặc 240 mg sotalol hydroclorid.

Dược lực học

Sotalol là một thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic không chọn lọc, không có hoạt tính giao cảm nội tại hoặc hoạt tính ổn định màng tế bào.

Sotalol có cả đặc tính chống loạn nhịp thông qua chẹn thụ thể beta-adrenergic và kéo dài thời gian điện thế hoạt động của tim. Sotalol không có tác động tới pha khử cực mà sotalol làm kéo dài thời gian điện thế hoạt động đồng nhất trong mô tim thông qua trì hoãn pha tái cực. Tác dụng chính của sotalol là kéo dài thời kỳ trở của nhĩ, thất và các đường phụ. Trên điện tâm đồ, đặc tính chống loạn nhịp nhóm II và nhóm III của sotalol là: kéo dài khoảng PR, QT và QTc mà không ảnh hưởng có ý nghĩa tới khoảng QRS. Hoạt tính chẹn beta-adrenergic của sotalol dẫn tới giảm nhịp tim và giảm lực co bóp cơ tim, từ đó dẫn tới giảm tiêu thụ oxy của cơ tim và giảm hoạt động của tim.

Tương tự như các thuốc chẹn beta-adrenergic khác, sotalol ức chế giải phóng renin, xảy ra đáng kể ở cả lúc nghỉ và hoạt động. Tuy sotalol thường dung nạp tốt về phương diện huyết động, vẫn cần phải thận trọng trong trường hợp chức năng thất bị suy giảm. Sotalol cũng làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương một cách từ từ nhưng đáng kể trên bệnh nhân tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng đường uống của sotalol trên người khỏe mạnh là 90 - 100%. Sinh khả dụng giảm khoảng 20% khi uống thuốc vào bữa ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2,5 đến 4 giờ. Nồng độ trong huyết tương đạt trạng thái ổn định trong vòng 2 - 3 ngày (nghĩa là sau 5 - 6 liều với chế độ liều dùng 2 lần/ngày). Nồng độ thuốc trong huyết tương có tương quan tốt với liều uống trong khoảng liều 160 - 640 mg/ngày.

Phân bố: Thể tích phân bố từ 1,2 - 2,4 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không đáng kể, giúp sotalol dễ khuếch tán vào các mô. Sotalol qua rất ít hàng rào máu - não (nồng độ thuốc trong dịch não tủy < 10% nồng độ trong huyết tương). Sotalol qua hàng rào nhau thai và sữa mẹ. Tỷ lệ nồng độ sotalol trong sữa mẹ và huyết tương dao động từ 2,2 - 8,8 lần.

Chuyển hóa: Sotalol không bị chuyển hóa.

Thải trừ: Sotalol thải trừ qua thận, trong đó tỷ lệ thải trừ qua nước tiểu ở dạng không đổi là 80 - 90%, phần còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của sotalol là 10 - 20 giờ ở người có chức năng thận bình thường và có thể kéo dài tới 69 giờ trên bệnh nhân vô niệu. Cần phải điều chỉnh liều hoặc khoảng đưa liều dựa trên Cl_{cr} khi có suy thận.

Tuổi không ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của sotalol, tuy nhiên nửa đời thải trừ có thể tăng trên bệnh nhân người cao tuổi có suy giảm chức năng thận, dẫn đến nguy cơ tích lũy thuốc.

Trên bệnh nhân có suy giảm chức năng gan, độ thanh thải của

sotalol không thay đổi.

Chỉ định

Loạn nhịp thất: Điều trị loạn nhịp nhanh thất đe dọa tính mạng, loạn nhịp nhanh thất có triệu chứng không bền bỉ.

Loạn nhịp trên thất: Dự phòng nhịp nhanh nhĩ kịch phát, rung nhĩ kịch phát, nhịp tim nhanh vào lại nút nhĩ thất kịch phát, nhịp tim nhanh vào lại nút nhĩ thất kịch phát có đường dẫn truyền phụ, nhịp tim nhanh trên thất kịch phát sau phẫu thuật tim; duy trì nhịp xoang sau chuyển nhịp trong rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ.

Chống chỉ định

Hội chứng suy nút xoang.

Block nhĩ - thất độ II và III (trừ khi có máy tạo nhịp).

Hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải.

Xoắn đỉnh.

Khoảng QT lúc khởi điểm điều trị > 450 miligiây (hoặc khoảng JT > 330 miligiây nếu khoảng QRS > 100 miligiây) trong điều trị rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ.

Nhịp chậm xoang dưới 50 nhịp/phút khi thức.

Suy tim sung huyết không kiểm soát.

Sốc tim.

Gây mê có ức chế cơ tim.

U tủy thượng thận chưa được phẫu thuật.

Hạ huyết áp.

Hội chứng Raynaud và rối loạn tuần hoàn ngoại biên nghiêm trọng.

Tiền sử COPD hoặc hen phế quản.

Toan chuyển hóa.

$Cl_{cr} < 40$ ml/phút ở người bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ).

Giảm kali huyết < 4 mmol/lít.

Phối hợp với thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia như disopyramid, quinidin, procainamid; nhóm III như amiodaron, dofetilid, ibutilid; thuốc chống loạn thần như trimipramin, phenobarbital, clorpromazin và kháng sinh như erythromycin đường tĩnh mạch và moxifloxacin.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Ngừng đột ngột sotalol: Đã có ghi nhận tình trạng đau thắt ngực, loạn nhịp tim sau ngừng thuốc đột ngột. Đã có một số trường hợp có nhồi máu cơ tim sau ngừng thuốc đột ngột. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi ngừng sotalol đang sử dụng dài hạn, đặc biệt trên bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ. Nếu có thể, cần giảm liều từ từ sotalol trong một đến hai tuần; đồng thời khởi đầu liệu pháp thay thế nếu cần thiết. Ngừng đột ngột sotalol có thể che lấp tình trạng thiếu năng mạch vành tiềm ẩn. Tăng huyết áp cũng có thể xảy ra.

Loạn nhịp tim: ADR nguy hiểm nhất của thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như sotalol) là làm trầm trọng hơn tình trạng loạn nhịp tim đã sẵn có hoặc thúc đẩy phát triển loạn nhịp tim. Bệnh nhân có nhịp nhanh thất bền bỉ và có tiền sử suy tim sung huyết có nguy cơ cao nhất gặp loạn nhịp tim nghiêm trọng. Nguy cơ loạn nhịp tim thường gặp ở khởi đầu điều trị và các bước hiệu chỉnh tăng liều. Bắt đầu với liều 80 mg, sau đó hiệu chỉnh tăng liều từ từ sẽ giúp giảm nguy cơ loạn nhịp tim. Trên bệnh nhân đang dùng sotalol, cần thận trọng khi khoảng QT kéo dài hơn 500 miligiây và cần nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị khi khoảng QT kéo dài hơn 550 miligiây. Các thuốc làm kéo dài khoảng QT có thể gây xoắn đỉnh. Nguy cơ xoắn đỉnh gia tăng trên các bệnh nhân có: khoảng QT kéo dài, nhịp tim chậm, nồng độ kali và magnesi huyết tương thấp, nồng độ sotalol cao trong huyết tương, sử dụng đồng thời sotalol với các thuốc có gia tăng nguy cơ xoắn đỉnh khác, bệnh tim to, suy tim sung huyết, nữ giới. Xoắn đỉnh cũng phụ thuộc liều,

thường xảy ra sau khởi đầu điều trị hoặc tăng liều và có thể tiến triển thành rung thất.

Rối loạn điện giải: Không nên sử dụng sotalol trên bệnh nhân có hạ kali huyết hoặc magnesi huyết cho tới khi đã điều chỉnh được sự mất cân bằng này vì những bất thường về điện giải như vậy có thể làm tăng quá mức sự kéo dài khoảng QT và tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh. Cần đặc biệt chú ý đến cân bằng điện giải và kiểm tra ở những bệnh nhân có tiêu chảy nặng hoặc kéo dài hoặc bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm giảm nồng độ kali hoặc magnesi huyết.

Suy tim sung huyết: Thuốc này không có chỉ định trong điều trị suy tim. Tác dụng chẹn beta-adrenergic của sotalol có thể gây ức chế cơ bóp cơ tim và làm suy tim nặng hơn. Thận trọng khi khởi đầu điều trị sotalol trên bệnh nhân có giảm chức năng thất trái đã được kiểm soát bằng điều trị: thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc lợi tiểu, digitalis,...

Nhồi máu cơ tim gần đây: Trên bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim có rối loạn chức năng thất trái, cần cân nhắc lợi ích, nguy cơ khi chỉ định sotalol. Cần theo dõi và hiệu chỉnh liều cẩn thận ở giai đoạn bắt đầu và theo dõi điều trị. Không dùng sotalol trên bệnh nhân có phân số tổng máu thất trái dưới 40% hoặc suy tim ứ huyết.

Thay đổi trên điện tâm đồ: Kéo dài khoảng QT quá mức (> 500 miligiây) có thể là dấu hiệu của độc tính và tránh đề khoảng QT kéo dài quá mức. Các thử nghiệm lâm sàng đã ghi nhận tình trạng chậm nhịp xoang phổ biến trên các bệnh nhân loạn nhịp tim sử dụng sotalol. Chậm nhịp tim có thể làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh. Ngưng xoang, ngừng xoang, rối loạn chức năng nút xoang xảy ra ở dưới 1% bệnh nhân. Tỷ lệ bloc nhĩ thất độ II hoặc III xấp xỉ 1%.

Sốc phản vệ: Trong khi dùng những thuốc chẹn beta-adrenergic như sotalol, những người bệnh có tiền sử phản vệ đối với những dị nguyên khác nhau có thể có phản ứng nặng hơn khi cho dùng lặp lại. Khi đó, bệnh nhân có thể không đáp ứng với liều epinephrin thường dùng để điều trị phản ứng này.

Dài tháo đường: Sotalol cản sử dụng thận trọng trên bệnh nhân dài tháo đường hoặc bệnh nhân có tiền sử cơn hạ đường huyết tự phát, vì thuốc chẹn beta-adrenergic có thể che lấp một số dấu hiệu quan trọng khi khởi phát cơn hạ đường huyết, ví dụ như nhịp tim nhanh.

Cơ thất phế quản: Bệnh nhân có các bệnh cơ thất phế quản (ví dụ: viêm phế quản mạn, khí phế thũng) không nên sử dụng thuốc chẹn beta. Cần dùng liều thấp nhất có hiệu quả do sotalol đối kháng với tác dụng giãn phế quản của các catecholamin nội sinh hoặc ngoại sinh thông qua cơ chế kích thích thụ thể beta₂-adrenergic.

Độc giáp: Tác dụng chẹn beta-adrenergic có thể làm che lấp một số dấu hiệu lâm sàng của cường giáp như nhịp tim nhanh. Khi nghi ngờ bệnh nhân có dấu hiệu độc giáp, cần quản lý và điều trị cẩn trọng, tránh ngừng đột ngột thuốc chẹn beta-adrenergic vì có thể làm trầm trọng hơn các triệu chứng của cường giáp, trong đó có cơn bão giáp.

Suy thận: Vì sotalol thải trừ chính qua thận, cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân có suy giảm chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có bằng chứng sotalol gây quái thai hoặc tác hại khác với thai nhi. Mặc dù vẫn chưa có các nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt trên phụ nữ mang thai, nhưng đã chứng minh thuốc đi vào nhau thai và có trong nước ối. Thuốc làm giảm tưới máu thai nhi, vì vậy có thể dẫn tới thai chết lưu, sinh non. Bên cạnh đó, các tác dụng phụ (đặc biệt là hạ đường huyết và nhịp tim chậm) có thể xảy ra ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nguy cơ gặp biến chứng trên tim và phổi cao hơn ở trẻ sơ sinh trong giai đoạn sau sinh. Vì vậy, chỉ sử dụng sotalol trong thai kỳ nếu lợi ích vượt trội nguy cơ cho thai nhi. Nếu không thể ngừng dùng sotalol trên mẹ trong 2 - 3 ngày trước sinh, cần theo dõi rất

sát trẻ trong vòng 48 - 72 giờ sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Sotalol được phân bố vào sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa khoảng 2,2 - 8,8 lần nồng độ thuốc trong huyết thanh của mẹ cùng thời gian. Vì nguy cơ gây ADR ở trẻ bú sữa mẹ, cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc mẹ ngừng uống sotalol, tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ADR quan trọng nhất là xoắn đỉnh và loạn nhịp thất nghiêm trọng mới xuất hiện.

Rất thường gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm, đau ngực, đánh trống ngực.

TKTW: mệt mỏi, buồn ngủ, đau đầu.

Thần kinh - cơ: yếu cơ.

Hô hấp: khó thở.

Thường gặp

Tim mạch: phù, bất thường trên điện tâm đồ, hạ huyết áp, suy tim sung huyết, ngất, loạn nhịp tim, xoắn đỉnh, rối loạn tuần hoàn ngoại vi, đau thất ngực, tiền ngất, dấu hiệu và triệu chứng trên tim mạch, trầm trọng hơn tình trạng nhịp nhanh thất, tai biến mạch máu não, tăng huyết áp, giãn mạch, kéo dài khoảng QT.

TKTW: rối loạn giấc ngủ, mất ngủ, lo lắng, trầm cảm, dị cảm, cảm thấy lạnh, rối loạn ý thức, thay đổi tâm trạng.

Da: tăng tiết mồ hôi, đổ mồ hôi, ban da.

Nội tiết và chuyển hóa: thay đổi cân nặng.

Tiêu hóa: nôn và buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, chướng bụng, giảm cảm giác thèm ăn, bệnh đại tràng, đầy hơi.

Sinh dục tiết niệu: rối loạn tinh dục, các phản nản khác liên quan đến hệ sinh dục tiết niệu.

Huyết học và ung bươu: xuất huyết.

Nhiễm trùng: nhiễm trùng, cúm.

Thần kinh - cơ: đau chân, đau cơ xương, đau cơ xương ở vùng ngực, đau lưng.

Mắt: rối loạn thị giác.

Hô hấp: các ADR liên quan đến hệ hô hấp trên, bệnh phổi, viêm khí phế quản, hen phế quản.

Khác: sốt, bất thường xét nghiệm.

Ít gặp

Rụng tóc, tăng bạch cầu ái toan, tăng enzym gan, giảm bạch cầu, tê, viêm tĩnh mạch, phù phổi, tăng nhạy cảm của da với ánh sáng, giảm tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng bữa ăn, mặc dù thức ăn có thể làm giảm sinh khả dụng của sotalol khoảng 20%. Nên dùng sotalol cùng thời điểm giữa các ngày để đảm bảo hiệu quả tối đa. Không nên dùng antacid trong vòng 2 giờ trước khi dùng sotalol vì tác dụng chống loạn nhịp tim có thể giảm 25%, nếu cần dùng antacid, có thể dùng antacid sau khi dùng sotalol 2 giờ.

Liều lượng

Cũng như đối với các thuốc chống loạn nhịp khác, phải bắt đầu điều trị sotalol từ liều thấp và tăng dần liều (tại bệnh viện có phương tiện theo dõi và đánh giá nhịp tim). Chỉ được dùng sotalol sau khi đã đánh giá lâm sàng đầy đủ và phải xác định và điều chỉnh phù hợp cho từng cá thể, dựa trên: đáp ứng, dung nạp, chức năng thận, tình trạng bệnh, chức năng tim mạch của bệnh nhân. Phải điều chỉnh liều sotalol từng bước, tăng liều cách nhau 2 - 3 ngày. Điều chỉnh liều từng bước giúp ngăn ngừa sử dụng liều cao hơn mức cần thiết để kiểm soát loạn nhịp tim. Tác dụng gây loạn nhịp

tim có thể xảy ra không những khi bắt đầu điều trị, mà cả mỗi khi tăng liều, vì vậy cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ ít nhất ba ngày sau dùng liều duy trì.

Loạn nhịp nhanh thất đe dọa tính mạng: Liều bắt đầu được khuyến cáo là 80 mg/lần, ngày 2 lần. Sử dụng liều khởi đầu 80 mg/lần, 2 lần/ngày sau đó tăng liều dần và theo dõi hiệu quả lâm sàng (ví dụ: bằng kích thích điện theo chương trình PES, Holter) cũng như an toàn (ví dụ: khoảng QT, tần số tim, điện giải đồ) trước khi điều chỉnh liều sẽ giảm nguy cơ gây thêm loạn nhịp. Nếu cần thiết, có thể tăng dần liều tới 240 - 320 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ (120 - 160 mg/lần, ngày 2 lần) sau khi đã đánh giá hiệu quả và an toàn. Cách 3 ngày mới tăng liều để sotalol đạt được nồng độ ổn định.

Liều duy trì thông thường ở người lớn: 160 - 320 mg/ngày chia làm nhiều lần, tuy nhiên do sotalol có nửa đời thải trừ dài nên thường chỉ cần chia 2 lần/ngày. Đối với bệnh nhân có loạn nhịp thất kháng trị đe dọa tính mạng, liều có thể tăng tới 480 - 640 mg/ngày chia làm 2 lần. Tuy nhiên, cần phải cân nhắc lợi hại vì với liều cao, dễ có nguy cơ nhiễm độc nặng.

Loạn nhịp nhanh trên thất

Liều ban đầu và hiệu chỉnh liều: Phải điều chỉnh liều cẩn thận cho từng người bệnh tùy theo chức năng thận và khoảng QT.

Điều trị cấp rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ kéo dài ở người lớn có chức năng thận bình thường ($Cl_{cr} > 60$ ml/phút) và QT gần bình thường (≤ 450 miligiây): 80 mg/lần, ngày 2 lần. Nếu quên uống 1 liều, chỉ được uống liều sau, không được uống gấp đôi liều vì có nguy cơ gây loạn nhịp. Không khuyến cáo điều trị cho người bệnh có QT kéo dài lúc khởi điểm điều trị (vượt quá 450 miligiây) vì có thể gây loạn nhịp mới (thí dụ xoắn đỉnh). QT phải được xác định 2 - 4 giờ sau khi uống mỗi liều. Đối với bệnh nhân nội trú có chức năng thận bình thường, phải ngừng hoặc giảm liều sotalol khi thấy QT bằng hoặc hơn 500 miligiây. QT kéo dài liên quan đến liều dùng.

Nếu người bệnh được kiểm soát tốt (thí dụ rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ không tái phát) trong 3 ngày đầu có giám sát với liều 80 mg/lần, ngày 2 lần và QT dưới 500 miligiây thì có thể cho bệnh nhân ra ngoại trú với điều trị hiện tại.

Nếu rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ tái phát trở lại trong thời gian bắt đầu điều trị, có thể tăng dần liều sau khi đánh giá thích hợp cho tới liều 120 mg/lần hoặc 160 mg/lần, ngày 2 lần (liều tối đa được khuyến cáo). Cách 3 ngày mới cho tăng liều. Không khuyến cáo liều trên 160 mg/lần, ngày 2 lần vì tăng nguy cơ xoắn đỉnh.

Liều duy trì: Khi ra viện, phải định kỳ đo độ thanh thải creatinin và khoảng QT. Nếu khoảng QT bằng 520 miligiây hoặc dài hơn hoặc nếu khoảng JT bằng 430 miligiây hoặc dài hơn ở người bệnh có khoảng QRS vượt quá 100 miligiây, phải giảm liều sotalol và phải giám sát người bệnh cho tới khi khoảng QT < 520 miligiây hoặc khoảng JT < 430 miligiây. Nếu khoảng QT bằng 520 miligiây hoặc dài hơn khi đang dùng liều duy trì thấp nhất 80 mg ngày 2 lần, phải ngừng thuốc.

Người suy thận

Cần phải thay đổi khoảng cách thời gian dùng thuốc (thời gian giữa hai liều chia nhỏ) hoặc hiệu chỉnh liều khi $Cl_{cr} < 60$ ml/phút.

Trong điều trị loạn nhịp nhanh thất đe dọa tính mạng:

Nếu $Cl_{cr} > 60$ ml/phút: khoảng cách là 12 giờ.

Nếu Cl_{cr} là 30 - 59 ml/phút: Khoảng cách là 24 giờ hoặc dùng 1/2 liều khuyến cáo.

Nếu Cl_{cr} là 10 - 29 ml/phút: Khoảng cách là 36 - 48 giờ hoặc dùng 1/4 liều khuyến cáo.

Nếu $Cl_{cr} < 10$ ml/phút: Tùy thuộc từng người bệnh.

Ở người bệnh suy thận, trong giai đoạn tăng liều do nửa đời thải trừ

của sotalol kéo dài, nên chỉ thực hiện mỗi lần tăng liều mới sau khi đã dùng nhắc lại liều cũ ít nhất 5 hoặc 6 lần (với khoảng cách đưa liều thích hợp cho mức độ suy thận tương ứng).

Nửa đời thải trừ ở người vô niệu có thể kéo dài (tới 69 giờ). Tuy nhiên, vì thuốc một phần được loại bỏ do lọc máu vì vậy cần thận trọng khi dùng sotalol trên bệnh nhân chạy thận nhân tạo và giám sát chặt về hiệu quả điều trị loạn nhịp (thay đổi về tần số tim, và/hoặc khoảng QT).

Trong điều trị loạn nhịp nhanh trên thất :

Nếu $Cl_{cr} > 60$ ml/phút: Khoảng cách là 12 giờ.

Nếu Cl_{cr} là 40 - 59 ml/phút: Khoảng cách là 24 giờ hoặc dùng 1/2 liều khuyến cáo.

Nếu $Cl_{cr} < 40$ ml/phút: Chông chỉ định.

Thay thuốc đã dùng bằng sotalol

Trước khi bắt đầu dùng sotalol (thuốc mới), thường phải ngừng liệu pháp chống loạn nhịp trước đó (với sự theo dõi cẩn thận) trong thời gian dài ít nhất bằng 2 - 3 lần nửa đời của thuốc cũ trong huyết tương, nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh cho phép. Nếu người bệnh trước đó dùng amiodaron, chỉ bắt đầu sotalol khi khoảng QT bình thường.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc chống chỉ định

Không khuyến cáo dùng đồng thời thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia như disopyramid, quinidin và procainamid và những thuốc chống loạn nhịp nhóm III khác (ví dụ, amiodaron), vì những thuốc này có khả năng kéo dài thời kỳ trơ. Cần ngừng các thuốc chống loạn nhịp nhóm I hoặc nhóm III ít nhất 3 lần nửa đời thải trừ của các thuốc này trước khi dùng sotalol.

Tương tác thuốc không khuyến cáo phối hợp

Thuốc kéo dài khoảng QT: Cần hết sức thận trọng khi phối hợp sotalol với các thuốc làm kéo dài khoảng QT như: phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin, astemizol. Các thuốc khác cũng liên quan đến tăng nguy cơ xoắn đỉnh bao gồm: erythromycin đường tĩnh mạch, halofantrin, pentamidin và kháng sinh quinolon.

Thuốc chẹn kênh calci: Sử dụng đồng thời thuốc chẹn beta-adrenergic và thuốc chẹn kênh calci dẫn tới hạ huyết áp, chậm nhịp tim, rối loạn dẫn truyền, suy tim. Nên tránh dùng thuốc chẹn beta-adrenergic phối hợp với các thuốc chẹn kênh calci có ức chế cơ tim như verapamil và diltiazem vì tác dụng hiệp đồng cộng trên dẫn truyền nhĩ thất và ảnh hưởng đến chức năng thất.

Tương tác thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Lợi tiểu thải kali: Vì có thể xảy ra hạ kali và hạ magesi huyết, dẫn tới gia tăng nguy cơ xoắn đỉnh.

Thuốc thải kali khác: amphotericin B (đường tĩnh mạch), corticosteroid (đường toàn thân) và một số thuốc nhuận tràng cũng có thể liên quan đến giảm kali huyết; vì vậy cần theo dõi nồng độ kali huyết và điều chỉnh phù hợp khi phối hợp sotalol với các thuốc này.

Digitalis: Liều đơn hoặc liều lặp lại sotalol đều không ảnh hưởng đáng kể tới nồng độ digoxin huyết thanh. Loạn nhịp tim gặp nhiều hơn ở những người bệnh dùng đồng thời sotalol và digoxin. Tuy nhiên, điều này có thể liên quan đến tình trạng suy tim mạn tính trên bệnh nhân sử dụng digoxin, trong đó suy tim mạn tính là một yếu tố nguy cơ gây loạn nhịp tim đã được biết đến. Digoxin và thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất.

Clonidin: Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng khả năng gặp tình trạng tăng huyết áp bật ngược (đôi khi thấy sau khi đã ngừng clonidin); vì vậy cần ngừng thuốc chẹn beta-adrenergic trước clonidin, cả hai thuốc cần ngừng từ từ.

Thuốc làm mất catecholamin: Sử dụng đồng thời những thuốc làm mất catecholamin, như reserpin, guanethidin, alpha methyl dopa với một thuốc chẹn beta-adrenergic có thể gây giảm quá mức trương lực thần kinh giao cảm lúc nghỉ. Do đó phải theo dõi chặt chẽ người bệnh được điều trị bằng sotalol đồng thời với một thuốc làm mất catecholamin về biểu hiện hạ huyết áp và/hoặc về nhịp tim chậm mạnh có thể gây ngất.

Insulin và những thuốc điều trị đái tháo đường đường uống: Có thể xảy ra tăng glucose huyết và cần phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường đường uống. Các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm che lấp triệu chứng hạ glucose huyết.

Thuốc ức chế thần kinh cơ như tubocurarin: Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm kéo dài tác dụng ức chế thần kinh cơ.

Thuốc kích thích thụ thể beta₂-adrenergic: Có thể phải tăng liều thuốc kích thích beta-adrenergic như: salbutamol, terbutalin và isoprenalin khi dùng đồng thời với sotalol.

Antacid: Tránh dùng sotalol đường uống trong vòng 2 giờ kể từ khi dùng antacid có nhôm oxyd và magnesi hydroxyd.

Quá liều và xử trí

Quá liều cố ý hoặc ngẫu nhiên với sotalol hiếm dẫn đến tử vong. Dấu hiệu thường gặp nhất của quá liều là: nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, co thắt phế quản và hạ glucose huyết. Trong những trường hợp quá liều cố ý, với liều rất lớn (2 - 16 g) sotalol, đã thấy những dấu hiệu lâm sàng sau: hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tâm thu, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất và ngoại tâm thu thất. Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng điều trị bằng sotalol và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Vì sotalol không liên kết với protein, có thể áp dụng thẩm tách máu để làm giảm nồng độ sotalol trong huyết tương. Phải theo dõi cẩn thận người bệnh cho đến khi khoảng QT trở về bình thường và tần số tim trở lại mức trên 50 nhịp đập trong một phút. Ngoài ra, nếu cần, có thể áp dụng những biện pháp điều trị sau đây:

Nhịp tim chậm: Atropin (0,5 - 2 mg đường tĩnh mạch), một thuốc kháng cholinergic khác, một thuốc kích thích beta-adrenergic hoặc đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Blốc tim (độ II và độ III): Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Hạ huyết áp (phụ thuộc vào những yếu tố kết hợp): Adrenalin ưu tiên hơn isoprenalin hoặc noradrenalin, tùy yếu tố liên quan.

Co thắt phế quản: Aminophylin hoặc khí dung thuốc kích thích thụ thể beta₂.

Xoắn đỉnh: Chuyển nhịp, đặt máy tạo nhịp qua đường tĩnh mạch, adrenalin và/hoặc magnesi sulfat.

Cập nhật lần cuối: 2018.

SPECTINOMYCIN

Tên chung quốc tế: Spectinomycin.

Mã ACT: J01XX04.

Loại thuốc: Kháng sinh (aminocyclitol).

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa spectinomycin hydroclorid tương đương 2 g spectinomycin và ống nước cất pha tiêm để hòa tan.

Dược lực học

Spectinomycin là một kháng sinh aminocyclitol thu được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces spectabilis*.

Cơ chế tác dụng: Thuốc gắn với tiểu phần 30S của ribosom vi khuẩn để ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn. Spectinomycin thường có tác dụng kìm khuẩn. Ở nồng độ cao, thuốc không diệt được *E. coli*. Tuy nhiên, đối với *Neisseria gonorrhoeae*, spectinomycin

có tác dụng diệt khuẩn mạnh hơn penicilin, tetracyclin và kanamycin. Spectinomycin cũng làm thay đổi hình thái bề mặt lậu cầu, dẫn đến ly giải vi khuẩn do ức chế tổng hợp protein màng bào tương của vi khuẩn và thay đổi sự toàn vẹn của tế bào dưới ảnh hưởng của áp lực thẩm thấu.

Phổ tác dụng: Spectinomycin có tác dụng trung bình, đặc biệt, trên các vi khuẩn Gram dương. Thuốc có tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram âm gồm các trực khuẩn đường ruột (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*) và *Haemophilus ducreyi* nhưng không có tác dụng đối với *Providencia* spp. và *Pseudomonas aeruginosa*. Spectinomycin đặc biệt có hiệu quả đối với *Neisseria gonorrhoeae*. *In vitro*, ở nồng độ từ 1 - 20 microgam/ml, spectinomycin ức chế phần lớn các chủng *Neisseria gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase. Khi thử độ nhạy cảm của *N. gonorrhoeae* với spectinomycin, chủng có nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) ≤ 32 microgam/ml được coi là nhạy cảm; chủng có MIC từ 32 - 64 microgam/ml được coi là nhạy cảm trung gian và ≥ 128 microgam/ml trở lên được coi là chủng kháng thuốc. Spectinomycin không có tác dụng đối với phần lớn vi khuẩn kỵ khí. Trên vi khuẩn nội bào, spectinomycin có tác dụng trên *Ureaplasma urealyticum* nhưng không có tác dụng với *Chlamydia trachomatis*. Thuốc không có tác dụng trên *Treponema pallidum*.

Kháng thuốc: Các chủng *Neisseria gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase kháng spectinomycin đã được báo cáo. Tình trạng kháng spectinomycin không phổ biến, thuốc có tác dụng với đa số các chủng *Neisseria gonorrhoeae* kháng fluoroquinolon. Cơ chế chính xác kháng spectinomycin chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy có thể do một biến đổi trong ribosom.

Dược động học

Hấp thu: Spectinomycin hấp thu kém qua đường uống nhưng hấp thu rất nhanh và gần hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được khi tiêm liều 2 g là 100 microgam/ml sau 1 giờ, khi tiêm liều 4 g là khoảng 160 microgam/ml sau 2 giờ. Nồng độ điều trị trong huyết tương được duy trì trong vòng 8 giờ.

Phân bố: Thuốc gắn ít với protein huyết tương, chủ yếu phân bố trong huyết tương và dịch ngoại bào. Thuốc phân bố kém vào nước bọt nên hạn chế tác dụng của spectinomycin khi điều trị lậu ở họng. Thể tích phân bố của spectinomycin khoảng 16,2 - 19,3 lít. Không rõ liệu thuốc có qua được nhau thai hoặc vào sữa mẹ không.

Thải trừ: Khoảng 70 - 80% liều thuốc đưa vào được đào thải vào nước tiểu trong vòng 48 giờ dưới dạng nguyên vẹn và dạng chuyển hóa còn hoạt tính sinh học. Nồng độ thuốc ở dạng có hoạt tính trong nước tiểu là 1 000 mg/lít. Nửa đời thải trừ của spectinomycin khoảng 1 - 3 giờ, kéo dài ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Spectinomycin được loại trừ một phần bằng thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Chỉ định

Dùng một liều duy nhất (tiêm bắp 2 g) để điều trị bệnh lậu cấp không biến chứng (ở đường tiết niệu, cổ tử cung, hậu họng hoặc trực tràng) do *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm ở những bệnh nhân miễn cảm hoặc không dung nạp kháng sinh nhóm cephalosporin hoặc fluoroquinolon.

Điều trị nhiễm trùng lậu cầu lan tỏa.

Điều trị bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với spectinomycin.

Thận trọng

Spectinomycin không có tác dụng đối với giang mai đang ủ bệnh hay đã phát bệnh. Tuy nhiên, khi dùng liều cao trong thời gian ngắn