

Liều lượng

Người lớn chức năng thận bình thường:

Chỉ định	Liều ban đầu		Liều duy trì	
	Phác đồ cho liều ban đầu	Nồng độ C _{trough} đích ngày 3 - 5	Phác đồ cho liều duy trì	Nồng độ C _{trough} đích duy trì
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng. Viêm phổi Nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng	6 mg/kg cho mỗi 12 giờ × 3 lần tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.	> 15 mg/lít*	6 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 lần/ngày	> 15 mg/lít*
Nhiễm khuẩn xương và khớp	12 mg/kg cho mỗi 12 giờ × 3 - 5 lần tiêm tĩnh mạch	> 20 mg/lít*	12 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 lần/ngày	> 20 mg/lít*
Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn	12 mg/kg cho mỗi 12 giờ × 3 - 5 lần tiêm tĩnh mạch	30 - 40 mg/lít*	12 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 lần/ngày	> 30 mg/lít*

*Đo bằng phương pháp Miễn dịch huỳnh quang phân cực (Fluorescence Polarization Immunoassay Assay -FPIA).

Cần theo dõi nồng độ đáy (C_{trough}) của teicoplanin trong huyết tương để nồng độ bão hòa sau liều ban đầu để đảm bảo đạt được C_{trough}.

Nhiễm khuẩn *Clostridium difficile*: Uống 100 - 200 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 - 14 ngày.

Thời gian điều trị tùy thuộc đáp ứng lâm sàng nhưng không quá 4 tháng, nếu viêm nội tâm mạc do vi khuẩn điều trị 21 ngày là phù hợp.

Người cao tuổi: không cần hiệu chỉnh liều, ngoại trừ có rối loạn chức năng thận.

Người lớn suy thận: Liều dùng cần được điều chỉnh bắt đầu từ ngày điều trị thứ 4. Điều trị như người có chức năng thận bình thường trong 3 ngày đầu, sau đó điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin, khuyến cáo như sau:

Cl_r từ 30 - 80 ml/phút: Dùng 1/2 liều bình thường/ngày hoặc dùng liều bình thường, cách 2 ngày/lần.

Cl_r < 30 ml/phút và bệnh nhân chạy thận nhân tạo: 1/3 liều bình thường/ngày hoặc dùng liều bình thường, cách 3 ngày/lần.

Bệnh nhân lọc màng bụng liên tục: liều đầu 6 mg/kg, 20 mg/lít vào túi dịch lọc trong tuần đầu, 20 mg/lít vào túi dịch lọc trong tuần thứ 2 và 20 mg/lít vào túi dịch lọc qua đêm tuần thứ 3.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh đến 2 tháng tuổi: Ban đầu, 16 mg/kg truyền tĩnh mạch trong ngày đầu, 24 giờ tiếp theo liều duy trì: 8 mg/kg, 1 lần mỗi ngày (chỉ truyền tĩnh mạch).

Trẻ em trên 2 tháng - 12 tuổi: Ban đầu, sử dụng 3 liều, mỗi liều 10 mg/kg (tối đa 400 mg) cách nhau 12 giờ/liều; Liều duy trì 6 - 10 mg/kg (tối đa 400 mg), 1 lần mỗi ngày, truyền tĩnh mạch.

Trẻ em ≥ 12 tuổi: liều dùng như người lớn.

Tương tác thuốc

Khi phối hợp teicoplanin với các thuốc sau đây sẽ làm tăng độc trên thính giác hoặc thận (aminoglycosid, colistin, amphotericin B, ciclosporin, cisplatin, furosemid, acid ethacrynic). Vì vậy, teicoplanin phối hợp với các thuốc trên cần theo dõi chức năng thận, ốc tai.

Tương kỵ

Các dung dịch teicoplanin và aminoglycosid tương kỵ khi trộn trực tiếp, vì vậy không được trộn lẫn trước khi tiêm.

Quá liều và xử trí

Đã có báo cáo những trường hợp quá liều ở trẻ em.

Điều trị triệu chứng là chủ yếu. Teicoplanin không loại bỏ được qua thận nhân tạo và chỉ qua lọc màng bụng một lượng rất nhỏ.

Cập nhật lần cuối: 2020.

TELMISARTAN

Tên chung quốc tế: Telmisartan.

Mã ATC: C09CA07

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Được lực học

Telmisartan là chất đối kháng đặc hiệu của thụ thể angiotensin II (typ AT1) ở cơ trơn thành mạch và tuyến thượng thận. Angiotensin II được hình thành từ angiotensin I thông qua phản ứng được xúc tác bởi enzym chuyển angiotensin (ACE, kininase II). Angiotensin II là tác nhân chính của hệ thống renin-angiotensin, bao gồm các tác dụng co mạch, kích thích tổng hợp và giải phóng aldosteron, kích thích tim và tái hấp thu natri tại thận. Telmisartan gắn kết kéo dài với angiotensin II nhờ ái lực cao tại thụ thể typ AT1, là vị trí gây ra những tác dụng đã biết của angiotensin II và không thể hiện hoạt động đồng vận từng phần tại thụ thể AT1. Telmisartan không cho thấy có ái lực với các thụ thể khác, kể cả AT2 và các thụ thể AT kém điển hình. Chưa biết vai trò chức năng của các thụ thể này (AT2 và các thụ thể kém điển hình), cũng như ảnh hưởng khi chúng có thể bị kích thích bởi angiotensin II, khi nồng độ chất này tăng cao do telmisartan. Telmisartan làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương và không ức chế renin huyết tương người hoặc chặn các kênh ion. Telmisartan không ức chế enzym chuyển angiotensin, là enzym gây giải phóng bradykinin (kininase II). Vì vậy thuốc không gây tác dụng phụ qua trung gian bradykinin.

Trên người, một liều 80 mg telmisartan có tác dụng ức chế gần như hoàn toàn tăng huyết áp do angiotensin II. Tác dụng ức chế này được duy trì trong 24 giờ và vẫn còn đáng kể cho đến 48 giờ.

Được động học

Hấp thu: Telmisartan được hấp thu nhanh, mặc dù lượng thuốc được hấp thu có thay đổi. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của telmisartan khoảng 50%. Sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan phụ thuộc liều. Được động học của telmisartan không tuyến tính trong khoảng liều từ 20 - 160 mg. Khi uống cùng với thức ăn, AUC của telmisartan có thể giảm từ 6% (với liều 40 mg) đến khoảng 19% (với liều 160 mg). Sau 3 giờ, nồng độ huyết tương của telmisartan uống lúc đói hay cùng thức ăn là tương đương nhau.

Phân bố: Telmisartan gắn kết nhiều với protein huyết tương (> 99,5%), chủ yếu với albumin và alpha-1 acid glycoprotein. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 500 lít.

Chuyển hóa: Telmisartan chuyển hóa bằng phản ứng liên hợp với glucuronid. Chất chuyển hóa không có tác dụng dược lý. CYP450 không tham gia chuyển hóa telmisartan.

Thải trừ: Telmisartan có đặc tính dược động học giảm theo lũy thừa 2 với nửa đời thải trừ cuối cùng trên 20 giờ. Không có bằng chứng liên quan về sự tích lũy của telmisartan trên lâm sàng. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, telmisartan thải trừ gần như hoàn toàn qua phân, phần lớn ở dạng không biến đổi. Dưới 2% liều

được tiết qua nước tiểu. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương cao (khoảng 900 ml/phút) so với lưu lượng máu qua gan (khoảng 1 500 ml/phút).

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận: Telmisartan không được thải trừ qua lọc máu.

Suy gan: Ở bệnh nhân suy gan, nồng độ telmisartan huyết tương tăng, sinh khả dụng tuyệt đối tiệm cận 100%.

Giới tính: Đã quan sát thấy sự khác biệt về nồng độ thuốc trong huyết tương theo giới tính, C_{max} và AUC cao hơn tương ứng khoảng 3 lần và 2 lần ở phụ nữ so với nam giới, nhưng không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

Người già: Dược động học của telmisartan không khác biệt ở người già so với người trẻ.

Trẻ em: Dược động học của telmisartan chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn

Giảm nguy cơ tim mạch bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc tử vong do bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch nghiêm trọng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với telmisartan.

Phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.

Suy gan nặng.

Bệnh lý tắc nghẽn đường mật.

Phối hợp với sản phẩm chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/phút/1,73 m²).

Thận trọng

Thai kỳ: Không nên bắt đầu điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong thời kỳ mang thai. Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế. Khi bệnh nhân được chẩn đoán là mang thai, ngay lập tức dừng điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu cần nên bắt đầu với một trị liệu thay thế.

Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận: Tăng nguy cơ hạ huyết áp mạnh và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến thận duy nhất còn chức năng được điều trị với những thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosteron.

Suy thận và ghép thận: Cần theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh khi dùng telmisartan ở bệnh nhân suy thận.

Giảm thể tích nội mạch: Hạ huyết áp triệu chứng đặc biệt là sau liều dùng đầu tiên có thể xuất hiện ở những bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch và/hoặc giảm natri do điều trị lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron: Có thể gây ra thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) ở những bệnh nhân nhạy cảm, đặc biệt khi dùng kết hợp với các thuốc có ảnh hưởng tới hệ này.

Những bệnh lý khác có kích thích hệ thống renin-angiotensin-aldosteron: Ở bệnh nhân có chức năng thận và trương lực mạch phụ thuộc nhiều vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ: Bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận bao gồm cả hẹp động mạch thận), việc điều trị các thuốc có ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron sẽ gây hạ huyết áp cấp, tăng natri huyết, thiếu niệu hoặc suy thận cấp (nhưng hiếm).

Tăng aldosteron nguyên phát: Bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát sẽ không đáp ứng với các thuốc trị tăng huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ thống renin-angiotensin. Không nên sử dụng telmisartan trong trường hợp này.

Hẹp van hai lá và van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: Như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt chú ý các bệnh

nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá hay có cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Tăng kali huyết: Khi điều trị cùng với các thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron có thể gây tăng kali huyết, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận và/hoặc suy tim. Nên theo dõi lượng kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ. Cần lưu ý khi sử dụng telmisartan với các thuốc làm tăng kali huyết, sản phẩm chứa kali.

Suy gan: Telmisartan được thải trừ chủ yếu qua mật. Sự thanh thải bị suy giảm ở những bệnh nhân bị bệnh lý tắc mật hay suy gan.

Đái tháo đường đang điều trị insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường: Có thể xảy ra nguy cơ hạ đường huyết.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng telmisartan không chỉ ra các ảnh hưởng gây quái thai, nhưng cho thấy độc tính cho thai nhi. Đã biết sử dụng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ gây độc cho thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, huyết áp thấp, tăng kali huyết). Không nên sử dụng telmisartan ở ba tháng đầu thai kỳ, chống chỉ định sử dụng telmisartan ở ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ telmisartan có bài tiết qua sữa hay không, không nên sử dụng telmisartan cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ gặp ADR không liên quan tới liều và không có mối liên hệ với giới tính, độ tuổi và chủng tộc. ADR ở bệnh nhân được điều trị để giảm nguy cơ tim mạch tương tự như ở bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp.

Ít gặp

Nhiễm trùng: viêm đường tiết niệu gồm viêm bàng quang, viêm đường hô hấp trên gồm viêm họng và viêm xoang.

Máu: thiếu máu.

Chuyển hóa: giảm kali huyết, tăng creatinin huyết.

Tâm thần: mất ngủ, trầm cảm.

Thần kinh: chóng mặt.

Tim: nhịp tim chậm.

Mạch: tụt huyết áp, tụt huyết áp tư thế.

Hô hấp: khó thở, ho.

Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, đầy hơi, chướng bụng, nôn.

Da: ngứa, tăng tiết mồ hôi, phát ban.

Cơ, xương: đau lưng, co cứng cơ, đau cơ.

Thận và tiết niệu: tổn thương thận bao gồm suy thận cấp.

Khác: đau ngực, suy nhược, ngất.

Hiếm gặp

Nhiễm trùng: nhiễm khuẩn huyết có thể dẫn đến tử vong.

Huyết học: tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, huyết sắc tố giảm.

Chuyển hóa: giảm calci huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường), acid uric huyết tăng, enzym gan tăng, creatin phosphokinase huyết tăng

Tâm thần: lo âu.

Thần kinh: buồn ngủ.

Mắt: rối loạn tầm nhìn.

Tim: nhịp tim nhanh.

Hô hấp: bệnh phổi kẽ.

Tiêu hóa: khô miệng, khó chịu ở dạ dày, rối loạn vị giác.

Gan, mật: rối loạn chức năng gan.

Da: phù mạch (cũng có kết quả gây tử vong), chàm, ban đỏ, nổi mề đay, bong da do thuốc, bong da nhiễm độc.

Cơ xương và mô liên kết: đau khớp, đau ở tứ chi, đau gân (triệu chứng như viêm gân).

Khác: bệnh giống cúm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi sát các ADR để xử trí kịp thời. Xem xét ngừng telmisartan và sử dụng các thuốc khác thay thế.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn.

Liều dùng

Người lớn:

Điều trị tăng huyết áp vô căn: liều phụ thuộc vào từng bệnh nhân. Liều dùng khuyến cáo là 40 mg/lần/ngày. Có thể có hiệu quả với liều 20 mg/ngày ở một số bệnh nhân. Có thể tăng liều telmisartan đến liều tối đa 80 mg/lần/ngày để đạt được huyết áp mục tiêu. Có thể dùng telmisartan phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid như hydrochlorothiazid và sự phối hợp này cho thấy hydrochlorothiazid có tác dụng hạ áp hiệp đồng với telmisartan. Khi cần tăng liều phải lưu ý tác dụng hạ huyết áp tối đa thường đạt được sau 4 - 8 tuần bắt đầu điều trị. Với bệnh nhân tăng huyết áp nặng điều trị telmisartan với liều tới 160 mg dùng đơn lẻ và dùng phối hợp với hydrochlorothiazid 12,5 - 25 mg/ngày đều dung nạp tốt và hiệu quả. Phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch: Liều khuyến cáo là 80 mg/lần/ngày. Chưa biết được liệu các liều thấp hơn 80 mg telmisartan có hiệu quả trong việc phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch. Khuyến cáo nên theo dõi huyết áp khi bắt đầu điều trị với telmisartan để phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch, và nếu cần có thể điều chỉnh liều để đạt được huyết áp thấp hơn.

Suy thận: Nhà sản xuất khuyến cáo liều đầu tiên là 20 mg/lần/ngày ở bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan: Không nên dùng quá 40 mg/lần/ngày ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Tránh dùng khi suy gan nặng hoặc tắc mật.

Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều.

Trẻ em: An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Aliskiren: Không sử dụng đồng thời aliskiren với telmisartan ở bệnh nhân bị đái tháo đường, bệnh nhân suy thận.

Digoxin: Khi sử dụng đồng thời với telmisartan, nồng độ đỉnh và nồng độ đáy của digoxin tăng tương ứng 49% và 20%. Do vậy, cần theo dõi nồng độ digoxin khi bắt đầu, điều chỉnh hoặc ngừng sử dụng telmisartan.

Lithi: Nồng độ trong huyết thanh và độc tính của lithi có thể tăng lên khi phối hợp với telmisartan. Nếu việc sử dụng phối hợp là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

NSAID: Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của telmisartan.

Thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai: Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao như furosemid (thuốc lợi tiểu quai) và hydrochlorothiazid (thuốc lợi tiểu thiazid) có thể dẫn đến suy giảm thể tích và có nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng telmisartan.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác: Tác dụng hạ huyết áp của telmisartan có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc hạ huyết áp khác.

Corticosteroid toàn thân: Có thể làm giảm tác dụng của telmisartan.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện nổi bật nhất của quá liều telmisartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Cần tiến hành điều trị hỗ trợ nếu có triệu chứng hạ huyết áp. Telmisartan không bị loại bỏ ra khỏi cơ thể khi chạy thận nhân tạo.

Cập nhật lần cuối: 2019.

TEMOZOLOMID

Tên chung quốc tế: Temozolomide.

Mã ATC: L01AX03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg.

Thuốc tiêm: 100 mg.

Dược lực học

Temozolomid là dẫn xuất của imidazotetrazin, là một-tiền thuốc, không có tác dụng dược lý. Temozolomid được tự động thủy phân thành hoạt chất có tác dụng gây độc tế bào 5-(3-methyltriazene-1-yl) imidazol-4-carboxamid (MTIC), không cần enzym xúc tác trong điều kiện sinh lý của các mô mà nó phân bố. MTIC gây độc tế bào thông qua việc alkyl hóa ADN tại vị trí O⁶ và N⁷ của guanin trong ADN. Điều đó dẫn tới sợi đôi ADN bị gãy và chết theo chương trình. Temozolomid là tác nhân gây độc tế bào không phụ thuộc vào chu kỳ tế bào.

Dược động học

Hấp thu: Temozolomid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng theo đường uống xấp xỉ 100%. Thời gian trung bình để thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là từ 0,5 giờ đến 1,5 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu, cụ thể là làm giảm AUC khoảng 9%, giảm C_{max} khoảng 32% và kéo dài T_{max} đến 2 giờ.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc mẹ là 0,4 lit/kg, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 15%. Thuốc xâm nhập nhanh qua hàng rào máu - não, đạt nồng độ trong dịch não tủy bằng khoảng 35 - 39% so với trong huyết tương.

Chuyển hóa: Temozolomid là tiền thuốc, được biến đổi nhanh nhờ quá trình thủy phân không thông qua enzym tại pH sinh lý thành MTIC. Chất này được đào thải dưới dạng CO₂ và 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC), một chất có trong thành phần tự nhiên của nước tiểu. Cytocrom P450 có vai trò không đáng kể trong quá trình chuyển hóa của temozolomid và MTIC.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ ra khỏi huyết tương của temozolomid khoảng 1,8 giờ. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Khi dùng đường uống, trong nước tiểu 24 giờ có khoảng 5 - 10% thuốc dạng nguyên vẹn, phần còn lại được đào thải dưới dạng acid temozolomid, AIC hoặc chất chuyển hóa phân cực không xác định.

Dược động học của thuốc trên người suy gan mức độ nhẹ và vừa tương tự như người có chức năng gan bình thường. Độ thanh thải của temozolomid không phụ thuộc vào tuổi, chức năng thận, hoặc tình trạng sử dụng thuốc lá. Trẻ em có AUC cao hơn so với người lớn tuy nhiên liều dung nạp tối đa ở cả người lớn và trẻ em là 1 000 mg/m² một chu kỳ.

Chỉ định

Kết hợp với xạ trị để điều trị u nguyên bào thần kinh đệm đa hình mới chẩn đoán ở người lớn và sau đó tiếp tục được dùng đơn trị liệu để điều trị duy trì.

Điều trị u nguyên bào ác tính như u nguyên bào thần kinh đệm đa hình hoặc u sao bào không biệt hóa giai đoạn tiến triển hoặc tái phát sau khi điều trị bằng phác đồ chuẩn, ở trẻ em từ 3 tuổi trở lên và người lớn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với temozolomid.

Mẫn cảm với dacarbazin (vì cả hai thuốc đều bị chuyển hóa thành MTIC).

Bị ức chế tùy nặng.