

(mỗi ngày từ 2 lần trở lên) thì phải dùng thêm thuốc chống viêm (corticoid dạng hít).

**Liều lượng**

**Điều trị co thắt phế quản**

**Dạng hít:**

Ông hít (turbohaler): Dùng trong điều trị hen phế quản và các bệnh lý đi kèm tắc nghẽn hô hấp có hồi phục ở người lớn, hoặc dự phòng co thắt phế quản do gắng sức ở trẻ em.

Người lớn và trẻ em trên 5 tuổi: 500 microgam (1 lần xịt), nếu không hiệu quả trong 5 phút, có thể nhắc lại liều thứ 2. Nếu liều thứ 2 vẫn không hiệu quả, nên tham khảo ý kiến bác sĩ. Có thể dùng các liều bổ sung nhưng không nên quá 6 lần trong 24 giờ.

Khí dung: Dùng trong trường hợp hen trung bình, nặng hoặc cơn hen cấp đe dọa tính mạng.

Người lớn: 10 mg, lặp lại mỗi 20 - 30 phút nếu cần.

Trẻ em 1 tháng - 4 tuổi: 5 mg, lặp lại mỗi 20 - 30 phút nếu cần.

Trẻ em 5 - 11 tuổi: 5 - 10 mg, lặp lại mỗi 20 - 30 phút nếu cần.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 10 mg, lặp lại mỗi 20 - 30 phút nếu cần.

Uống (khi hít không hiệu quả): Dùng trong điều trị hen phế quản và các bệnh lý đi kèm tắc nghẽn hô hấp có hồi phục, dự phòng co thắt phế quản do gắng sức.

Người lớn và trẻ em > 15 tuổi: Liều khởi đầu 2,5 mg/lần, ngày 3 lần trong 1 - 2 tuần, sau đó tăng lên 5 mg/lần, 3 lần/ngày. Nếu xuất hiện ADR có thể giảm liều xuống 2,5 mg/lần, ngày 3 lần. Tổng liều không quá 15 mg/ngày.

Trẻ em 12 - 15 tuổi: 2,5 mg mỗi 6 giờ, ngày 3 lần, không vượt quá 7,5 mg/ngày.

Trẻ em < 12 tuổi: Khởi đầu liều 0,05 mg/kg/liều, ngày 3 lần. Tăng liều từ từ nếu cần, tối đa 0,15 mg/kg/liều, 3 - 4 lần/ngày, hoặc tổng liều trong ngày không vượt quá 5 mg.

Dạng tiêm: Dùng trong điều trị hen phế quản và các bệnh lý đi kèm tắc nghẽn hô hấp có hồi phục ở người lớn hoặc điều trị cơn hen cấp ở trẻ em. Chỉ sử dụng dạng tiêm trên các bệnh nhân không hít được hoặc dạng hít không hiệu quả.

Tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch chậm:

Người lớn và trẻ ≥ 15 tuổi: 250 - 500 microgam/lần, tối đa 4 lần/ngày.

Trẻ em 2 - 14 tuổi: 10 microgam/kg, 4 lần/ngày (tối đa 300 microgam/liều).

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Người lớn: 90 - 300 microgam/giờ trong 8 - 10 giờ, dùng dung dịch chứa 3 - 5 microgam/ml.

Trẻ em 1 tháng - 18 tuổi: Liều nạp đầu tiên 2 - 4 microgam/kg, sau đó 1 - 10 microgam/kg/giờ phụ thuộc vào đáp ứng của người bệnh và nhịp tim (tối đa 300 microgam/giờ).

Xử trí dọa đề non (mục đích để trì hoãn chuyển dạ ít nhất trong 48 giờ để áp dụng liệu pháp corticosteroid hoặc để chuyển sản phụ đến một đơn vị tăng cường):

Tiêm truyền tĩnh mạch: Liều khởi đầu 5 microgam/phút trong 20 phút, sau đó tăng dần từng bậc 2,5 microgam/phút mỗi 20 phút đến tận khi từ cung ngừng co thắt (không nên vượt quá 20 microgam/phút), tiếp tục tiêm truyền với liều trên trong 1 giờ, sau đó giảm dần từng bậc một 2,5 microgam/phút mỗi 20 phút đến liều thấp nhất mà vẫn ức chế được cơn gò (tổng thời gian 48 giờ).

Người già, người suy gan, suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

**Tương tác thuốc**

Tránh phối hợp terbutalin với các thuốc chẹn beta không chọn lọc như propranolol. Phối hợp có thể làm giảm hoặc mất tác dụng của terbutalin. Tránh phối hợp terbutalin với Iobenguanolol<sup>123</sup>, loxapin.

Thuốc mê dẫn xuất halogen: Phối hợp làm tăng tác dụng hạ áp, làm từ cung đòi thêm và tăng nguy cơ xuất huyết; ngoài ra còn có

thể gây loạn nhịp tim nặng do làm tăng phản ứng lên tim. Nếu phải gây mê bằng thuốc mê dẫn xuất halogen, cần tạm ngừng điều trị terbutalin ít nhất 6 giờ trước khi gây mê.

Thuốc ức chế MAO hoặc thuốc chống trầm cảm 3 vòng: Làm tăng tác hại trên hệ tim mạch khi phối hợp với terbutalin. Do đó, khi cần phối hợp, phải hết sức thận trọng.

Các corticosteroid: Các corticosteroid (toàn thân) thường được sử dụng trong trường hợp sinh non để kích thích trưởng thành phổi cho trẻ. Dữ liệu báo cáo đã ghi nhận các trường hợp phù phổi trên mẹ được dùng phối hợp các chất chủ vận beta với corticosteroid. Các corticosteroid làm tăng glucose huyết và giảm kali huyết, do vậy cần thận trọng khi sử dụng phối hợp.

Các thuốc chống đái tháo đường: Phải thận trọng khi dùng phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường, vì thuốc kích thích beta làm tăng đường huyết. Nếu phối hợp, phải tăng cường theo dõi máu và nước tiểu. Hiệu chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường nếu cần.

Các thuốc giảm kali huyết: Phối hợp làm tăng nguy cơ hạ kali huyết. Thận trọng khi phối hợp terbutalin với các thuốc làm giảm kali huyết như các thuốc lợi tiểu, digoxin, methyl xanthin và các corticosteroid do có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim do hạ kali huyết.

**Tương kỵ**

Không được pha loãng dung dịch terbutalin sulfat trong các dung dịch kiềm. Thuốc ổn định trong các dung dịch có pH dưới 7.

**Quá liều và xử trí**

Triệu chứng: Khi sử dụng quá liều, các triệu chứng thường gặp như đau đầu, lo âu, run, buồn nôn, chuột rút, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh và loạn nhịp, đôi khi có tụt huyết áp. Tình trạng hạ kali huyết, tăng glucose huyết, nhiễm toan acid lactic có thể gặp.

**Xử trí:**

Các trường hợp quá liều nhẹ và trung bình: Cần giảm liều terbutalin. Các trường hợp nặng: Rửa dạ dày- ruột, dùng than hoạt để hạn chế phần thuốc hấp thu trong trường hợp quá liều thuốc dùng theo đường uống. Kiểm soát cân bằng acid - base, glucose huyết, điện giải, đặc biệt giá trị kali huyết trên bệnh nhân. Theo dõi nhịp tim, huyết áp, tình trạng rối loạn chuyển hóa. Có thể dùng các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim như metoprolol để điều trị loạn nhịp do giảm huyết động. Nếu bệnh nhân có tụt huyết áp do giảm sức cản ngoại vi cần tăng thể tích tuần hoàn cho bệnh nhân.

Trong sản khoa: Nếu gặp phù phổi, cần ngừng thuốc, dùng một liều thuốc lợi tiểu quai như furosemid) tiêm tĩnh mạch. Nếu tình trạng xuất huyết tăng lên trên các bệnh nhân sinh mổ dùng propranolol 1 - 2 mg tiêm tĩnh mạch.

Cập nhật lần cuối: 2018.

**TESTOSTERON**

Tên chung quốc tế: Testosterone.

Mã ATC: G03BA03.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nam (androgen).

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 5 mg; 10 mg; 25 mg; 50 mg;

Viên nang: 40 mg, 200 mg;

Viên ngậm dưới lưỡi: 10 mg;

Viên pellet cấy dưới da: 75 mg;

Ông tiêm: 10 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; 250 mg/ml;

Gel: 1%; gel chứa trong bơm định liều: 10 mg/bơm;

Kem: 2,5%; 5%;

Miếng dán: 2 mg/24 giờ và 4 mg/24 giờ.

#### Dược lực học

Testosteron là hormon sinh dục nam nội sinh chính do các tế bào kẽ của tinh hoàn sản xuất dưới sự điều hòa của các hormon hướng sinh dục của thùy trước tuyến yên và dưới tác động của hệ thống điều khiển ngược âm tính lên trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tinh hoàn. Testosteron làm phát triển cơ quan sinh dục nam, làm xuất hiện và bảo tồn đặc tính sinh dục phụ ở nam giới. Vô thượng thận và buồng trứng cũng bài tiết một lượng hormon sinh dục nam kém mạnh hơn và sau khi chuyển hóa sẽ cho một lượng nhỏ testosteron lưu hành.

Các androgen như testosteron và các ester của nó, được dùng để điều trị thay thế cho nam giới bị giảm năng sinh dục do rối loạn chức năng của tuyến yên hoặc tinh hoàn, hoặc do cắt bỏ tinh hoàn (hoạn). Ở người bệnh bị giảm năng tuyến yên, các androgen có thể làm phát triển bình thường chức năng sinh dục, song không chữa được chứng vô sinh ở nam giới.

Testosteron còn được dùng cho thiếu niên nam chậm dậy thì hoặc chậm lớn, song phải thận trọng vì có thể làm xương không phát triển theo chiều dài được nữa (gây lùn) do làm cốt hóa sớm các đầu xương. Testosteron cũng giống như các hormon sinh dục đồng hóa khác, làm tăng giữ lại nito, kali, natri và phospho, tăng đồng hóa protein, làm giảm dị hóa amino acid và nồng độ calci của nước tiểu. Cân bằng nito chỉ được cải thiện khi cơ thể được cung cấp đầy đủ calo và protein. Testosteron làm tăng giữ nước và tăng trưởng xương. Da được tưới máu nhiều hơn và ít mỡ, tăng tạo hồng cầu.

Nồng độ trong huyết thanh của testosteron nội sinh thay đổi từng giờ. Đôi khi testosteron ở người khỏe mạnh giảm theo chu kỳ dưới mức bình thường. Nồng độ trong huyết thanh của testosteron thay đổi ban ngày, có nồng độ cao nhất vào buổi sáng sớm. Để định lượng được kết quả tin cậy, dùng 3 mẫu testosteron huyết thanh buổi sáng có thể giảm thiểu sai số do thay đổi nồng độ testosteron. Testosteron lưu hành trong máu chủ yếu dưới dạng liên kết, chủ yếu với SHBG (sex hormon binding globulin); TEBG (Testosteron - Estradiol binding globulin) và albumin.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Sự hấp thu testosteron phụ thuộc vào đường dùng, nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp hoặc dạng đã ester hóa hay chưa bị ester hóa hoặc dạng bào chế. Sinh khả dụng đường uống của testosteron thấp vì bị chuyển hóa ở niêm mạc ruột và chuyển hóa lần đầu qua gan mạnh. Do vậy, testosteron thường được dùng dưới dạng tiêm bắp, dưới da hoặc qua da. Tuy nhiên, một vài dạng uống như testosteron undecanoat được hấp thu nhanh chóng ở ruột cùng với lipid và theo đường bạch huyết đổ vào hệ tuần hoàn, do đó không bị gan chuyển hóa nên sinh khả dụng cao hơn. Testosteron đã bị ester hóa sẽ tan mạnh trong lipid hơn dạng chưa bị ester hóa, khi vào cơ thể sẽ bị thủy phân giải phóng ra testosteron. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 4 - 5 giờ, sau khi tiêm bắp 72 giờ. Khi dùng dạng gel hoặc kem hoặc miếng dán, testosteron cũng được hấp thu nhanh, sau 30 phút bôi, hoặc dán 10% testosteron đã được hấp thu và sau 4 giờ đã đạt được nồng độ sinh lý ở trong huyết tương.

**Phân bố:** Testosteron gắn mạnh vào SHBG nên không có hoạt tính sinh học, trong khi đó phần gắn vào albumin yếu và có thể phân ly trở thành hormon có hoạt tính. Chỉ có khoảng 2% testosteron nội sinh lưu hành không gắn, trong khi có 30 - 40% lưu hành gắn vào SHBG, còn lại gắn vào albumin và các protein khác.

**Chuyển hóa:** Testosteron và các steroid đồng hóa bị gan chuyển hóa. Chất chuyển hóa có hoạt tính của testosteron là estradiol và dihydrotestosteron. Ở nhiều tổ chức hoạt tính của testosteron phụ

thuộc vào sự tạo thành dihydrotestosteron dưới sự xúc tác của 5 alpha-reductase.

**Thải trừ:** Testosteron và các chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu và phân. Khoảng 90% liều tiêm bắp được thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp và 6% thải qua phân dưới dạng chưa liên hợp. Nửa đời thải trừ của testosteron dao động từ 10 - 100 phút. Tuy nhiên, nửa đời thải trừ của testosteron có thể thay đổi bởi dạng ester và đường dùng, ví dụ testosteron cypionat sau khi tiêm bắp có nửa đời thải trừ khoảng 8 ngày, dạng dùng tại chỗ androderm có nửa đời thải trừ khoảng 70 phút.

#### Chỉ định

Dậy thì muộn ở nam.

Điều trị ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh có di căn xương (carcinom vú rải rác).

Thiếu năng sinh dục do thiếu hormon hướng sinh dục (do bẩm sinh hoặc mắc phải): Thiếu hụt gonadotropin hoặc hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (LHRH), tổn thương trục tuyến yên - dưới đồi do khối u, chấn thương, hoặc bức xạ.

Giới hạn sử dụng: Độ an toàn và hiệu quả của testosteron trên nam giới bị thiếu năng sinh dục do lão hóa (còn được gọi là "thiếu năng sinh dục khởi phát muộn") chưa được chứng minh.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Phụ nữ đang mang thai hay đang cho con bú.

Nam giới bị ung thư biểu mô (carcinoma) vú hay ung thư tuyến tiền liệt.

Trẻ em dưới 15 tuổi (có thể dùng cho trẻ nam trên 12 tuổi để phát triển cơ quan sinh dục nam, làm xuất hiện và bảo tồn đặc tính sinh dục).

Một số rối loạn tâm thần, đặc biệt là hưng hãn.

Ung thư gan nguyên phát.

Tình trạng hạ calci huyết.

Bệnh thận hư.

Người bị u gan.

#### Thận trọng

Cần theo dõi nồng độ testosteron trước và thường xuyên trong quá trình điều trị, cần chỉnh liều theo từng cá thể để đảm bảo duy trì nồng độ hormon như tuyến sinh dục.

Cần thăm dò trực tràng kỹ thuật số (DRE) và xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) để loại trừ tăng sản tuyến tiền liệt lành tính hoặc ung thư tuyến tiền liệt cận lâm sàng. Xét nghiệm hematocrit và hemoglobin để loại trừ bệnh đa hồng cầu.

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng androgen dài hạn, cần theo dõi các chỉ số xét nghiệm: hemoglobin, hematocrit, chức năng gan và lipid huyết thường xuyên.

#### Nguy cơ tim mạch

Chưa có các thử nghiệm lâm sàng dài hạn nhằm đánh giá độ an toàn trên tim mạch của liệu pháp thay thế testosteron trên nam giới. Cho đến nay, các nghiên cứu dịch tễ và các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng chưa thể đưa ra kết luận về nguy cơ gặp các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch (major adverse cardiovascular events - MACE) như nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong và tử vong do bệnh lý tim mạch có liên quan đến việc sử dụng testosteron hay không. Một vài nghiên cứu đã ghi nhận nguy cơ gặp MACE tăng khi sử dụng liệu pháp thay thế testosteron trên nam giới. Bệnh nhân cần được tư vấn về nguy cơ này để quyết định bắt đầu hoặc tiếp tục sử dụng testosteron.

#### Lạm dụng testosteron và giám sát nồng độ testosteron huyết thanh

Testosteron thường bị lạm dụng ở mức liều cao hơn khuyến cáo cho

các chỉ định được phê duyệt hoặc sử dụng kết hợp với các hormon steroid sinh dục nam đồng hóa (anabolic androgenic steroid - AAS) khác. Lạm dụng AAS có thể dẫn đến các phản ứng có hại nghiêm trọng trên tim mạch và thần kinh.

**Lạm dụng thuốc:** Lạm dụng thuốc là cố ý sử dụng thuốc (dù chỉ một lần) để đạt mục đích về tinh thần hoặc thể chất mà không nhằm mục đích điều trị bệnh. Lạm dụng hoặc sử dụng sai testosteron xảy ra ở cả nam giới và nữ giới, người lớn và thanh thiếu niên. Testosteron có thể bị lạm dụng ở các vận động viên hoặc người tập thể hình và thường được sử dụng cùng với các AAS khác mà không cần kê đơn. Đã có báo cáo ghi nhận tình trạng sử dụng sai testosteron ở bệnh nhân được kê đơn testosteron nhưng sử dụng liều cao hơn mức khuyến cáo, bệnh nhân vẫn tiếp tục sử dụng testosteron mặc dù đã gặp biến cố bất lợi và được cảnh báo bởi cán bộ y tế.

**Phản ứng có hại liên quan đến lạm dụng thuốc:**

Các phản ứng có hại nghiêm trọng đã được ghi nhận ở người lạm dụng AAS bao gồm ngừng tim, nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim phì đại, suy tim sung huyết, tai biến mạch máu não, nhiễm độc gan và các rối loạn tâm thần nghiêm trọng như trầm cảm nặng, hưng cảm, hoang tưởng paranoia, loạn thần, hoang tưởng, ảo giác, thái độ chống đối, gây hấn.

Các phản ứng có hại đã được ghi nhận ở nam giới bao gồm: Con thiếu máu cục bộ thoáng qua, co giật, hưng cảm nhẹ, kích thích, rối loạn lipid huyết, teo tinh hoàn, chậm sinh hoặc vô sinh.

Các phản ứng có hại khác đã được ghi nhận ở nữ giới bao gồm: chứng rụng lông, nam hóa, trầm giọng nói, phì đại âm vật, teo vú, hói đầu kiểu nam giới, kinh nguyệt không đều.

Các phản ứng có hại đã được ghi nhận ở thanh thiếu niên (cả nam và nữ) bao gồm: cốt hóa đầu sụn sớm gây ngừng phát triển, dậy thì sớm.

**Phụ thuộc thuốc:**

Thường xuyên lạm dụng testosteron và các steroid đồng hóa khác dẫn đến phụ thuộc thuốc thường có các hành vi đặc trưng sau:

Sử dụng liều cao hơn liều được kê đơn.

Tiếp tục sử dụng thuốc mặc dù việc sử dụng thuốc gây ra các vấn đề về y tế và xã hội.

Tồn nhiều thời gian để có được thuốc khi nguồn cung ứng thuốc bị gián đoạn.

Ưu tiên việc sử dụng thuốc hơn các công việc khác.

Gặp khó khăn trong việc ngừng sử dụng thuốc mặc dù có mong muốn và cố gắng thực hiện.

Gặp triệu chứng cai thuốc khi ngừng sử dụng thuốc đột ngột.

Phụ thuộc về thể chất được đặc trưng bởi các triệu chứng cai sau khi ngừng dùng thuốc đột ngột hoặc giảm liều đáng kể. Người sử dụng testosteron cao hơn liều điều trị có thể gặp triệu chứng cai thuốc kéo dài trong vài tuần hoặc vài tháng bao gồm tâm trạng chán nản, trầm cảm nặng, mệt mỏi, thèm thuốc, bồn chồn, kích động, chán ăn, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục và thiếu năng sinh dục do thiếu hormon hướng sinh dục.

Chưa ghi nhận các trường hợp phụ thuộc thuốc khi sử dụng testosteron với liều và chỉ định được phê duyệt.

Nếu nghi ngờ có lạm dụng testosteron, cần kiểm tra nồng độ testosteron huyết thanh để đảm bảo nồng độ của thuốc nằm trong phạm vi điều trị. Tuy nhiên, nồng độ testosteron có thể nằm trong hoặc thấp hơn mức bình thường ở bệnh nhân lạm dụng các dẫn chất testosteron tổng hợp. Bác sĩ cần tư vấn bệnh nhân lưu ý các phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến lạm dụng testosteron và các AAS. Ngược lại, cần cảnh nhắc khả năng lạm dụng testosteron và các AAS trên bệnh nhân gặp biến cố có hại nghiêm trọng trên tim mạch hoặc tâm thần.

**Theo dõi trong quá trình điều trị**

Bệnh nhân, đặc biệt là người cao tuổi, cần theo dõi trong quá trình điều trị các dấu hiệu sau đây:

**Khối u:** ung thư biểu mô vú, tăng sắc tố, ung thư biểu mô phế quản và di căn xương. Ở những bệnh nhân này có thể tăng calci huyết hoặc tăng calci niệu tự phát trong khi điều trị bằng androgen. Tăng calci niệu có thể là dấu hiệu của khối u đáp ứng dương tính với việc điều trị nội tiết tố. Tuy nhiên, tăng calci huyết hoặc tăng calci niệu nên được điều trị và có thể dùng lại liệu pháp hormon sau khi nồng độ calci về bình thường.

**Các bệnh mắc kèm:** Ở những bệnh nhân bị bệnh tim nặng, suy gan hoặc suy thận hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, việc điều trị bằng testosteron có thể gây ra các biến chứng nghiêm trọng đặc trưng bởi phù có hoặc không có suy tim sung huyết. Trong trường hợp này, phải ngừng điều trị ngay lập tức. Bệnh nhân đã từng bị nhồi máu cơ tim, suy tim, gan hoặc thận, tăng huyết áp, động kinh, hoặc đau nửa đầu nên được theo dõi do nguy cơ nặng hơn hoặc tái phát bệnh vì nội tiết tố androgen đôi khi có thể gây ra giữ nước và natri. Trong trường hợp này, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

Testosteron có thể gây tăng huyết áp nên được sử dụng thận trọng ở nam giới bị tăng huyết áp.

**Đái tháo đường:** Các androgen có thể cải thiện khả năng dung nạp glucose ở bệnh nhân đái tháo đường.

**Thuốc chống đông máu:** Các androgen nói chung có thể tăng cường tác dụng chống đông máu của các thuốc kiểu coumarin.

**Ngừng thở khi ngủ:** Cần thận trọng khi điều trị cho người bị ngừng thở khi ngủ. Đã có báo cáo rằng testosteron có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm cơn ngừng thở khi ngủ. Tuy nhiên, thiếu bằng chứng liên quan đến sự an toàn của testosteron ở nam giới có tình trạng này. Cần phải sử dụng thận trọng và thận trọng về lâm sàng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như bệnh tụy hoặc các bệnh phổi mạn tính.

Nếu các ADR liên quan đến androgen xảy ra, nên ngừng điều trị với testosteron và sau khi hết các ADR, tiếp tục dùng với liều thấp hơn.

**Nam hóa:** Bệnh nhân nên được thông báo về khả năng xuất hiện các dấu hiệu nam hóa. Đặc biệt, các ca sĩ và phụ nữ cần nói nhiều nên được thông báo về nguy cơ làm thay đổi giọng nói sâu hơn. Việc thay đổi giọng nói có thể không hồi phục. Nếu xuất hiện các dấu hiệu nam hóa, cần phải đánh giá lợi ích/nguy cơ theo từng bệnh nhân.

**Sử dụng trong thể thao không được khuyến cáo:** Bệnh nhân tham gia vào các cuộc thi do Cơ quan Chống Doping Thế giới điều chỉnh (WADA) nên tham khảo mã WADA trước khi sử dụng sản phẩm này vì testosteron dạng tiêm hàm lượng 250 mg/ml có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm doping. Việc lạm dụng các androgen để tăng cường khả năng hoạt động thể thao gây những nguy cơ nghiêm trọng với sức khỏe và không được khuyến khích.

**Điều trị hỗ trợ chuyển giới từ nữ sang nam:** Trước khi bắt đầu sử dụng testosteron cho chuyển giới nữ sang nam, cần tiến hành đánh giá bao gồm đánh giá tâm thần, khai thác đầy đủ tiền sử sức khỏe. Trong thời gian điều trị, nên kiểm tra định suất và đáp ứng sinh lý theo từng cá thể bao gồm: dấu hiệu loãng xương, thay đổi nồng độ lipid.

Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có tiền sử hoặc gia đình có người mắc bệnh ung thư vú và ung thư nội mạc tử cung.

Cần nhắc cắt bỏ tử cung và buồng trứng hai bên sau 18 - 24 tháng điều trị bằng testosteron để giảm nguy cơ ung thư buồng trứng và tử cung. Ở bệnh nhân không cắt tử cung và buồng trứng, cần theo dõi liên tục nguy cơ mắc ung thư các bộ phận này.

Cần theo dõi liên tục để phát hiện bệnh loãng xương ở người cắt buồng trứng do nồng độ testosteron có thể phục hồi sự giảm mật độ

xương ở những bệnh nhân này.

#### Thời kỳ mang thai

Không được dùng các steroid gây nam hóa và tăng đồng hóa cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai do có nguy cơ bào thai bị nam tính hóa.

#### Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng các steroid gây nam tính hóa và tăng đồng hóa trong thời kỳ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các thuốc nam tính hóa tự nhiên và tổng hợp (các androgen) có thể gây ra ADR có liên quan đến tác dụng nam tính hóa hay đồng hóa của thuốc.

#### Thường gặp

Rối loạn nước, điện giải: giữ nitrogen, giữ natri và nước, gây phù.

Nội tiết: cương dương vật, tính dục thay đổi.

Cơ - xương: phát triển xương nhanh và đóng sớm các sụn nối đầu xương (ở thiếu niên).

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn.

Da: ngứa, mụn nước, phát ban, bóng rộp.

#### Ít gặp

Da: trứng cá, rậm lông, hói đầu.

Nội tiết: ít tinh trùng, phì đại và ung thư tuyến tiền liệt, vú to ở nam giới, mất kinh nguyệt ở nữ.

Tim: tim to, suy tim.

Tăng calci huyết, đặc biệt là ở người bệnh phải nằm một chỗ.

Dung nạp glucose kém.

Tăng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), giảm lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) nên làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành.

Tăng hematocrit, tăng hoạt tính phân giải fibrin.

Thay đổi giọng nói ở phụ nữ và trẻ em.

#### Hiếm gặp

Gan: vàng da, ứ mật, ung thư biểu mô.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xuất hiện các triệu chứng và dấu hiệu của ADR thì phải ngừng thuốc.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Testosteron có thể tiêm bắp, bôi tại chỗ hoặc dán hoặc cấy dưới da, đặt trong miệng hoặc uống. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng các phương pháp dùng thuốc do nhà sản xuất cung cấp.

#### Liều lượng

Trước khi bắt đầu sử dụng testosteron, cần chẩn đoán xác định tình trạng thiếu năng sinh dục bằng cách đo nồng độ testosteron huyết thanh vào buổi sáng trong hai ngày khác nhau và kết quả nồng độ testosteron đo được đều thấp hơn khoảng giá trị bình thường.

Liều testosteron thay đổi, tùy theo từng người bệnh, phụ thuộc vào bệnh, mức độ nặng của bệnh, tuổi, giới tính và bệnh sử liệu pháp androgen dùng trước, chế phẩm đặc hiệu của testosteron.

Nhiều phác đồ điều trị đã được dùng để gây các thay đổi dậy thì ở nam thiếu năng tuyến sinh dục. Có khuyến cáo dùng liều thấp ban đầu, rồi tăng dần theo phát triển dậy thì, sau đó giảm dần cho tới liều duy trì. Một số nhà lâm sàng khác lại dùng liều cao ban đầu để gây các thay đổi về dậy thì và dùng liều thấp để duy trì sau dậy thì. Phải xem xét tuổi xương theo thời gian để quyết định liều khởi đầu và điều chỉnh liều về sau.

**Giảm năng tuyến sinh dục nam:** Người lớn:

Tiêm bắp (Testosteron enantat hoặc testosteron cypionat): 50 - 400 mg, cách 2 - 4 tuần; 75 - 100 mg/tuần hoặc 150 - 200 mg, cách nhau 2 tuần.

Viên (pellet) để cấy dưới da: 150 - 450 mg, cách nhau 3 - 6 tháng.

Gel chứa trong bơm định liều 10 mg/bơm: Liều khởi đầu thường

là 40 mg testosteron (4 bơm) 1 lần/ngày ở vị trí đùi vào buổi sáng. Có thể điều chỉnh liều tối thiểu 10 mg testosterone và tối đa 70 mg testosteron. Để đảm bảo dùng đúng liều, nên điều chỉnh liều dựa trên nồng độ testosteron trong huyết thanh 2 giờ sau khi dùng thuốc và khoảng 14 ngày và 35 ngày sau khi bắt đầu điều trị hoặc sau điều chỉnh liều. Ngoài ra, nồng độ testosteron huyết thanh nên được đánh giá định kỳ. Điều chỉnh liều theo nồng độ testosteron sau 2 giờ dùng thuốc như sau: Nồng độ testosteron huyết thanh  $\geq 2\ 500$  ng/dL, giảm 20 mg (2 bơm) liều hàng ngày;  $1\ 250$  mg/dL  $\leq$  nồng độ testosteron huyết thanh  $< 2\ 500$  ng/dL, giảm 10 mg (1 bơm) liều hàng ngày;  $500$  mg/dL  $\leq$  nồng độ testosteron huyết thanh  $< 1\ 250$  ng/dL, giữ nguyên liều; nồng độ testosteron huyết thanh  $< 500$  ng/dL, tăng 10 mg (1 bơm) liều hàng ngày.

**Giảm năng tuyến sinh dục do giảm năng gonadotropin tuyến yên (nam):**

Nang uống (testosteron undecanoat): Ban đầu: 120 - 160 mg/ngày, chia làm 2 liều trong 2 - 3 tuần; điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh; liều duy trì thông thường: 40 - 120 mg/ngày (chia thành liều nhỏ).

Đặt trong miệng: 30 mg, ngày 2 lần (cách nhau 12 giờ) đặt vào vùng lợi phía trên răng cửa.

Miếng dán qua da: Ban đầu: Dán 5 mg/lần/ngày vào buổi tối, vào vùng da khô, sạch ở lưng, bụng, cánh tay trên hoặc đùi (không dán vào bìu bộ phận sinh dục). Phạm vi liều lượng: 2,5 - 7,5 mg/ngày; ở nam chưa trưởng thành, liều có thể bắt đầu 2,5 mg/ngày.

Do các dạng miếng dán 2,5 mg và 5 mg đã ngừng sản xuất. Bệnh nhân đang dùng liều miếng dán qua da 2,5 mg một lần/ngày có thể chuyển sang dạng hệ thống đưa thuốc qua da 2 mg/24 giờ ở lần dùng thuốc tiếp theo. Bệnh nhân đang dùng liều miếng dán qua da 5 mg lần/ngày có thể chuyển sang dạng hệ thống đưa thuốc qua da 4 mg/ngày ở lần dùng thuốc tiếp theo. Bệnh nhân đang dùng liều miếng dán qua da 7,5 mg lần/ngày có thể chuyển sang dạng hệ thống đưa thuốc qua da 6 mg/lần/ngày với một hệ thống đưa thuốc qua da 2 mg/ngày và một hệ thống đưa thuốc 4 mg/ngày ở lần dùng thuốc tiếp theo.

Gel 1% bôi ngày 1 lần (nên bôi vào buổi sáng) vào vùng da sạch, khô, lạnh lặn ở vai, cánh tay trên hoặc bụng. Liều có thể tăng tới tối đa 10 g (100 mg testosteron). Không bôi vào bộ phận sinh dục.

**Dậy thì muộn ở nam:**

Liều tiêm bắp thông thường (testosteron enantat): 50 - 200 mg, cách nhau 2 - 4 tuần trong 1 thời gian ngắn (như 4 - 6 tháng).

**Ung thư vú di căn không thể phẫu thuật (nữ):**

Tiêm bắp (testosteron enantat): 200 - 400 mg cách nhau 2 - 4 tuần.

Tổn thương gan: Giảm liều.

Tổn thương thận: Chưa có thông tin.

#### Tương tác thuốc

Testosteron, steroid đồng hóa và các thuốc chống đông: Dùng đồng thời sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu.

Testosteron, steroid đồng hóa và các thuốc hạ đường huyết: Cần phải giảm liều thuốc hạ đường huyết ở người bệnh đái tháo đường nếu dùng testosteron và các steroid đồng hóa.

Testosteron và các thuốc phong bế thần kinh - cơ: Dùng testosteron dài ngày có thể kháng lại tác dụng của suxamethonium và vecuronium.

Testosteron, steroid đồng hóa có thể làm sai lệch nhiều kết quả xét nghiệm (các xét nghiệm dung nạp glucose và thăm dò chức năng tuyến giáp).

Các thuốc gây cảm ứng hệ enzym chuyển hóa thuốc của gan có thể làm giảm tác dụng của testosteron và của các steroid đồng hóa.

Testosteron khi dùng cùng với ACTH, corticoid gây tăng giữ nước trong cơ thể.

**Tương kỵ**

Tránh dùng thuốc với bom tiêm nhựa vì gây tương kỵ hóa học.

**Quá liều và xử trí**

Khi xuất hiện triệu chứng của ADR thì phải ngừng dùng thuốc.

Không có thuốc kháng đặc hiệu.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

**TETRACAIN**

**Tên chung quốc tế:** Tetracaine.

**Mã ATC:** C05AD02, D04AB06, N01BA03, S01HA03.

**Loại thuốc:** Gây tê.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch dùng tại chỗ: 0,5%, 2%.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% (ống 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 4 ml, 15 ml); 1% (ống 0,5 ml).

Kem bôi ngoài: 1% (tuýp 25 g).

Gel: 4% (tuýp 1 g, 1,5 g).

Thuốc mỡ: 0,5% (đơn thành phần hoặc dạng phối hợp)

Dung dịch tiêm: 1% (có chứa aceton natri bisulfite).

Bột pha tiêm: 20 mg.

**Dược lực học**

Tetracain là một ester của acid para-aminobenzoic có tác dụng gây tê rất mạnh, chậm, kéo dài và độc hơn procain. Thuốc ngăn chặn xung động thần kinh hình thành và dẫn truyền dọc theo các sợi thần kinh do làm giảm tính thấm ion natri qua màng tế bào thần kinh. Tác dụng này có tính chất hồi phục, làm ổn định màng và ức chế sự khử cực, làm giảm lan truyền điện thế hoạt động và sau đó thì ức chế dẫn truyền xung động thần kinh.

Khi một lượng lớn được hấp thu qua niêm mạc, thuốc gây kích thích hoặc ức chế hệ TKTW. Tác dụng trên hệ tim mạch có thể gây giảm tính dẫn truyền và tính kích thích cơ tim, gây giãn mạch ngoại vi hơn thuốc tê dòng amid.

**Dược động học**

Thuốc rất dễ hấp thu qua niêm mạc vào hệ tuần hoàn, không được dùng thuốc ở vùng da bị tổn thương hoặc có tổn thương mạch máu. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào hệ mạch và lưu lượng máu ở vị trí tiếp xúc, nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc. Hấp thu từ niêm mạc họng hoặc đường hô hấp đặc biệt nhanh, nên không được dùng tetracain gây tê để nội soi phế quản hoặc bàng quang, nên dùng lidocain vì an toàn hơn. Thêm một thuốc co mạch vào thuốc tê cũng không đủ để làm giảm hoặc làm chậm hấp thu thuốc tê để bảo vệ chống lại các tác dụng toàn thân.

Sinh khả dụng của tetracain sau khi bôi gel 4% lên da lành nguyên vẹn khoảng 15% và nửa đời trung bình hấp thu và thải trừ khoảng 75 phút.

Dùng dung dịch 0,5% ở mắt, tác dụng gây tê tại chỗ đạt được trong vòng 25 giây và kéo dài đến 15 phút hoặc hơn. Khi dùng tại chỗ trên bề mặt niêm mạc, tác dụng gây tê tại chỗ bắt đầu sau khoảng 5 - 10 phút và có thể kéo dài khoảng 30 phút. Khi gây tê tùy sồng, thời gian bắt đầu tác dụng chậm, tới 15 phút, kéo dài khoảng 1,5 - 3 giờ. Tác dụng gây tê tùy sồng kéo dài cho tới khi thuốc được hấp thu vào tuần hoàn máu, vì có ít esterase trong dịch não tủy. Tetracain bị thủy phân thành acid para aminobenzoic do pseudocholinesterase huyết tương. Các chất chuyển hóa chủ yếu bài tiết qua thận.

**Chỉ định**

Gây tê tại chỗ ở mắt khi đo nhãn áp, thực hiện các thủ thuật nhanh ở giác mạc hoặc kết mạc như cắt bỏ dị tật, cắt hoặc khâu giác mạc,

kết mạc, trích tiền phòng, rửa vết thương.

Gây tê ở mũi, họng, thanh quản để làm một số thủ thuật chẩn đoán.

Bôi ngoài da để gây tê: Giảm đau trước khi tiêm tĩnh mạch hoặc đặt ống cathete tĩnh mạch, đau hậu môn, trực tràng.

Gây tê tùy sồng.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với tetracain hoặc các thuốc gây tê loại ester khác, acid p-amino benzoic hoặc dẫn chất.

Trẻ sơ sinh đẻ thiếu tháng do hệ enzym chuyển hóa chưa đầy đủ.

Tetracain chuyển hóa trong cơ thể thành acid p-aminobenzoic, do đó không nên dùng ở bệnh nhân đang điều trị sulfonamid.

Dạng gel: Không dùng trên da bị tổn thương, niêm mạc hoặc mắt, tai.

Chống chỉ định liên quan đến gây tê tùy sồng, gây tê ngoài màng cứng: chảy máu nặng, sốt, viêm/nhiễm trùng tại chỗ tiêm hoặc xung quanh chỗ tiêm, nhiễm khuẩn huyết. bệnh lý hệ TKTW, tăng huyết áp không kiểm soát.

**Thận trọng**

Tetracain có độc tính rất cao đối với toàn thân. Tetracain hấp thu nhanh từ niêm mạc và các ADR có thể xảy ra đột ngột mà không có dấu hiệu báo trước hoặc cơ giật. Từ vong đã xảy ra khi dùng thuốc. Phải luôn luôn sẵn sàng phương tiện cấp cứu hồi sức.

Phải dùng thuốc rất thận trọng đối với người cao tuổi, người suy nhược, trẻ em, người bị động kinh, bệnh tim hoặc rối loạn chức năng hô hấp, sốt, bị nhược cơ.

Không gây tê tùy sồng đối với người bị các bệnh ở màng não (tủy não), sốt do tim hoặc do giảm thể tích máu hoặc rối loạn đông máu. Không được tiêm vào các vùng bị viêm, nhiễm khuẩn hoặc tránh tiêm do bất cẩn vào một mạch máu.

Do thuốc hấp thu nhanh qua niêm mạc nên không được bôi thuốc vào vùng bị viêm, chấn thương hoặc nơi có mạch máu lớn.

Khi gây tê ở miệng, họng, thuốc tê có thể làm nuốt khó và tăng nguy cơ hít phải thức ăn, chất nôn vào phổi, cho nên khi làm thủ thuật như soi thanh quản hoặc soi khí quản, người bệnh không được ăn hoặc uống ít nhất trong 3 - 4 giờ sau khi gây tê.

Không nên dùng tetracain để gây tê khi nội soi phế quản hoặc bàng quang (nên dùng lidocain an toàn hơn).

Thuốc nhỏ mắt tetracain chỉ dùng để nhỏ mắt, không được tiêm vào mắt. Thuốc được dùng dưới sự giám sát của nhân viên y tế, bệnh nhân không tự dùng.

Có thể giảm hấp thu thuốc vào hệ thống bằng cách ấn vào túi lệ ở khóe mắt trong 1 phút trong và sau khi nhỏ thuốc làm thuốc không đi qua được ống dẫn lệ xuống niêm mạc mũi họng. Điều này đặc biệt nên làm ở trẻ em.

Giác mạc có thể bị tổn thương khi dùng thuốc tê kéo dài. Người bệnh không được dụi mắt hoặc đung vào mắt khi vẫn còn tác dụng gây tê và mắt gây tê phải được bảo vệ tránh bụi và lây nhiễm khuẩn. Với dạng dùng tại chỗ: Chỉ dùng trên vùng da lành lặn, bình thường. Không dùng thuốc trên vùng da rộng hoặc kéo dài. Không dùng trên da tổn thương hay kích ứng do tăng nguy cơ hấp thu và độc tính toàn thân, có thể dẫn đến tác dụng không mong muốn đe dọa tính mạng. Thận trọng ở người tăng nhiệt độ da do có thể tăng hấp thu.

Tetracain, giống các thuốc gây tê tại chỗ khác có thể gây độc cho tai, không nên nhỏ vào tai giữa hoặc dùng trong các thủ thuật có thể làm thuốc đi vào tai giữa.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có thông tin về ảnh hưởng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên cần sử dụng thận trọng dưới sự giám sát của thầy thuốc.