

dapson, digitoxin, nadolol, nortriptylin, phenobarbital, phenylbutazon, propoxyphen, quinin, salicylat, theophyllin. Các chất độc có chuyển hóa gây độc trong lòng ruột.

Chống chỉ định

Người bị liệt ruột, tắc ruột, thủng đường tiêu hóa, bệnh nhân mới phẫu thuật, nguy cơ xuất huyết đường tiêu hóa.

Tránh dùng trước khi nội soi sau khi uống chất ăn mòn trừ khi cần ưu tiên hấp phụ chất độc khác ở đường tiêu hóa, đường thở không được bảo vệ, ngộ độc mà nguy cơ hít phải chất độc tăng cao do nôn, trào ngược trong khi lợi ích của than hoạt không rõ ràng (ví dụ ngộ độc hydrocarbon).

Thận trọng

Thận trọng dùng cho người hay bị sặc, người có rối loạn điện giải hay mất nước, huyết áp thấp. Không nên dùng than hoạt khi nhu động ruột giảm, có nguy cơ tắc ruột.

Không nên sử dụng cùng với thuốc chống nôn đường uống tác dụng toàn thân hoặc thuốc giải độc đặc hiệu, vì những thuốc này sẽ bị than hoạt hấp phụ.

Thức ăn có thể hạn chế khả năng hấp phụ của than hoạt.

Than hoạt có hiệu quả thấp trong điều trị ngộ độc các acid mạnh, kiềm mạnh hay các chất ăn mòn khác. Than hoạt hấp phụ kém với cyanid, muối sắt và một số dung môi hữu cơ như ethanol, methanol hoặc ethylen glycol.

Ở người hôn mê, chỉ nên dùng than hoạt khi đã đặt ống nội khí quản có bơm bóng chèn để bảo vệ đường thở.

Các nguy cơ nghiêm trọng liên quan đến dùng than hoạt bao gồm nôn, than hoạt đi vào phổi (có thể gây tử vong), tắc ruột (khi dùng đa liều).

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng thuốc không nên dùng cho người mang thai. Thuốc không được hấp thu toàn thân.

Thời kỳ cho con bú

Không có bằng chứng thuốc không nên dùng trong thời kỳ cho con bú. Thuốc không được hấp thu toàn thân.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Than hoạt nói chung không độc.

Thường gặp

Tiêu hóa: phân đen, nôn, táo bón, ỉa chảy.

Hiếm gặp

Hít hoặc trào ngược vào phổi, đặc biệt khi rút ống thông hoặc khi dùng chất gây nôn, hoặc đặt nhầm ống thông. Trường hợp này gây viêm phổi nặng, có thể dẫn đến tử vong.

Hạ huyết áp, mất cân bằng điện giải, tắc ruột (khi dùng đa liều).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hướng dẫn người bệnh uống thuốc chậm vì uống nhanh sẽ tăng gây nôn. Xem thêm mục Quá liều và xử trí.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Phải dùng than hoạt càng sớm càng tốt trong điều trị ngộ độc cấp, tốt nhất là 30 - 60 phút, phổ biến trong vòng 6 giờ, nhưng có thể tới 8 giờ sau khi uống phải một số chất độc. Liều dùng một lần thường khoảng 50 g (25 - 100 g) được khuấy trong 250 ml nước, lắc kỹ trước khi uống. Có thể dùng qua ống thông vào dạ dày. Trẻ em: Để dễ uống, có thể pha thêm saccharin, đường hoặc sorbitol. Trẻ nhỏ dùng than hoạt cần được bác sĩ theo dõi cân bằng nước và điện giải.

Liều dùng

Giảm hấp thu chất độc trong dạ dày - ruột

Than hoạt đơn liều: Người lớn và trẻ em dùng liều 1 g/kg thể trọng.

Tăng thải trừ các chất độc có chu trình gan ruột, ruột - ruột, các

chất có chuyển hóa gây độc trong lòng ruột, uống các chất độc dạng miếng, bao, gói, viên giải phóng chậm, các chất độc đóng vón trong lòng ruột.

Than hoạt đa liều: Người lớn và trẻ em, liều ban đầu 1 g/kg thể trọng. Liều nhắc lại dao động từ 0,25 - 0,5 g/kg mỗi 1 đến 6 giờ. Liều nhắc lại 0,5 g/kg cho mỗi 4 - 6 giờ và trong thời gian 12 - 24 giờ là hợp lý trong phần lớn các trường hợp. Các liều nhắc lại và khoảng cách giữa các liều phụ thuộc độc tính và lượng chất độc, tình trạng và nguy cơ diễn biến nặng của người bệnh, khả năng dung nạp của người bệnh. Nói chung việc chia nhỏ liều và truyền hoặc đưa chậm vào đường tiêu hóa kết hợp các biện pháp chống nôn, chống trào ngược giúp tăng hiệu quả và an toàn của thuốc.

Tăng loại bỏ teriflunomid

Người lớn: Dùng dạng cốm qua miệng, 50 g mỗi 12 giờ trong 11 ngày.

Tăng loại bỏ leflunomid (thủ thuật rửa trôi)

Người lớn: Dùng dạng cốm qua miệng, 50 g/lần, 4 lần/ngày, trong 11 ngày.

Tương tác thuốc

Than hoạt làm giảm hấp thu của nhiều thuốc từ đường tiêu hóa và do vậy tránh dùng đồng thời thuốc điều trị đường uống. Trong xử lý ngộ độc cấp, nên dùng các thuốc phối hợp theo đường tiêm. Than hoạt làm giảm tác dụng của các thuốc gây nôn. Nếu có chỉ định, phải gây nôn trước khi dùng than hoạt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có thể gặp đau bụng, chướng bụng, nôn, táo bón, tắc ruột. Các triệu chứng về hô hấp, viêm phổi hít nếu hít phải than hoạt.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Theo dõi mất nước và điện giải. Theo dõi khí máu động mạch, oxy máu; làm các xét nghiệm chức năng phổi, chụp X-quang phổi nếu có các triệu chứng về hô hấp. Nội soi phế quản có thể cần ở những bệnh nhân hít than nặng. Dùng thuốc nhuận tràng nếu có táo bón.

Cập nhật lần cuối: 2020.

THEOPHYLIN

Tên chung quốc tế: Theophylline.

Mã ATC: R03DA04.

Loại thuốc: Thuốc điều trị các bệnh tắc nghẽn hô hấp, thuốc ức chế phosphodiesterase không chọn lọc, thuốc giãn cơ trơn hô hấp, dẫn chất xanthin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng các chế phẩm được tính theo theophyllin khan.

Viên nang giải phóng kéo dài: 100 mg, 125 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg.

Viên nén: 125 mg, 250 mg, 300 mg.

Dung dịch uống: 27 mg/5 ml.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: 0,4 mg/ml (400 mg); 0,8 mg/ml (400 mg và 800 mg); 1,6 mg/ml (400 mg và 800 mg); 2 mg/ml (200 mg); 3,2 mg/ml (800 mg); 4 mg/ml (200 mg và 400 mg) (theophyllin khan trong dextrose 5%).

Theophyllin cũng được dùng để uống và tiêm, dưới dạng aminophyllin, là hỗn hợp theophyllin với ethylendiamin tan trong nước gấp 20 lần so với theophyllin đơn độc. Các dạng bào chế của aminophyllin:

Aminophyllin ngâm nước: Viên nén giải phóng kéo dài 225 mg,

350 mg; dung dịch tiêm 25 mg/ml (tương ứng với 19,7 mg theophyllin khan). Viên nén: 100 mg, 200 mg (tương ứng với 78,9 mg và 175,8 mg theophyllin).

Aminophyllin khan: Dung dịch uống 105 mg/5 ml (tương ứng 90 mg theophyllin khan).

Dược lực học

Theophyllin là một dẫn chất của xanthin có tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn phế quản và cơ trơn mạch máu phổi. Thuốc cũng giảm đáp ứng hô hấp với histamin, adenosin, methacholin và các dị nguyên. Thuốc thể hiện tác dụng chủ yếu thông qua 2 cơ chế: (1) Ức chế cạnh tranh không chọn lọc enzym phosphodiesterase (ức chế phosphodiesterase loại III và IV), dẫn đến tăng nồng độ AMPc nội bào, hoạt hóa protein kinase A, ức chế tổng hợp TNF-α và các leukotrien, do vậy làm giảm viêm và miễn dịch tự nhiên, (2) Đối kháng không chọn lọc trên receptor adenosin. Thuốc tác động lên receptor A₁, A₂, A₃ với cùng ái lực, điều này có thể giải thích ảnh hưởng trên tim của theophyllin, các kênh trung gian qua adenosin cũng tăng lực co thắt cơ hoành do tăng chiếm giữ calci. Trên phổi, thuốc giãn trực tiếp cơ trơn đường hô hấp, giảm co thắt phế quản, tăng lưu lượng khí và dung tích sống. Theophyllin cũng giãn động mạch phổi, giảm áp lực phổi và phân áp CO₂ phế nang, tăng lưu lượng máu đến phổi.

Theophyllin là thuốc giãn phế quản có hiệu lực trong xử trí tắc nghẽn đường thở hồi phục như hen phế quản, trước đây thuốc được coi là liệu pháp hàng đầu. Nhưng nay đã bị xếp xuống vị trí thứ yếu, chủ yếu do lợi ích khiêm tốn mà thuốc đem lại, phạm vi điều trị hẹp và phải theo dõi nồng độ thuốc. Nhìn chung thuốc chủ vận beta₂ như salbutamol hiệu quả hơn. Theophyllin thường được dùng hỗ trợ cùng thuốc chủ vận beta₂ và corticosteroid ở người bệnh cần thêm tác dụng giãn phế quản.

Dược động học

Hấp thu: Theophyllin hấp thu nhanh và hoàn toàn khi dùng đường uống, sinh khả dụng xấp xỉ 100%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau uống 1 giờ với dung dịch uống và viên nén vi tinh thể, 5 giờ với viên nén bao tan ở ruột, 4 giờ với viên nang hoặc viên nén giải phóng kéo dài. Tác dụng giãn phế quản đạt được với nồng độ theophyllin trong khoảng 5 - 15 microgam/ml, với nồng độ > 20 microgam/ml thuốc thường gây ADR. Các chế phẩm giải phóng kéo dài của theophyllin hấp thu chậm hơn nhưng cùng mức độ với viên nén không bao. Thức ăn làm chậm nhưng không làm giảm mức độ hấp thu của theophyllin.

Phân bố: Theophyllin phân bố nhanh vào các dịch ngoại tế bào và các mô trong cơ thể, đạt cân bằng phân bố 1 giờ sau liều tiêm tĩnh mạch. Thuốc thâm nhập một phần vào hồng cầu và qua được nhau thai, ít phân bố vào mô mỡ. Thuốc phân bố được vào sữa mẹ với nồng độ bằng 70% nồng độ trong huyết tương. Vd là 0,45 lít/kg (0,3 - 0,7 lít/kg), phụ thuộc vào cân nặng lý tưởng. Vd giảm ở người béo, tăng ở trẻ đẻ non, người xơ gan, nhiễm toan, người già và phụ nữ mang thai 3 tháng cuối. Thuốc liên kết protein huyết tương khoảng 56% ở người trưởng thành, 36% ở trẻ sinh non.

Chuyển hóa: Theophyllin chuyển hóa ở gan thành acid 1,3-dimethyluric, acid 1-methyluric và 3-methylxanthin. Phản ứng khử methyl của theophyllin thành 3-methylxanthin (có thể thành 1-methylxanthin) được xúc tác bởi cytochrom P450 isoenzym CYP1A2; hydroxyl hóa theophyllin thành acid 1,3-dimethyluric được xúc tác bởi CYP2E1 và CYP3A3.

Thải trừ: Theophyllin và các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua thận. Khoảng 10% liều ban đầu theophyllin thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu, chỉ một lượng nhỏ không chuyển hóa được bài tiết vào phân. Nửa đời thải trừ thay đổi phụ thuộc vào

tuổi, chức năng gan, chức năng tim, bệnh phổi và tiền sử hút thuốc. Nửa đời thải trừ theophyllin ở bệnh nhân hen khỏe mạnh, không hút thuốc là 7 - 9 giờ, ở trẻ em là 1,5 - 9,5 giờ, ở trẻ sinh non là 15 - 58 giờ.

Chỉ định

Điều trị các bệnh tắc nghẽn hô hấp còn hồi phục

Đường uống: Điều trị triệu chứng và tình trạng tắc nghẽn hô hấp có hồi phục trong các bệnh như hen phế quản mạn hoặc các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc viêm phế quản mạn tính.

Đường tiêm: Điều trị triệu chứng và tình trạng tắc nghẽn hô hấp cấp tính có hồi phục do hen và các bệnh phổi mạn tính khác, thường phối hợp thuốc với các thuốc cường β₂ dạng hít và corticosteroid toàn thân.

Một số khuyến cáo từ các hướng dẫn điều trị

Hen phế quản: Theo Hướng dẫn điều trị hen toàn cầu (The Global initiative for Asthma Guidelines, 2017) và hướng dẫn quốc gia điều trị hen của hiệp hội tim, phổi và máu 2007 (NAEPP 2007): Không khuyến cáo dùng theophyllin uống làm thuốc kiểm soát lâu dài bệnh hen phế quản ở trẻ em ≤ 5 tuổi, không khuyến cáo dùng theophyllin đường uống điều trị hen ở trẻ 6 - 11 tuổi. Theophyllin uống là một lựa chọn thay thế (nhưng không được ưu tiên) ở thanh thiếu niên và người lớn trong kiểm soát lâu dài ở bệnh nhân hen nhẹ hoặc thuốc thêm vào trong kiểm soát cơn hen ở bệnh nhân hen trung bình/nặng. Việc sử dụng corticosteroid dạng hít (+/- các thuốc cường β₂ dạng hít) được ưu tiên hơn theophyllin do hiệu quả và nguy cơ ADR. Cả 2 hướng dẫn đều không khuyến cáo dùng theophyllin trong điều trị hen cấp do hiệu quả điều trị kém và ADR tiềm năng (GINA 2017, NAEPP 2007).

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD): Theophyllin (chế phẩm uống tác dụng kéo dài) có thể thêm hoặc thay thế liệu pháp các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (như tiotropium, hoặc chất chủ vận chọn lọc beta₂ dạng hít) ở người bệnh bị COPD nặng cần điều trị thêm vì đáp ứng không thỏa đáng hoặc do có tác dụng phụ. Vai trò của theophyllin ở người bệnh bị các đợt nặng lên của COPD còn tranh cãi. Một số nhà lâm sàng cho là không có lợi, có khi còn có tác dụng xấu.

Hướng dẫn điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính toàn cầu 2018 khuyến cáo liều cao chế phẩm theophyllin giải phóng kéo dài tuy đã được chứng minh có tác dụng trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nhưng không phải là thuốc được ưu tiên lựa chọn trong đợt cấp vì tiềm năng độc tính.

Aminophyllin có cùng chỉ định với theophyllin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với theophyllin hoặc dẫn chất xanthin. Bệnh nhân có bệnh mạch vành, rối loạn chuyển hóa porphyrin. Phối hợp với ephedrin ở trẻ em dưới 6 tuổi (hoặc ít hơn 22 kg). Trẻ em dưới 6 tháng tuổi (với chế phẩm giải phóng kéo dài).

Thận trọng

Theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị, cần chú ý nếu triệu chứng hen nặng hơn.

Do nguy cơ giảm độ thanh thải, cần giảm liều và kiểm soát nồng độ theophyllin trong máu trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân tim mạch, bệnh gan, đợt cấp bệnh phổi, suy giáp, sốt, nhiễm virus.

Do nguy cơ tăng độ thanh thải, cần tăng liều và kiểm soát nồng độ theophyllin trong máu trên các bệnh nhân cường giáp, xơ nang. Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân có rối loạn tim mạch do thuốc làm nặng thêm tình trạng loạn nhịp tim.

Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân có tiền sử động kinh do thuốc làm tăng tần suất và thời gian co giật.

Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân tăng huyết áp nặng hoặc

nghiện rượu mạn tính.

Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân nam giới cao tuổi có tắc nghẽn 1 phần đường niệu như phì đại tuyến tiền liệt do thuốc có nguy cơ gây bí tiểu.

Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân hen nặng, cần kiểm soát nồng độ theophyllin trong máu.

Nếu hiệu quả điều trị không đạt được hoặc xuất hiện ADR ở mức liều khuyến cáo cần kiểm soát nồng độ thuốc trong máu.

Thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân tăng nhãn áp, đái tháo đường, giảm oxygen huyết nặng.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật như chuột nhắt, chuột cống và thỏ cho thấy thuốc tăng nguy cơ gây quái thai. Chưa rõ nguy cơ tiềm năng trên người. Không nên dùng theophyllin cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Theophyllin bài tiết vào sữa mẹ và có thể gây kích ứng cho trẻ sơ sinh. Chỉ nên dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tim mạch: cuồng động nhĩ, nhịp tim nhanh.

TKTW: đau đầu, chóng mặt, kích động (trẻ em), mất ngủ, bồn chồn, co giật, trạng thái động kinh (không co giật), lo âu, rối loạn giấc ngủ.

Nội tiết và chuyển hóa: tăng calci huyết (trên bệnh nhân cường giáp), tăng acid uric huyết.

Tiêu hóa: trào ngược dạ dày - thực quản, loét tiêu hóa (làm nặng thêm), buồn nôn, nôn, đau bụng.

Tiết niệu - sinh dục: khó tiểu (nam giới cao tuổi có viêm tuyến tiền liệt), lợi tiểu (tạm thời).

Cơ - xương - khớp: run.

Da: ngứa, phát ban.

Hệ miễn dịch: phản ứng phản vệ, quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều lượng theophyllin thường làm giảm tỷ lệ xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các ADR trên dạ dày và TKTW, tuy vậy, nếu ADR này vẫn còn, hãy ngừng thuốc. Các ADR về tim mạch thường nhẹ và tự hết. Tiêm tĩnh mạch nhanh aminophyllin có thể gây chóng mặt, ngất, ngừng tim. Phải tiêm rất chậm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống: Dạng bào chế quy ước: Để hấp thu nhanh hơn, có thể uống thuốc 30 - 60 phút trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau ăn, để giảm kích ứng tiêu hóa, các chế phẩm đường uống theophyllin có thể uống vào bữa ăn, ngay sau bữa ăn hoặc với các antacid.

Chế phẩm giải phóng kéo dài, có thể uống vào bữa ăn hoặc không, không nhai hoặc làm vỡ viên. Với chế phẩm giải phóng 24 giờ, nên uống 1 lần vào buổi sáng. Bệnh nhân cần dùng liều cao (> 900 mg hoặc 13 mg/kg) nên uống trong vòng 1 giờ trước bữa ăn giàu chất béo (tăng có ý nghĩa nồng độ thuốc trong máu). Các chế phẩm giải phóng kéo dài được chỉ định ở những bệnh nhân có triệu chứng hen suyễn tương đối liên tục hoặc thường xuyên tái phát, đặc biệt hữu ích ở những bệnh nhân đảo thải theophyllin nhanh chóng (như trẻ em, người lớn hút thuốc).

Tiêm truyền tĩnh mạch: Liều nạp nên được tiêm chậm trên 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục. Bệnh nhân có bệnh tim phổi, suy tim còn bù trừ, suy gan, người cao tuổi hoặc bệnh nhân đang dùng cùng các thuốc làm giảm độ thanh thải theophyllin, tốc độ truyền tối đa không vượt quá 17 mg/giờ trừ khi bệnh nhân vẫn còn triệu

chứng hoặc nồng độ thuốc trong máu < 10 microgam/ml.

Liều lượng

Liều theophyllin phải tính theo từng người bệnh, dựa trên nồng độ thuốc ổn định trong huyết thanh và cân nặng lý tưởng. Liều trong các chỉ định dưới đây là liều của theophyllin. Khi dùng các chế phẩm của aminophyllin, liều aminophyllin tính bằng liều theophyllin/0,8.

Các bệnh tắc nghẽn hô hấp có hồi phục, triệu chứng cấp tính

Theophyllin (hoặc aminophyllin) được cấp phép cho điều trị triệu chứng cấp tính hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Tuy nhiên đây không phải lựa chọn ưu tiên, không được ủng hộ, khuyến cáo bởi các hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Liều tấn công (liều nạp): Tiêm tĩnh mạch hoặc uống (dung dịch).

Nếu người bệnh không dùng theophyllin trong vòng 24 giờ trước đó: Liều nạp là 4,6 mg/kg tiêm tĩnh mạch (ưu tiên lựa chọn) hoặc 5 mg/kg (dung dịch uống) tương đương 5,7 mg/kg aminophyllin dạng ngâm nước. Lưu ý: Cần sử dụng liều nạp sao nồng độ thuốc trong huyết thanh xấp xỉ 10 microgam/ml (5 - 16 microgam/ml). Cần đánh giá lại nồng độ theophyllin trong huyết thanh sau 30 phút nếu dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc 24 giờ sau khi dùng đường uống để đánh giá mức độ cần thiết và mức liều tái tiếp theo.

Nếu người bệnh đã dùng theophyllin trong vòng 24 giờ trước đó: Không khuyến cáo liều nạp nếu chưa xác định nồng độ theophyllin huyết thanh. Liều nạp được tính theo công thức sau:

Liều = (Nồng độ theophyllin huyết thanh mong muốn - Nồng độ theophyllin huyết thanh đo được) × V_d.

Liều duy trì:

Sau khi dùng liều nạp, sử dụng liều duy trì bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục. Truyền cho đến khi nồng độ đích theophyllin huyết thanh đạt được 10 microgam/ml, trừ khi có chỉ dẫn khác. Sử dụng mức liều khởi đầu thấp hơn ở người có thanh thải theophyllin giảm. Liều dùng được hiệu chỉnh theo nồng độ theophyllin đo được trong huyết thanh trong khoảng 12 - 24 giờ đầu.

Trẻ em từ 4 - < 6 tuần tuổi: 1,5 mg/kg mỗi 12 giờ.

Trẻ em 6 - 52 tuần tuổi: Liều (mg/kg/giờ) = 0,008 × tuổi (tính theo tuần) + 0,21.

Trẻ em 1 - < 9 tuổi: 0,8 mg/kg/giờ.

Trẻ em 9 - < 12 tuổi: 0,7 mg/kg/giờ.

Thiếu niên 12 - < 16 tuổi: 0,5 mg/kg/giờ (nếu không hút thuốc), 0,7mg/kg/giờ (nếu hút thuốc hoặc cần sa), tối đa 900 mg/ngày, trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Thiếu niên 16 - 18 tuổi: Liều như người lớn dưới 60 tuổi.

Người lớn ≤ 60 tuổi (khỏe mạnh, không hút thuốc): 0,4 mg/kg/giờ, tối đa 900 mg/ngày, trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Bệnh nhân suy tim còn bù trừ, bệnh tim phổi, nhiễm khuẩn đa cơ quan, sốc: 0,2 mg/kg/giờ, tối đa 400 mg/ngày.

Các bệnh tắc nghẽn hô hấp có hồi phục, mạn tính: Sử dụng đường uống

Lưu ý: Chỉ tăng liều nếu dung nạp và cần thiết. Cân nhắc giảm liều hoặc hiệu chỉnh liều chậm hơn nếu xuất hiện ADR tương tự cafein. Có thể dùng liều thấp hơn nhưng tăng tần suất đưa liều trên bệnh nhân cần sử dụng liều cao hơn mức liều trung bình để ngăn ngừa các triệu chứng tăng vọt. Nếu bệnh nhân có độ thanh thải theophyllin giảm hoặc không kiểm soát được nồng độ theophyllin trong máu, không vượt quá liều 16 mg/kg/ngày (400 mg/ngày).

Chế phẩm giải phóng ngay (dung dịch uống):

Trẻ sơ sinh: Tổng liều/ngày (mg/ngày) = [(0,2 × tuổi tính theo tuần) + 5] × thể trọng (kg).

Khoảng cách liều: Trẻ em ≤ 26 tuần tuổi: chia 3 liều mỗi 8 giờ, trẻ em > 26 tuần tuổi: chia 4 liều mỗi 6 giờ.

Trẻ em 1 - 15 tuổi và thể trọng ≤ 45 kg: Liều khởi đầu: 12 - 14 mg/

kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày), chia thành nhiều liều, dùng cách nhau 4 - 6 giờ. Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 16 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều, cách nhau 4 - 6 giờ (tối đa 400 mg/ngày). Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 20 mg/kg/ngày chia làm nhiều liều, cách nhau 4 - 6 giờ (tối đa 600 mg/ngày).

Trẻ em 1 - 15 tuổi, thể trọng > 45 kg và thiếu niên ≥ 16 tuổi: Liều như người lớn.

Người lớn: Liều khởi đầu 300 mg/ngày, chia thành nhiều liều, dùng cách nhau 6 - 8 giờ. Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 400 mg/ngày, chia làm nhiều liều, cách nhau 6 - 8 giờ. Nếu dung nạp sau ít nhất 3 ngày tăng liều lên 600 mg/ngày chia làm nhiều liều, cách nhau 6 - 8 giờ.

Viên nén, nang giải phóng kéo dài

Chế phẩm giải phóng 12 giờ:

Trẻ em 6 - 15 tuổi, thể trọng ≤ 45 kg: Liều khởi đầu 12 - 14 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày), chia thành 2 liều, dùng cách nhau 12 giờ. Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 16 mg/kg/ngày, chia 2 liều, cách nhau 12 giờ (tối đa 400 mg/ngày). Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 20 mg/kg/ngày, chia 2 liều, cách nhau 12 giờ (tối đa 600 mg/ngày).

Trẻ em 6 - 15 tuổi, thể trọng > 45 kg, thiếu niên ≥ 16 tuổi: Liều như người lớn.

Người lớn: 300 mg/ngày chia làm 2 liều cách nhau 12 giờ. Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 400 mg/ngày, chia làm 2 liều cách nhau 12 giờ. Nếu dung nạp tăng liều lên 600 mg, chia 2 liều cách nhau 12 giờ.

Chế phẩm giải phóng 24 giờ:

Trẻ từ 12 - 15 tuổi, thể trọng ≤ 45 kg: Khởi đầu 12 - 14 mg/kg, ngày 1 lần (tối đa 300 mg/ngày). Nếu dung nạp, sau 3 ngày tăng liều lên 16 mg/kg, ngày 1 lần (tối đa 400 mg/ngày). Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 20 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Trẻ em từ 12 - 15 tuổi, thể trọng > 45 kg, thiếu niên ≥ 16 tuổi: Liều như người lớn.

Người lớn: Khởi đầu 300 - 400 mg, 1 lần/ngày. Nếu dung nạp sau 3 ngày tăng liều lên 400 - 600 mg, 1 lần/ngày. Nếu cần liều > 600 mg, hiệu chỉnh liều theo nồng độ theophyllin trong huyết thanh.

Hiệu chỉnh liều dựa trên nồng độ theophyllin huyết thanh

Dùng đường tĩnh mạch hoặc uống: < 9 microgam/ml: Nếu triệu chứng không được kiểm soát, bệnh nhân dung nạp với mức liều hiện tại, cần tăng liều hoặc tốc độ truyền 25%, kiểm tra lại nồng độ theophyllin trong máu sau 12 giờ nếu tiêm tĩnh mạch hoặc 3 ngày nếu dùng đường uống để hiệu chỉnh liều tiếp theo.

10 - 14,9 microgam/ml: Nếu triệu chứng được kiểm soát, bệnh nhân dung nạp với mức liều hiện tại, sử dụng liều duy trì, kiểm tra lại nồng độ theophyllin trong máu mỗi 24 giờ với đường tiêm tĩnh mạch hoặc 6 - 12 tháng với đường uống. Nếu triệu chứng không được kiểm soát, bệnh nhân dung nạp với liều hiện tại, cần nhắc thêm thuốc khác.

15 - 19,9 microgam/ml: Cần nhắc giảm 10% liều hoặc tốc độ truyền nếu liều hiện tại dung nạp.

20 - 24,9 microgam/ml: Giảm 25% liều hoặc tốc độ truyền nếu không xuất hiện ADR. Kiểm tra lại nồng độ thuốc trong máu sau 12 giờ với tiêm tĩnh mạch hoặc 3 ngày nếu uống.

25 - 30 microgam/ml: Ngừng truyền 12 giờ nếu tiêm tĩnh mạch ở trẻ em, 24 giờ ở người lớn hoặc bỏ liều tiếp theo với đường uống. Giảm 25% liều hoặc tốc độ truyền nếu không xuất hiện ADR. Kiểm tra lại nồng độ thuốc trong máu sau 12 giờ với trẻ em, 24 giờ với người lớn khi tiêm tĩnh mạch hoặc 3 ngày nếu uống. Nếu xuất hiện ADR, ngừng truyền, xem xét các biện pháp điều trị quá liều.

> 30 microgam/ml: Ngừng truyền, điều trị quá liều. Nếu cần sử dụng lại theophyllin, giảm liều hoặc tốc độ truyền ít nhất 50%.

Kiểm tra lại nồng độ thuốc trong máu sau 12 giờ với trẻ em (24 giờ với người lớn) với tiêm tĩnh mạch hoặc 3 ngày nếu uống.

Người cao tuổi:

Tắc nghẽn hô hấp cấp tính: Sử dụng liều nạp tương tự người lớn. Liều duy trì: Tiêm tĩnh mạch 0,3 mg/kg/giờ, tối đa 400 mg/ngày trừ khi nồng độ thuốc trong huyết tương cho thấy cần mức liều cao hơn.

Tắc nghẽn hô hấp mạn tính: Dùng liều tương tự người lớn, tối đa 400 mg/ngày (trừ khi vẫn còn triệu chứng và nồng độ định ở trạng thái ổn định trong huyết tương < 10 microgam/ml).

Suy tim mất bù, bệnh tim phổi, nhiễm khuẩn đa suy phủ tạng, sốc: Liều tương tự người lớn.

Người suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều ở người lớn và trẻ em > 3 tháng. Trẻ em từ 1 - 3 tháng: xem xét giảm liều, theo dõi thường xuyên nồng độ theophyllin trong máu.

Người suy gan:

Uống: Giảm liều và tần suất dựa theo nồng độ theophyllin trong máu, độc tính nặng nguy cơ tử vong có thể gặp. Tối đa 400 mg/ngày. Tiêm tĩnh mạch: 0,2 mg/kg/giờ, tối đa 400 mg/ngày trừ khi nồng độ thuốc trong máu cho thấy cần sử dụng liều cao hơn. Sử dụng thận trọng, theo dõi nồng độ theophyllin trong máu thường xuyên.

Các thông số cần kiểm soát: Nhịp tim, ảnh hưởng trên thần kinh, nhịp thở, khí máu động mạch và mao mạch, cân bằng điện giải, thăng bằng acid-base khi truyền tĩnh mạch kéo dài.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp theophyllin với: acebrophephylin, deferasirox, doxofylin, riociguat, stiripentol, fluvoxamin.

Các thuốc làm tăng độ thanh thải theophyllin, cần tăng liều theophyllin khi phối hợp: aminoglutethimid, carbamazepin, isoprenalin, phenytoin, rifampicin, ritonavir, sulphinpyrazon, các barbiturat và hypericum perforatum (St John's Wort), thuốc lá, rượu.

Các thuốc sau làm giảm độ thanh thải, tăng nồng độ theophyllin trong huyết thanh, cần giảm liều theophyllin khi phối hợp để tránh ADR: aciclovir, alopurinol, carbimazol, cimetidin, clarithromycin, diltiazem, disulfiram, erythromycin, fluconazol, interferon, isoniazid, methotrexat, mexiletin, nizatidin, pentoxifylin, propafenon, propranolol, thiabendazol, verapamil, troleandomycin và các thuốc tránh thai đường uống.

Các kháng sinh nhóm quinolon (bao gồm ciprofloxacin và enoxacin), vắc xin cúm: làm tăng nồng độ theophyllin trong huyết thanh. Có thể cần giảm liều theophyllin khi phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi.

Các thuốc chủ vận trên receptor adenosin (adenosin, regadenoson, dipyridamol): Theophyllin ức chế tác dụng và có thể làm giảm độc tính các thuốc trên khi phối hợp.

Các benzodiazepin: Theophyllin đối kháng tác dụng an thần của các benzodiazepin.

Halothan: Theophyllin làm tăng nguy cơ loạn nhịp.

Lomustin: Tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.

Lithi: Theophyllin làm tăng thải trừ và có thể làm giảm hiệu lực điều trị của lithi. Khi dùng đồng thời với theophyllin có thể phải dùng liều lithi cao hơn.

Phenytoin: Theophyllin có thể làm giảm nồng độ phenytoin ở trạng thái ổn định.

Các thuốc cường beta₂, các steroid, các thuốc lợi tiểu: có thể tăng nguy cơ hạ kali huyết do các thuốc trên và nguy cơ giảm oxygen huyết.

Thuốc chủ vận beta adrenergic, glucagon và các dẫn chất xanthin khác: có thể làm tăng tác dụng của theophyllin. Thận trọng khi phối hợp.

Ketamin: Có thể làm giảm ngưỡng co giật.

Doxapram: Có thể tăng kích thích TKTW.
Ephedrin và các thuốc cường giao cảm khác: Tăng nguy cơ độc tính, tăng nguy cơ loạn nhịp.
Các glycosid tim: Tác dụng kích thích trực tiếp cơ tim của theophyllin có thể làm tăng độ nhạy cảm và độc tính tiềm năng của các glycosid tim.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Theophyllin có khoảng điều trị hẹp. Ngộ độc theophyllin thường xảy ra khi nồng độ thuốc trong máu vượt quá 20 microgam/ml. Triệu chứng càng nặng khi nồng độ thuốc trong máu càng cao. Các triệu chứng nghiêm trọng có thể xuất hiện 12 giờ sau khi quá liều với các chế phẩm giải phóng kéo dài. Các triệu chứng có thể gặp như buồn nôn, nôn (thường nghiêm trọng), đau thượng vị và nôn ra máu, giãn đồng tử. Triệu chứng trên thân kinh như bồn chồn, tăng trương lực cơ, tăng phản xạ chi, co giật, động kinh, hôn mê có thể xuất hiện trong các trường hợp nặng. Triệu chứng trên tim mạch: Tụt huyết áp, nhịp nhanh xoang, ngoại tâm thu và nhịp nhanh trên thất. Triệu chứng trên chuyển hóa: Hạ kali huyết có thể tiến triển nhanh chóng và nặng nề, tăng đường huyết, hạ magnesi huyết, nhiễm toan chuyển hóa, tiêu cơ vân có thể xảy ra.

Xử trí: Nếu co giật không xảy ra khi bị quá liều cấp tính, phải loại thuốc khỏi dạ dày ngay bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày, sau đó cho uống than hoạt và thuốc tẩy (xô). Với người bệnh hôn mê, co giật, hoặc không có phản xạ hầu, có thể rửa dạ dày nếu người bệnh được đặt một ống nội khí quản để tránh hít dịch dạ dày vào đường hô hấp. Nếu người bệnh đang trong cơn co giật, phải làm thông thoáng đường thở và cho thở oxygen, có thể điều trị cơn co giật bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam 0,1 - 0,3 mg/kg, tối đa đến 10 mg. Cần phục hồi cân bằng nước và điện giải. Cần đo nồng độ kali huyết ngay lập tức, lập lại thường xuyên và điều trị tình trạng hạ kali huyết bằng truyền tĩnh mạch kali clorid. Lưu ý đưa 1 lượng lớn kali, tình trạng tăng kali huyết có thể xuất hiện sau hồi phục. Nếu nồng độ kali huyết thấp, cần đo nồng độ magnesi huyết ngay khi có thể. Cần điều trị loạn nhịp thất trong các trường hợp loạn nhịp nặng nhưng nên tránh các thuốc chống loạn nhịp có nguy cơ gây co giật như lidocain do có thể tăng nguy cơ hoặc gây tái phát co giật. Nếu nghi ngờ ngộ độc nặng cần đo thường xuyên nồng độ theophyllin trong máu đến tận khi nồng độ thuốc trong máu giảm xuống. Có thể sử dụng metoclopramid hoặc ondansetron để chống nôn trong các trường hợp nôn nặng. Loạn nhịp nhanh với cung lượng tim đủ không cần điều trị. Trên các bệnh nhân không có hen phế quản có thể sử dụng các thuốc chẹn beta tác dụng ngắn tiêm tĩnh mạch để hồi phục tình trạng loạn nhịp nhanh nặng, hạ kali huyết và tăng đường huyết. Trên các bệnh nhân kích động, có thể dùng diazepam để an thần cho bệnh nhân.

Cập nhật lần cuối: 2021.

**THIAMAZOL
(Methimazol)**

Tên chung quốc tế: Thiamazole, methimazole.
Mã ATC: H03BB02.
Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng
 Viên nén: 5 mg, 10 mg và 20 mg.

Dược lực học
 Thiamazol là một thuốc kháng giáp tổng hợp, dẫn chất thioimidazol có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp bằng cách làm thay đổi phản ứng kết hợp iodid đã được oxy hóa vào

gốc tyrosin của phân tử thyroglobulin và phản ứng cặp đôi phân tử iodotyrosin thành iodothyronin. Ngoài ra, thiamazol còn ức chế enzym peroxylase của tuyến giáp dẫn đến ngăn cản sự oxy hóa iodid và iodotyrosin thành dạng có hoạt tính. Thiamazol không ức chế tác dụng của hormon tuyến giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, không ức chế giải phóng hormon tuyến giáp, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon tuyến giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, thiamazol không có tác dụng trong điều trị nhiễm độc giáp do dùng quá liều hormon tuyến giáp.

Trong trường hợp tuyến giáp đã có một nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ trong chẩn đoán) cơ thể sẽ đáp ứng chậm với thiamazol.

Thiamazol không chữa được nguyên nhân gây ra cường giáp và thường không được dùng kéo dài để điều trị cường giáp.

Nếu dùng thiamazol liều quá cao và thời gian dùng quá dài dễ gây thiếu năng giáp. Nồng độ hormon tuyến giáp giảm làm cho tuyến yên tăng tiết TSH (thyroid-stimulating hormone). TSH kích thích lại sự phát triển tuyến giáp, có thể gây ra bướu giáp. Để tránh hiện tượng này, khi chức năng tuyến giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sự sản xuất hormon tuyến giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon tuyến giáp tổng hợp như levothyroxin, để tuyến yên không tăng tiết TSH. Khác với thuốc kháng giáp thuộc dẫn chất thiouracil (benzylthiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil), thiamazol không ức chế sự khử iod ở ngoại vi của thyroxin thành triiodothyronin (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin). Do đó, trong điều trị cơn nhiễm độc giáp, propylthiouracil thường được ưa dùng hơn.

Dược động học

Hấp thu: Thiamazol hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nếu uống cùng với thức ăn, không tiên đoán được hấp thu. Sinh khả dụng đạt 93%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Cho người khỏe mạnh uống 60 mg thiamazol, nồng độ đỉnh đạt được là 1,18 microgam/ml.

Phân bố: Thiamazol tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thể tích phân bố 0,6 lít/kg. Thuốc liên kết với protein trong huyết tương không đáng kể. Thiamazol qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ với nồng độ gần bằng nồng độ trong huyết tương của mẹ.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan. Chưa phát hiện được các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của thiamazol khoảng 3 - 6 giờ. Khi suy gan, nửa đời thải trừ có thể kéo dài. Thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, chỉ có dưới 10% ở dạng thuốc không biến đổi.

Chỉ định

Cường giáp: Được sử dụng điều trị cường giáp hay nhiễm độc giáp cho bệnh nhân bệnh Graves khi các biện pháp như phẫu thuật hay dùng iod phóng xạ không phù hợp. Ngoài ra, thiamazol còn được sử dụng làm giảm các triệu chứng cường giáp trước khi phẫu thuật tuyến giáp hay điều trị bằng iod phóng xạ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.
 Người đang có các bệnh nặng về máu (suy tủy, mất bạch cầu hạt).
 Phụ nữ đang cho con bú.
 Phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thận trọng

Phải có bác sĩ chuyên khoa chỉ định điều trị. Trong quá trình điều trị, đặc biệt trong những tháng đầu, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Nếu người bệnh xuất hiện triệu chứng: Viêm họng, phát ban trên da, sốt, rét run, đau đầu hoặc mệt mỏi toàn thân cần theo dõi số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu vì có thể xảy ra mất bạch cầu hạt, suy tủy, nhất là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ