

nhóm B khác, nồng độ thiamin trong thai và trẻ sơ sinh cao hơn ở mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Dùng được cho phụ nữ đang cho con bú.

Khẩu phần thiamin hàng ngày trong thời gian cho con bú là 1,6 mg.

Nếu chế độ ăn của người cho con bú được cung cấp đầy đủ, thì không cần phải bổ sung thêm thiamin.

Không nên cho con bú nếu người mẹ bị thiếu thiamin trầm trọng, vì xuất hiện độc tố methyl-glyoxal trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của thiamin rất hiếm và thường theo kiểu dị ứng. Các phản ứng quá mẫn phần lớn chỉ xảy ra khi tiêm.

Hiếm gặp

Toàn thân: ra nhiều mồ hôi, sốc phản vệ.

Tuần hoàn: tăng huyết áp cấp, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Da: ban da, ngứa, mày đay.

Hô hấp: khó thở.

Phản ứng khác: kích thích tại chỗ tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi sử dụng đường tiêm, phải có sẵn các phương tiện hồi sức và điều trị dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thiamin thường được dùng theo đường uống. Nếu liều cao, nên chia thành các liều nhỏ dùng cùng với thức ăn để tăng hấp thu.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi rối loạn tiêu hóa (nôn nhiều) hoặc thiếu hụt thiamin nặng (suy tim do beriberi, hội chứng Wernicke). Nên hạn chế dùng đường tĩnh mạch vì có thể gặp sốc phản vệ; nếu dùng, phải truyền tĩnh mạch chậm trên 30 phút.

Liều dùng

Dự phòng thiếu hụt thiamin (uống):

Người lớn: 1,1 - 1,2 mg/ngày.

Phụ nữ mang thai và cho con bú: 1,4 mg/ngày.

Trẻ em: 0 - 6 tháng: 0,2 mg/ngày; 7 - 12 tháng: 0,3 mg/ngày; 1 - 3 tuổi: 0,5 mg/ngày; 4 - 8 tuổi: 0,6 mg/ngày; 9 - 13 tuổi: 0,9 mg/ngày; 14 - 18 tuổi: 1 - 1,2 mg/ngày.

Điều trị thiếu hụt thiamin (uống):

Người lớn: Nhẹ: 25 - 100 mg/ngày, nặng: 200 - 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Điều trị beriberi:

Người lớn: Nhẹ: Liều có thể tới 30 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 - 3 lần, uống hàng ngày. Nặng: 5 - 30 mg/lần, 3 lần/ngày, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong 2 tuần, sau đó uống 5 - 30 mg/ngày, trong 1 tháng.

Trẻ em: Nhẹ: Uống 10 mg/ngày. Nặng: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 25 mg/ngày hoặc uống 10 - 50 mg/ngày, trong 2 tuần, sau đó uống 5 - 10 mg/ngày, trong 1 tháng.

Điều trị hội chứng Wernicke-Korsakoff: Nên tiêm tĩnh mạch, liều đầu tiên: 100 mg. Thường các triệu chứng thần kinh đỡ trong vòng từ 1 - 6 giờ. Sau đó, hàng ngày tiêm 50 - 100 mg/ngày, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cho đến khi bệnh nhân trở lại bình thường, được cân bằng bởi chế độ ăn. Đợt điều trị: 15 - 20 lần tiêm.

Viêm đa dây thần kinh do thiếu thiamin ở phụ nữ mang thai: 5 - 10 mg, uống hàng ngày, tiêm bắp nếu nôn nhiều.

Thường các triệu chứng như viêm dây thần kinh, nhìn mờ, rối loạn vận động, phù nề, giảm nhịp tim sẽ đỡ nhanh trong vài giờ sau khi tiêm và mất hẳn sau vài ngày. Lú lẫn và rối loạn tâm thần sẽ đỡ chậm hơn hoặc không hồi phục nếu dây thần kinh bị tổn thương nặng.

Liệu pháp vitamin liều cao để điều trị các triệu chứng không do thiếu vitamin: Không có cơ sở khoa học.

Tương tác thuốc

Các thuốc làm giảm tác dụng của thiamin: thiosemicarbazon, 5-fluorouracil.

Thiamin có thể tăng tác dụng của thuốc chẹn thần kinh cơ.

Thiamin có thể cho phản ứng dương tính giả trong thử nghiệm xác định urobilinogen bằng phản ứng Ehrlich. Nồng độ thiamin cao có thể ảnh hưởng tới kết quả định lượng theophyllin bằng phương pháp quang phổ.

Tương kỵ

Tương hợp: Vitamin B₁ có thể trộn trong dung dịch tiêm cùng với vitamin B₆ và vitamin B₁₂, hoặc phối hợp trong viên nén, viên bao đường với các vitamin khác và các muối khoáng.

Tương kỵ: Chưa có dữ liệu nghiên cứu đầy đủ.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, xử trí bằng điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

THIOGUANIN

Tên chung quốc tế: Thioguanine.

Mã ATC: L01BB03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 40 mg.

Dược lực học

Thioguanin là thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa có tác dụng và chỉ định tương tự mercaptopurin. Thioguanin trong tế bào nhanh chóng chuyển hóa thành ribonucleotid nội bào, dẫn tới: (1) ức chế tổng hợp mới các base nitơ purin; (2) ức chế quá trình tổng hợp các base nitơ purin từ một số base nitơ purin sẵn có; và (3) tích hợp vào DNA và RNA. Kết quả là các nucleotid có purin bị ức chế tổng hợp và sử dụng để tổng hợp DNA và RNA gây độc tế bào. Có sự kháng chéo giữa thioguanin với mercaptopurin. Thioguanin còn có một số tác dụng ức chế miễn dịch.

Dược động học

Hấp thu: Thioguanin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa và thay đổi giữa các cá thể, lượng hấp thu trung bình khoảng 30% liều uống. Sau khi uống một liều đơn thioguanin ³⁵S gắn phóng xạ, tổng lượng hoạt tính phóng xạ trong huyết tương cao nhất đạt được 8 giờ sau khi uống và giảm đi chậm. Thioguanin ở dạng không đổi chỉ chiếm một phần nhỏ tổng lượng thuốc trong huyết tương. Do thioguanin tham gia nhanh vào con đường đồng hóa và dị hóa, nồng độ thuốc đo được trong máu thực tế gồm nhiều hợp chất và chưa xác định rõ tầm quan trọng của nồng độ thuốc trong máu.

Phân bố: Thioguanin vào trong tế bào kết hợp chặt chẽ với DNA và RNA của tế bào tùy xương. Sau khi tiêm tĩnh mạch thioguanin gắn phóng xạ liều đơn cho thấy lượng thioguanin kết hợp với DNA rất nhỏ, nhưng sau 5 ngày dùng liều hàng ngày, thioguanin thay thế guanin trong DNA khoảng 50 - 100%. Các nghiên cứu về phân bố thioguanin trong mô ở động vật và tính thấm vào hệ TKTW của mercaptopurin thấp có thể dự đoán rằng nồng độ thioguanin trong dịch não tủy không đạt nồng độ điều trị. Thuốc qua được hàng rào nhau thai. Cho đến nay chưa rõ thioguanin và chất chuyển hóa có phân bố vào trong sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa: Thioguanin được chuyển hóa nhanh qua gan và các mô khác, phần lớn bị chuyển hóa thành dẫn chất methyl hóa

2-amino-6-methylthiopurin, là chất có tính kháng khối u và độc tính yếu hơn thioguanin. Một phần nhỏ thioguanin bị bất hoạt bởi phản ứng khử amin trước khi bị oxy hóa. Sulfat vô cơ cũng được tạo thành do chuyển hóa của các dẫn chất methyl hóa.

Thải trừ: Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc trong huyết tương được thải trừ qua 2 pha với nửa đời thải trừ pha đầu khoảng 15 phút và nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 11 giờ. Thioguanin được thải trừ qua nước tiểu gần như hoàn toàn dưới dạng chất chuyển hóa. Chỉ có một lượng không đáng kể được bài tiết vào nước tiểu ở dạng không đổi. Do thioguanin vào trong tế bào được tích hợp vào DNA/RNA và biến đổi nhanh chóng thành ribonucleotid nội bào có hoạt tính độc tế bào với nửa đời thải trừ kéo dài nên không thể giảm độc tính của thuốc bằng lọc máu ngoài thận.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Bệnh nhân thiếu enzym thiopurin methyltransferase.

Thận trọng

Thioguanin là chất độc, có khả năng sinh ung thư và dị tật thai nhi, do đó thận trọng trong sử dụng và bảo quản thuốc.

Không sử dụng điều trị duy trì hoặc dài hạn do nguy cơ cao có độc tính với gan phổi hợp với tổn thương nội mạch, tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Nguy cơ cao ở trẻ em, đặc biệt là trẻ trai điều trị kéo dài. Nguy cơ ức chế gây giảm sản tủy thường liên quan đến liều.

Thời kỳ mang thai

Do thioguanin có khả năng gây đột biến gen và quái thai, thuốc có thể gây độc cho thai nhi nếu người mẹ uống trong thời kỳ mang thai. Tránh dùng thioguanin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nếu dùng thuốc thì ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Huyết học: giảm tiểu cầu, suy tủy xương.

Tim mạch: hội chứng tắc tĩnh mạch, giãn tĩnh mạch thực quản.

Chuyển hóa: tăng bilirubin huyết, tăng acid uric huyết, tăng acid uric niệu.

Tiêu hóa: bệnh đường tiêu hóa, bệnh gan, viêm miệng.

Khác: tăng cân, tăng nốt tái tạo, phì đại lách, bệnh thận do acid uric.

Chưa xác định được tần suất

Nhạy cảm với ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Liều và khoảng cách các liều phải hiệu chỉnh nếu có biểu hiện giảm sản tủy.

Thioguanin có thể có tác dụng huyết học chậm và biểu hiện giảm các thành phần máu ngoại biên biểu hiện sau khi ngừng thuốc vài ngày, cần ngừng thuốc tạm thời nếu có biểu hiện giảm nhanh và nhiều về số lượng bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin huyết hoặc biểu hiện ức chế tủy xương ở mức bất thường, trừ khi giảm sản tủy là mục đích điều trị lựa chọn. Khi bạch cầu hoặc tiểu cầu duy trì ở mức chấp nhận được trong 2 - 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục dùng thioguanin.

Nếu có biểu hiện độc tính với gan phải ngừng thuốc tạm thời hoặc hoàn toàn.

Cần theo dõi các chỉ số về chức năng gan hàng tuần trong thời gian đầu điều trị và hàng tháng trong thời kỳ sau. Tần suất xét nghiệm chức năng gan cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc những bệnh nhân điều trị thioguanin có phối hợp với các

thuốc độc tính với gan khác.

Cần khuyến bệnh nhân ngừng thuốc ngay nếu thấy vàng da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thioguanin được dùng đường uống, nên uống vào lúc đói, khoảng thời gian giữa hai bữa ăn.

Liều dùng

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (người lớn và trẻ em): 2 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày trong 4 tuần. Có thể tăng liều đến 3 mg/kg/ngày nếu sau 4 tuần tình trạng bệnh không cải thiện và tiểu cầu, bạch cầu trung tính không bị giảm.

Bạch cầu mạn dòng tủy (người lớn): 100 - 200 mg/m²/ngày.

Điều chỉnh liều

Bệnh nhân thiếu hụt thiopurin S-methyl transferase (TPMT) và nudix hydrolase 15 (NUDT15): Nếu thiếu hụt vừa phải thì giảm 30 - 50% liều thường dùng; nếu thiếu hụt nặng thì giảm liều 10 lần và giảm tần suất dùng thuốc xuống còn 3 lần/tuần. Sau đó điều chỉnh theo tình trạng bệnh và mức độ ức chế tủy xương.

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Người suy gan: Không cần điều chỉnh liều nhưng phải dừng thuốc nếu xảy ra độc tính trên gan như tăng ALT/AST/ALP/bilirubin, viêm gan, ứ mật, vàng da, tắc tĩnh mạch gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh sử dụng phối hợp thioguanin với BCG, clozapin, leflunomid, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus dạng bôi da, vắc xin sống.

Thực nghiệm cho thấy các dẫn chất aminosalicic (olsalazin, mesalazin, sulfasalazin) có thể ức chế thiopurin methyltransferase. Sự thiếu hụt hoặc ức chế thiopurin methyltransferase có thể làm tăng độc tính với gan do thioguanin. Khi uống đồng thời thioguanin và dẫn chất aminosalicic có thể dẫn tới đợt kịch phát ức chế tủy xương.

Điều trị đồng thời thioguanin và busulfan kéo dài có thể làm tăng độc tính với gan (tăng nồng độ các enzym gan và phì đại dạng nốt tái tạo tế bào gan), giãn tĩnh mạch thực quản, giãn tĩnh mạch cửa.

Tăng tác dụng/độc tính: Thioguanin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của clozapin, leflunomid, natalizumab, vắc xin sống. Nồng độ/tác dụng của thioguanin có thể bị tăng lên nếu dùng phối hợp với các dẫn chất 5-ASA, denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus dạng bôi da, trastuzumab.

Giảm tác dụng: Thioguanin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin bất hoạt, BCG, test da với coccidioidin, sipuleucel-T. Nồng độ/tác dụng của thioguanin có thể bị giảm đi nếu dùng phối hợp với *Echinacea*.

Tương tác với thức ăn/rượu: Hấp thu thioguanin sẽ tăng lên nếu uống thuốc trong khoảng thời gian giữa các bữa ăn. Tránh uống rượu trong thời gian dùng thuốc vì có thể làm tăng độc tính với gan.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện quá liều thioguanin có thể ngay lập tức (buồn nôn, nôn, mệt mỏi, hạ huyết áp, vã mồ hôi) hoặc muộn hơn (ức chế tủy xương, tăng nitơ huyết). Ngộ độc cấp có thể xảy ra khi uống liều đơn thioguanin 2 - 3 mg/kg (liều điều trị).

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu có biểu hiện độc tính trong quá trình điều trị bằng thioguanin cần ngừng thuốc ngay. Các điều trị triệu chứng hỗ trợ trường hợp độc tính với hệ tạo máu bao gồm truyền tiểu cầu nếu có xuất huyết, truyền bạch cầu hạt và chống nhiễm trùng nếu nhiễm trùng máu. Nếu quá liều thioguanin cấp có thể gây nôn. Do thioguanin nhanh chóng kết hợp trong tế bào thành chất chuyển hóa có hoạt tính và nửa đời thải trừ kéo dài, nên lọc máu ngoài thận có rất ít hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2020.