https://trungtamthuoc.com/

sử dụng cloramphenicol kéo dài.
Liều dùng cimetidin 1 g/ngày hoặc nhiều hơn có thể làm tăng tác dụng của tolbutamid.
Clofibrat và các chất ức chế enzym chuyển angiotensin làm tăng tác dụng của tolbutamid, đòi hỏi giảm liều tolbutamid.
Các corticosteroid có thể làm tăng nồng độ glucose huyết tương, đòi hỏi tăng liều thuốc chống đái tháo đường.
Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm nặng thêm bệnh đái tháo đường, đòi hỏi tăng liều thuốc chống đái tháo đường.
Fluconazol có thể làm tăng nồng độ của tolbutamid trong huyết tương.
Methyldopa làm giảm chuyển hóa tolbutamid, có thể làm tăng tác dụng giảm glucose huyết của tolbutamid.
Tolbutamid tương tác với rượu, kết quả là gây phản ứng giống như disulfiram (ví dụ: đỏ bừng, đau đầu, nôn và buồn nôn) và làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết.
Các thuốc chống viêm không steroid làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Cần thiết phải điều chỉnh liều tolbutamid.
Các thuốc khác như thuốc uống tránh thai, thuốc kích thích thần kinh giao cảm, chế phẩm tuyến giáp, estrogen, phenyltoin, phenothiazin, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid gây tăng glucose huyết.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ glucose huyết (bồn chồn, ớn lạnh liên tục, vã mồ hôi lạnh, hôn mê, lú lẫn, giảm thân nhiệt, da tái nhợt, khó khăn trong tập trung suy nghĩ, ngủ gà, đói cồn cào, đau đầu liên tục, đau bụng nhẹ, buồn nôn liên tục, bứt rứt, nhịp tim nhanh, co giật, run, đi không vững, mệt mỏi khác thường, yếu ớt, thị giác thay đổi).
Xử trí: Glucose hoặc 3 - 4 miếng đường uống với nước. Nếu người bệnh hôn mê, dùng 50 ml dung dịch glucose 50% tiêm tĩnh mạch nhanh. Có thể tiếp tục truyền dung dịch glucose loãng hơn (dung dịch 10%) với tốc độ để duy trì glucose máu ở mức khoảng 5,6 mmol/lít. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ trong 24 - 48 giờ, để phòng tái phát hạ glucose huyết. Có thể dùng glucagon với liều 1 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp tới khi phục hồi ý thức.

Cập nhật lần cuối: 2017.

TOLCAPON

Tên chung quốc tế: Tolcapone.
Mã ATC: N04BX01.
Loại thuốc: Thuốc điều trị Parkinson, thuốc ức chế COMT, thuốc tác dụng lên hệ dopaminergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg.

Dược lực học

Levodopa, một thuốc hiệu quả nhất trong giảm tiến triển bệnh Parkinson, tuy nhiên thời gian đáp ứng của thuốc bị giới hạn. Sau khi uống, khoảng 70% levodopa bị chuyển hóa bởi enzym decarboxylase và 10% bởi catechol-O-methyltransferase (COMT). Giảm thoái giáng levodopa giúp nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc. Tolcapon là một chất ức chế chọn lọc và có hồi phục COMT. Thuốc làm giảm chuyển hóa levodopa thành 3-methoxy-4-hydroxy-L-phenylalanin (3-OMD). Sử dụng đồng thời levodopa với tolcapon và một thuốc ức chế decarboxylase giúp ổn định nồng độ levodopa trong huyết tương, tăng sinh khả dụng tương đối của levodopa lên khoảng 2 lần, nửa đời thải trừ của levodopa tăng từ 2 giờ lên 3,5 giờ, tăng khả năng phân bố của levodopa vào TKTW. Tuy nhiên không làm tăng nồng độ đỉnh của levodopa, do vậy không làm tăng nguy cơ rối loạn vận động hoặc các độc tính khác như việc tăng liều levodopa. Việc duy trì nồng độ levodopa trong máu kéo dài kích thích hệ dopaminergic, kết quả cải thiện triệu chứng của bệnh Parkinson tốt hơn.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn trên đường tiêu hóa. Sau khi uống 2 giờ, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc vào khoảng 65%. Tolcapon không tích lũy khi dùng với liều 100 hoặc 200 mg, 3 lần/ngày. Ở 2 mức liều này, C_{max} tương ứng xấp xỉ 3 và 6 microgam/ml. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu tolcapon, khi uống cùng thức ăn (1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn) sinh khả dụng của thuốc giảm 10 - 20% so với khi uống vào lúc đói.
Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc nhỏ, khoảng 9 lít. Thuốc không được phân bố rộng vào các mô do tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao (> 99,9%), chủ yếu với albumin. Chưa rõ liệu thuốc có được phân bố vào sữa mẹ hay không.
Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa gần như hoàn toàn trước khi thải trừ, chỉ một lượng rất nhỏ (khoảng 0,5% liều dùng) tìm thấy ở dạng không đổi trong nước tiểu. Thuốc chuyển hóa theo nhiều con đường khác nhau. Con đường chuyển hóa chính của tolcapon là liên hợp glucuronid. Ngoài ra thuốc còn được chuyển hóa bởi COMT tạo thành 3-O-methyltolcapon. Tolcapon cũng bị thủy phân nhóm methyl, sau đó oxy hóa bởi CYP3A4 và CYP2D6 tạo thành acid carboxylic. Ngoài ra, tolcapon còn bị khử tạo thành 1 amin, chất sau đó được N-acetyl hóa.
Thải trừ: Sau khi uống, 60% liều tolcapon được thải trừ vào nước tiểu, 40% thải trừ vào phân. Thuốc có hệ số chiết tách thấp là 0,15; độ thanh thải của thuốc vào khoảng 7 lít/giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 2 - 3 giờ.

Chỉ định

Phối hợp với levodopa/carbidopa hoặc levodopa/benserazid trong điều trị bệnh Parkinson vô căn trên các bệnh nhân có rối loạn chức năng vận động không đáp ứng với liệu pháp điều trị khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tolcapon.
Bệnh lý trên gan hoặc tăng enzym gan.
Rối loạn vận động nặng.
Tiền sử hội chứng an thần kinh ác tính và/hoặc tiêu cơ vân không do chấn thương hoặc tăng thân nhiệt.
U tủy thượng thận.
Đang điều trị với các thuốc ức chế MAO không chọn lọc.

Thận trọng

Chỉ nên bắt đầu điều trị cho bệnh nhân dưới sự giám sát của nhân viên y tế có kinh nghiệm trong điều trị bệnh Parkinson. Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân khi chưa thảo luận kĩ về các nguy cơ có thể xảy ra với bệnh nhân.
Thuốc có thể gây tử vong do tổn thương gan cấp. Chỉ dùng thuốc trên các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson vô căn và có rối loạn chức năng vận động không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc ức chế COMT khác. Mặc dù việc kiểm tra định kì enzym gan không thể tiên đoán 1 cách tin cậy nguy cơ viêm gan kịch phát. Tuy nhiên, việc phát hiện sớm tổn thương gan do thuốc và ngừng thuốc nghi ngờ có thể tăng khả năng hồi phục. Viêm gan thường xảy ra ở nữ trong vòng 6 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị. Không điều trị lại với tolcapon trên các bệnh nhân trước đây đã có tổn thương gan cấp do thuốc.
Thuốc có thể gây hội chứng an thần kinh ác tính (NMS) khi ngừng thuốc. Cần tăng liều levodopa trên các bệnh nhân này. Hội chứng an thần kinh ác tính bao gồm: các triệu chứng trên vận động (như cứng đờ, rung giật cơ, run), các triệu chứng trên tâm thần (kích

https://trungtamthuoc.com/

động, lú lẫn, sững sờ, hôn mê), tăng thân nhiệt, rối loạn hệ thần kinh thực vật (thay đổi huyết áp, nhịp tim nhanh), tăng creatinin phosphokinase huyết thanh. Nếu xuất hiện các triệu chứng trên cần ngừng thuốc và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Bệnh nhân và người chăm sóc nên được cảnh báo về các hành vi rối loạn kiểm soát ham muốn bao gồm tăng ham muốn tình dục, ám ảnh tình dục, nghiện mua sắm, cờ bạc bệnh lý, ăn vô độ liên quan đến việc sử dụng các thuốc chủ vận dopamin hoặc các thuốc tác dụng trên hệ dopaminergic như tolcapon trong điều trị phối hợp với levodopa. Xem xét lại điều trị nếu các triệu chứng gia tăng.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân loạn trương lực cơ và rối loạn vận động, bệnh nhân suy thận nặng.

Thuốc có thể gây ảo giác và ngủ gà, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Tính an toàn của thuốc với trẻ sơ sinh chưa được nghiên cứu. Không nên cho trẻ bú mẹ trong thời gian người mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

TKTW: rối loạn giấc ngủ, hay mơ, lú lẫn, ảo giác, rối loạn vận động, loạn trương lực cơ, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà, các rối loạn tư thế đứng.

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy.

Chuyển hóa: chán ăn.

Thường gặp

Nhiễm trùng: nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Thần kinh: giảm chức năng vận động, ngất.

Tiêu hóa: nôn, táo bón, khô miệng, đau bụng, khó tiêu.

Da và mô dưới da: tăng tiết mồ hôi.

Thận - tiết niệu: nước tiểu đổi màu.

Toàn thân: đau ngực, bệnh giống cúm.

Khác: tăng ALT.

Ít gặp

Gan: tổn thương tế bào gan, một số trường hợp có thể tử vong.

Hiếm gặp

Tâm thần: rối loạn kiểm soát ham muốn.

Thần kinh: phức hợp triệu chứng hội chứng an thần kinh ác tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều levodopa trên các bệnh nhân có rối loạn vận động, buồn nôn và các ADR khác liên quan đến levodopa. Ngừng thuốc nếu các triệu chứng trầm trọng hơn. Thuốc có thể gây hạ huyết áp tư thế có hoặc không có triệu chứng như chóng mặt, buồn nôn, vã mồ hôi, ngất. Bệnh nhân cần tránh đứng lên đột ngột sau 1 thời gian ngồi hoặc nằm kéo dài đặc biệt trong các tuần đầu dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Nên nuốt toàn bộ viên thuốc vì tolcapon hơi đắng. Liều đầu tiên trong ngày nên được uống cùng liều đầu của chế phẩm levodopa, các liều sau nên đưa cách 6 và 12 giờ sau đó. Có thể uống vào bữa ăn hoặc không. Nên kiểm tra chức năng gan trước điều trị và sau đó định kì mỗi 2 tuần trong năm đầu, mỗi 4 tuần trong 6 tháng tiếp theo và mỗi 8 tuần sau đó. Nếu tăng liều lên 200 mg, nên kiểm tra chức năng gan trước khi tăng liều và định kì tương tự như trên. Ngừng thuốc nếu ALT và/hoặc AST vượt quá mức giới hạn trên thông thường hoặc nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng cho thấy suy gan.

Để tối đa hóa đáp ứng trên bệnh nhân, hầu hết các bệnh nhân (70%) đang điều trị levodopa với liều > 600 mg/ngày hoặc bệnh nhân có rối loạn vận động từ trung bình đến nặng được yêu cầu giảm liều hàng ngày levodopa 30% trước khi khởi đầu điều trị với tolcapon.

Liều dùng

Người lớn và người cao tuổi: Thuốc sử dụng theo đường uống, 100 mg/lần, 3 lần/ngày. Có thể tăng liều đến 200 mg/lần, 3 lần/ngày nếu cần (tăng liều đi kèm tăng nguy cơ tăng ALT), chỉ tăng liều nếu lợi ích lâm sàng cải thiện. Nếu các triệu chứng không cải thiện sau 3 tuần, nên ngừng điều trị với tolcapon.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (Cl_{cr} ≥ 30 ml/phút), tuy nhiên nên sử dụng thận trọng với bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan: Chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân có các bệnh lý về gan hoặc tăng enzym gan. Ngừng thuốc nếu xuất hiện các dấu hiệu/triệu chứng suy gan.

Trẻ em: Do còn thiếu dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc, không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp

Các thuốc ức chế MAO không chọn lọc: Phối hợp với tolcapon có thể ức chế các con đường liên quan đến chuyển hóa catecholamin, do vậy tránh phối hợp.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Các catechol và các thuốc bị chuyển hóa bởi COMT (benserazid, alpha-methyldopa, dobutamin, apomorphin, adrenalin, isoprenalin): Tolcapon có thể ảnh hưởng đến dược động học các thuốc bị chuyển hóa bởi COMT. Cần theo dõi ADR do sự tăng nồng độ các chất này trong huyết tương khi phối hợp với tolcapon. Cân nhắc giảm liều các thuốc này nếu cần.

Các thuốc làm tăng nồng độ catecholamin: Tolcapon ảnh hưởng đến chuyển hóa của các catecholamin, do vậy có thể tương tác với các thuốc ảnh hưởng đến catecholamin. Cần thận trọng khi phối hợp tolcapon với các thuốc ức chế tái thu hồi noradrenalin mạnh như desipramin, maprotilin hoặc venlafaxin. Phối hợp có thể làm tăng ADR đã biết.

Thuốc chống đông: Tolcapon có ái lực với CYP2C9, isoenzym liên quan đến chuyển hóa S-warfarin. Phối hợp với tolcapon có thể làm tăng nồng độ thuốc chống đông. Do warfarin có khoảng điều trị hẹp, cần theo dõi chỉ số INR và hiệu chỉnh liều nếu cần.

Các thuốc ức chế TKTW: Phối hợp có thể làm tăng tác dụng an thần.

Các thuốc khác tác dụng trên hệ TKTW hoặc hệ cholinergic: Thận trọng khi phối hợp với các thuốc tác dụng lên hệ monoaminergic trên não (chống trầm cảm 3 vòng, thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin), các thuốc kháng cholinergic do có thể gây hội chứng an thần kinh ác tính.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: buồn nôn, nôn, chóng mặt đặc biệt khi dùng phối hợp với levodopa.

Xử trí: Nếu quá liều, bệnh nhân cần được nhập viện và điều trị hỗ trợ. Thẩm phân máu ít có hiệu quả.

Cập nhật lần cuối: 2019.

TOPIRAMAT

Tên chung quốc tế: Topiramate.

Mã ATC: N03AX11.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh/thuốc điều trị đau nửa đầu.