

Người lớn: Liều khởi đầu 25 mg, ngày một lần trong tuần đầu, sau đó tăng liều từng bậc 25 - 50 mg, mỗi 1 - 2 tuần, chia làm 2 liều mỗi ngày. Liều duy trì thông thường 100 - 200 mg/ngày, chia làm 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng, tối đa 500 mg/ngày.

Phối hợp trong điều trị động kinh toàn bộ thể co cứng - co giật hoặc động kinh cục bộ có kèm động kinh toàn bộ thứ phát hoặc không; phối hợp điều trị cơn động kinh trong hội chứng Lennox-Gastaut.

Trẻ em 2 - 17 tuổi: Liều khởi đầu 1 - 3 mg/kg, ngày một lần, trong tuần đầu. Sau đó tăng liều từng bậc 0,5 - 1,5 mg/kg, 2 lần một ngày, tối đa 25 mg/ngày, trong mỗi 1 - 2 tuần. Liều duy trì khuyến cáo 2,5 - 4,5 mg/kg, ngày 2 lần (tối đa 7,5 mg/kg, 2 lần một ngày). Nếu trẻ không dung nạp với chế độ liều khuyến cáo, có thể tăng liều thành từng bậc nhỏ hơn với khoảng cách dài hơn giữa các lần tăng, tối đa 400 mg/ngày.

Người lớn: Liều khởi đầu 25 - 50 mg, ngày một lần trong tuần đầu, sau đó tăng liều từng bậc 25 - 50 mg, mỗi 1 - 2 tuần, chia làm 2 liều mỗi ngày. Liều duy trì thông thường 200 - 400 mg/ngày, chia làm 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng, tối đa 400 mg/ngày.

Dự phòng đau nửa đầu.

Người lớn: Liều khởi đầu 25 mg, ngày 1 lần trong tuần đầu, sau đó tăng liều từng bậc 25 mg mỗi tuần. Liều duy trì thông thường 50 - 100 mg/ngày, chia làm 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng, tối đa 200 mg/ngày.

Trẻ em: Thuốc không được cấp phép trong dự phòng đau nửa đầu ở trẻ em.

Hiệu chỉnh liều

Bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} < 70$ ml/phút): Dùng liều bằng 50% liều thông thường ở người lớn.

Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối: Do topiramate được thải trừ ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu, cần dùng liều bổ sung cho bệnh nhân vào thời điểm bắt đầu và kết thúc quá trình thẩm phân. Mức liều bổ sung phụ thuộc đặc tính của phương pháp thẩm phân.

Bệnh nhân suy gan: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan trung bình và nặng do độ thanh thải của topiramate giảm trên các bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp

Các thuốc ức chế TKTW: Tránh phối hợp topiramate với rượu và các thuốc ức chế TKTW.

Các thuốc làm tăng nguy cơ sỏi thận: Tránh phối hợp do việc phối hợp với topiramate làm tăng nguy cơ sỏi thận.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Ảnh hưởng của topiramate trên các thuốc chống động kinh khác:

Phenytoin: Do tác dụng ức chế enzym CYP2C19 của topiramate, phối hợp làm tăng nồng độ phenytoin trong máu, tăng tác dụng và độc tính của phenytoin.

Ảnh hưởng của các thuốc chống động kinh khác lên topiramate: Phenytoin và carbamazepin làm giảm nồng độ topiramate trong huyết tương. Cần hiệu chỉnh liều topiramate khi phối hợp.

Các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19: Do tác dụng ức chế enzym CYP2C19, topiramate có thể ảnh hưởng đến tác dụng của một số thuốc khác bị chuyển hóa thông qua enzym này như diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol.

Digoxin: Trong một nghiên cứu, sử dụng phối hợp topiramate với digoxin làm giảm nồng độ digoxin trong máu và AUC của digoxin 12%. Cần thận trọng khi phối hợp topiramate trên các bệnh nhân đang được điều trị với digoxin, theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Các thuốc tránh thai đường uống: Sử dụng phối hợp làm giảm hiệu quả tránh thai và tăng nguy cơ chảy máu giữa chu kỳ. Thận trọng

khi phối hợp.

Lithi: Sử dụng phối hợp làm tăng hấp thu toàn thân (26% AUC) khi sử dụng topiramate với mức liều 600 mg/ngày trên các bệnh nhân rối loạn lưỡng cực. Cần theo dõi nồng độ lithi trong máu khi phối hợp với topiramate.

Risperidon: Sử dụng phối hợp với topiramate làm tăng tần suất gặp ADR so với trước khi phối hợp. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Cần hiệu chỉnh liều topiramate nếu phối hợp.

Metformin: Phối hợp làm tăng C_{max} , $AUC_{0-12\text{ giờ}}$ của metformin lần lượt 18% và 25%, trong khi CL/F giảm 20%. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng cho ảnh hưởng của topiramate trên dược động học của metformin, cũng như ảnh hưởng của metformin trên dược động học của topiramate. Cần thận trọng khi phối hợp, kiểm soát thường qui đường huyết để đánh giá mức độ kiểm soát đái tháo đường.

Pioglitazon, glyburid: Topiramate làm giảm AUC của pioglitazon và glyburid lần lượt là 15% và 27% do vậy cần thận trọng khi phối hợp, kiểm soát thường qui đường huyết để đánh giá mức độ kiểm soát đái tháo đường.

Acid valproic: Sử dụng phối hợp làm tăng amoniac huyết có thể kèm hoặc không kèm bệnh não, hạ thân nhiệt. ADR thường xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị với topiramate hoặc sau khi tăng liều.

Hydrochlorothiazid: Làm tăng C_{max} và AUC của topiramate lần lượt 27% và 29%. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tương tác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các trường hợp quá liều đã được ghi nhận. Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều bao gồm co giật, buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, nhìn mờ, song thị, giảm tâm trạng, hôn mê, mất phối hợp động tác, tụt huyết áp, đau bụng, kích động, chóng mặt và trầm cảm. Hậu quả lâm sàng thường không nghiêm trọng trong hầu hết các trường hợp. Tuy nhiên các trường hợp tử vong cũng đã được ghi nhận sau khi quá liều các sản phẩm phối hợp nhiều thuốc trong đó có topiramate. Quá liều topiramate có thể dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa nặng.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Rửa dạ dày và gây nôn ngay lập tức để loại bỏ phần thuốc vừa uống. Cho uống than hoạt để ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa sau khi quá liều. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nếu quá liều. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có thể hiệu quả trong điều trị ngộ độc cấp topiramate.

Cập nhật lần cuối: 2018.

TRAMADOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Tramadol hydrochloride.

Mã ATC: N02AX02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Viên nang: 25 mg, 50 mg.

Viên nén hòa tan: 50 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài 2 pha: 100 mg (giải phóng ngay 25 mg, giải phóng kéo dài 75 mg), 200 mg (giải phóng ngay 50 mg,

giải phóng kéo dài 150 mg), 300 mg (giải phóng ngay 50 mg, giải phóng kéo dài 250 mg).

Dung dịch tiêm: 50 mg/ml.

Dung dịch uống: 5 mg/ml, 100 mg/ml (dung dịch uống theo giọt).

Dược lực học

Tramadol hydroclorid là một thuốc giảm đau tổng hợp có tác động trung tâm. Thuốc (và chất chuyển hóa có hoạt tính M₁) có tác dụng giống thuốc phiện, do có hoạt tính chọn lọc trên các thụ thể μ . Ngoài hoạt tính giống thuốc phiện, tramadol còn ức chế sự tái hấp thu một số monoamin (norepinephrin, serotonin), điều này góp phần vào tác dụng giảm đau của thuốc. Trong thực nghiệm trên động vật, chất chuyển hóa M₁ có tác dụng giảm đau mạnh gấp 6 lần và gắn với thụ thể μ mạnh gấp 200 lần so với thuốc gốc. Tác dụng giảm đau của tramadol chỉ bị đối kháng một phần bởi naloxon ở người khỏe mạnh.

Tramadol cũng có thể gây nghiện, nhưng khả năng này thấp. Tramadol cũng có nhiều tác dụng dược lý và ADR giống thuốc phiện. Tác dụng gây suy giảm hô hấp của thuốc yếu hơn so với morphin và thường không quan trọng về lâm sàng với các liều thường dùng.

Với liều tương đối cao (như các liều dùng ngoài đường tiêu hóa), tramadol có thể gây suy giảm hô hấp, do đó phải dùng thận trọng, ngay cả các liều uống thông thường, đối với người có nguy cơ suy hô hấp. Với liều uống thông thường, thuốc có ít tác dụng về tim mạch, mặc dù đôi khi có thể xảy ra hạ huyết áp, ngất nhịp tim nhanh.

Dược động học

Hấp thu: Tramadol được hấp thu dễ dàng sau khi uống nhưng một phần nhỏ bị chuyển hóa qua vòng tuần hoàn. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là khoảng 70 - 75% sau khi uống và 100% sau khi tiêm bắp. Khoảng 20% thuốc gắn với protein huyết tương.

Phân bố: Tramadol được phân bố rộng rãi, đi qua nhau thai nhưng rất ít vào sữa mẹ (chỉ khoảng 0,1% liều dùng ở người mẹ).

Chuyển hoá: Tramadol được chuyển hóa do khử N-methyl và O-methyl qua các isoenzym CYP3A4 và CYP2D6 và do glucuronid hóa hoặc sulfat hóa trong gan. Chất chuyển hóa O-desmethyltramadol (M₁) có hoạt tính dược lý.

Thải trừ: Tramadol được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ khoảng 6 giờ.

Các thông số dược động học ở người cao tuổi cũng giống như ở người trẻ tuổi.

Chỉ định

Tramadol được dùng để điều trị đau vừa và đau nặng.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với tramadol, các opioid.

Ngộ độc cấp tính với các chất ức chế hệ TKTW khác (như rượu, thuốc an thần, thuốc gây ngủ, thuốc giảm đau trung ương khác, opioid khác, thuốc hướng thần).

Suy hô hấp nặng, hen phế quản cấp hoặc nặng trong trường hợp không kiểm soát được hoặc thiếu dụng cụ hồi sức.

Bệnh động kinh chưa được kiểm soát bằng điều trị.

Điều trị đồng thời hoặc sau khi ngừng điều trị thuốc ức chế monoamin oxydase trong vòng 14 ngày.

Suy thận hoặc suy gan nặng.

Trẻ em dưới 12 tuổi để kiểm soát cơn đau và ở trẻ em dưới 18 tuổi để kiểm soát cơn đau sau phẫu thuật cắt hoặc nạo amidan.

Dạng bào chế kéo dài: Không được sử dụng để điều trị nghiện opioid, không thích hợp để sử dụng cho trẻ em có thể trọng dưới 25 kg.

Tắc nghẽn đường ruột bao gồm liệt ruột.

Thận trọng

Liên quan đến các ADR:

Phản ứng phản vệ: Các phản ứng phản vệ nghiêm trọng (kể cả trường hợp tử vong hiếm gặp) thường xảy ra sau khi bắt đầu dùng thuốc đã được báo cáo. Ngứa, nổi mề đay, co thắt phế quản, phù mạch, hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson cũng đã được báo cáo. Tiền sử phản ứng phản vệ với opioid có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng tương tự khi sử dụng tramadol; tránh sử dụng ở những trường hợp này. Nếu xảy ra phản vệ hoặc các phản ứng quá mẫn khác, ngừng thuốc vĩnh viễn; không dùng lại thuốc.

Ức chế TKTW: Thuốc có thể gây ức chế TKTW, có thể làm suy giảm khả năng thể chất hoặc tinh thần; người dùng phải được cảnh báo về việc thực hiện các công việc đòi hỏi sự tinh táo về tinh thần (như: vận hành máy móc, lái xe).

Hạ đường huyết: Hạ đường huyết (bao gồm hạ đường huyết nặng) đã được báo cáo (hiếm gặp) đặc biệt là trong vòng 30 ngày đầu tiên kể từ khi bắt đầu dùng tramadol.

Hạ huyết áp: Có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng (bao gồm hạ huyết áp tư thế đứng và ngất); thận trọng khi sử dụng cho người giảm thể tích tuần hoàn, bệnh tim mạch (bao gồm nhồi máu cơ tim cấp tính) hoặc các thuốc có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp (kể cả phenothiazin hoặc thuốc gây mê nói chung). Theo dõi các triệu chứng hạ huyết áp sau khi bắt đầu dùng thuốc hoặc khi điều chỉnh liều. Tránh dùng cho người bị sốc tuần hoàn.

Suy hô hấp: Có thể xảy ra suy hô hấp nghiêm trọng, đe dọa tính mạng hoặc tử vong. Theo dõi chặt chẽ tình trạng ức chế hô hấp, đặc biệt trong thời gian bắt đầu dùng thuốc hoặc khi tăng liều. Tăng CO₂ tồn đọng do ức chế hô hấp bởi opioid có thể làm tăng thêm tác dụng an thần của opioid. Bệnh nhân và người chăm sóc nên được đào tạo cách nhận biết suy hô hấp và tầm quan trọng của việc hỗ trợ khẩn cấp trong trường hợp xác định hoặc nghi ngờ quá liều.

Co giật: Co giật có thể xảy ra ngay cả khi dùng mức liều trong khuyến cáo. Nguy cơ tăng lên ở những người đang dùng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin (SNRI), người biếng ăn, opioid khác, thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA) và các hợp chất ba vòng khác (như cyclobenzaprin, promethazin), thuốc an thần kinh, thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO), các loại thuốc khác có thể làm giảm ngưỡng co giật hoặc thuốc làm giảm chuyển hóa của tramadol (như chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4). Người có tiền sử động kinh hoặc có nguy cơ bị động kinh (chấn thương đầu, rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng TKTW, bệnh ác tính, hoặc trong thời gian cai rượu/ma túy) cũng có nguy cơ cao hơn.

Hội chứng serotonin: Có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời các thuốc serotonergic (như SSRI, SNRI, triptans, TCA), lithi, cô St. John, các thuốc làm giảm chuyển hóa của serotonin (như MAO) hoặc các tác nhân làm giảm chuyển hóa của tramadol (như các chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4). Theo dõi bệnh nhân để phát hiện hội chứng serotonin bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần (như kích động, ảo giác, hôn mê); tư chủ không ổn định (như nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định, tăng thân nhiệt); thay đổi thần kinh cơ (như tăng phản xạ, mất phối hợp động tác); và/hoặc các triệu chứng tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, tiêu chảy).

Thận trọng liên quan đến bệnh:

Bệnh tại ổ bụng: Có thể che khuất chẩn đoán hoặc diễn biến lâm sàng của những người có bệnh cấp tính tại ổ bụng.

Suy vỏ thượng thận: Thận trọng khi dùng cho người suy thượng thận, kể cả bệnh Addison. Sử dụng opioid lâu dài có thể gây suy sinh dục thứ phát, có thể dẫn đến rối loạn tâm thần và loãng xương.

Suy giảm chức năng đường mật: Thận trọng khi dùng cho người

có rối loạn chức năng đường mật hoặc viêm tụy cấp; opioid có thể gây co thắt cơ Oddi.

Ức chế/hôn mê TKTW: Tránh dùng cho người suy giảm ý thức hoặc hôn mê vì những người này dễ bị ảnh hưởng nội sọ do tích trữ CO₂.

Mê sảng: Sử dụng thận trọng cho người bị mê sảng.

Chấn thương đầu: Sử dụng hết sức thận trọng cho những người bị chấn thương đầu, tổn thương nội sọ hoặc tăng áp lực nội sọ (ICP); có thể xảy ra tăng quá mức tăng áp lực nội sọ.

Suy gan: Thận trọng khi sử dụng. Không nên sử dụng dạng bào chế kéo dài cho người suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C).

Tình trạng sức khỏe tâm thần: Sử dụng opioid thận trọng để điều trị các cơn đau mãn tính cho người có vấn đề về sức khỏe tâm thần (như trầm cảm, rối loạn lo âu, rối loạn căng thẳng sau chấn thương tâm lý) do tăng nguy cơ rối loạn sử dụng opioid và quá liều; nên theo dõi bệnh nhân thường xuyên hơn.

Béo phì: Thận trọng khi dùng cho người béo phì.

Tăng sản tuyến tiền liệt/hẹp đường tiết niệu: Thận trọng khi sử dụng cho người tăng sản tuyến tiền liệt và/hoặc hẹp đường tiết niệu.

Rối loạn tâm thần: Thận trọng khi dùng cho người loạn thần do nhiễm độc.

Suy thận: Thận trọng khi dùng; giảm liều dạng bào chế giải phóng ngay lập tức ở người suy thận nặng; nên tránh dùng dạng bào chế giải phóng kéo dài ở người suy thận nặng.

Bệnh hô hấp: Thận trọng khi sử dụng và theo dõi tình trạng ức chế hô hấp ở người bị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nghiêm trọng hoặc bệnh rối loạn nhịp tim và những người có dự trữ hô hấp giảm đáng kể, giảm oxy máu, tăng CO₂ hoặc đang bị suy giảm hô hấp, đặc biệt khi bắt đầu dùng thuốc và khi chỉnh liều; có thể xảy ra suy hô hấp nghiêm trọng ngay cả ở liều điều trị. Cân nhắc sử dụng thay thế bằng thuốc giảm đau không opioid ở những người này.

Rối loạn liên quan đến giấc ngủ: Sử dụng opioid làm tăng nguy cơ mắc các rối loạn liên quan đến giấc ngủ (như ngưng thở khi ngủ nguồn gốc trung ương (CSA), giảm oxy máu) phụ thuộc vào liều lượng. Thận trọng khi sử dụng cho các cơn đau mãn tính và chỉnh liều thận trọng ở những người có các yếu tố nguy cơ rối loạn nhịp thở khi ngủ (như suy tim, béo phì). Cân nhắc giảm liều ở những người có CSA. Tránh dùng opioid ở người rối loạn nhịp thở khi ngủ từ trung bình đến nặng.

Nguy cơ tự tử: Tránh sử dụng cho những người đang có ý định tự tử; thận trọng khi sử dụng cho những người đang dùng thuốc an thần và/hoặc thuốc chống trầm cảm, hoặc những người bị rối loạn cảm xúc bao gồm cả trầm cảm. Cân nhắc việc sử dụng thay thế bằng thuốc giảm đau không opioid ở những người này.

Rối loạn chức năng tuyến giáp: Thận trọng khi dùng cho người bị rối loạn chức năng tuyến giáp.

Thận trọng liên quan đến dùng đồng thời với các thuốc khác:

Benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế TKTW khác: Sử dụng đồng thời opioid với benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế TKTW khác, bao gồm cả rượu, có thể dẫn đến an thần sâu, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong. Chỉ dùng đồng thời tramadol và benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế TKTW khác cho bệnh nhân khi các biện pháp điều trị thay thế khác không đạt hiệu quả đầy đủ. Dùng chế độ liều tối thiểu đạt hiệu quả, trong thời gian tối thiểu cần thiết và theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần. Cân nhắc sử dụng naloxon để điều trị cấp cứu các trường hợp quá liều opioid ở người dùng đồng thời opioid với benzodiazepin hoặc các thuốc ức chế TKTW.

Tương tác CYP450: Ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời hoặc ngừng sử dụng chất cảm ứng CYP3A4, chất ức chế CYP3A4, hoặc

chất ức chế CYP2D6 với tramadol rất phức tạp. Sử dụng chất cảm ứng CYP3A4, chất ức chế CYP3A4, hoặc chất ức chế CYP2D6 với tramadol cần phải xem xét cẩn thận về tác dụng đối với thuốc ban đầu (tramadol) và chất chuyển hóa có hoạt tính M₁.

Thận trọng ở các đối tượng đặc biệt:

Người suy mòn hoặc suy nhược: Thận trọng khi dùng cho người suy mòn hoặc suy nhược; có nhiều khả năng gây ức chế hô hấp nghiêm trọng ngay cả ở liều lượng điều trị. Cân nhắc việc sử dụng thuốc giảm đau không opioid thay thế ở những người này.

“Người chuyển hóa cực nhanh” CYP2D6: Tránh sử dụng ở những người chuyển hóa cực nhanh vì có kiểu gen CYP2D6 đặc hiệu (sao chép gen *1/*1×N hoặc *1/*2×N); những người này có thể chuyển hóa nhiều tramadol thành chất chuyển hóa có hoạt tính và làm tăng tác dụng qua trung gian opioid. Kiểu hình này được thấy ở khoảng 1% đến 2% người Đông Á (Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc), 1% đến 10% người da trắng, 3% đến 4% người Mỹ gốc Phi và có thể > 10% ở một số nhóm chủng tộc/dân tộc nhất định (như người Châu Đại Dương, Bắc Phi, Trung Đông, Do Thái Ashkenazi, Puerto Rico).

Người cao tuổi: Thận trọng khi sử dụng opioid để giảm đau mạn tính ở người cao tuổi; theo dõi chặt chẽ do khả năng tăng nguy cơ, bao gồm một số nguy cơ như ngã/gãy xương, suy giảm nhận thức và táo bón. Độ thanh thải cũng có thể giảm ở người cao tuổi (có hoặc không bị suy thận) dẫn đến phạm vi điều trị hẹp và tăng nguy cơ suy hô hấp hoặc quá liều.

Cân nhắc sử dụng thay thế bằng thuốc giảm đau không opioid ở những người này.

Trẻ sơ sinh: Sử dụng opioid kéo dài trong thời kỳ mang thai có thể gây ra hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh, có thể đe dọa tính mạng nếu không được nhận biết và điều trị theo phác đồ. Nếu phụ nữ mang thai phải sử dụng opioid trong thời gian dài, tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ mắc hội chứng cai opioid ở trẻ sơ sinh và đảm bảo rằng có biện pháp điều trị thích hợp. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm khó chịu, tăng động thái quá và kiêu ngạo bất thường, khóc thét chói tai, run rẩy, nôn mửa, tiêu chảy và không tăng cân. Sự khởi phát, thời gian và mức độ nghiêm trọng của hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh phụ thuộc vào loại thuốc được sử dụng, thời gian sử dụng, liều lượng cho mẹ và tốc độ thải trừ thuốc của trẻ sơ sinh.

Trẻ em: Suy hô hấp đe dọa tính mạng và tử vong đã được báo cáo xảy ra ở trẻ em dùng tramadol. Một số trường hợp được báo cáo xảy ra sau khi cắt/ngao amidan; trong ít nhất 1 trường hợp, trẻ em có bằng chứng chuyển hóa rất nhanh của tramadol do đa hình CYP450 2D6. Tránh sử dụng tramadol cho trẻ em từ 12 - 18 tuổi có các yếu tố nguy cơ khác có thể làm tăng nhạy cảm với tác dụng ức chế hô hấp của tramadol. Các yếu tố nguy cơ bao gồm các tình trạng liên quan đến giảm thông khí, như sau phẫu thuật, ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, béo phì, bệnh phổi nặng, bệnh thần kinh cơ và sử dụng đồng thời các thuốc khác gây ức chế hô hấp. Tử vong cũng đã xảy ra ở trẻ bú mẹ sau khi tiếp xúc với nồng độ cao của morphin vì các bà mẹ là những người chuyển hóa cực nhanh codein.

Các thận trọng khác:

Ngừng/cai thuốc đột ngột: Việc ngừng thuốc đột ngột ở những người phụ thuộc vào opioid có liên quan đến các triệu chứng cai thuốc nghiêm trọng, đau không kiểm soát, cố gắng tìm các opioid khác (kể cả bất hợp pháp) và tự sát. Ngừng thuốc dần để giảm thiểu nguy cơ bị hội chứng cai thuốc, xem xét các yếu tố liên quan như liều opioid hiện tại, thời gian sử dụng, loại đau và các yếu tố thể chất và tâm lý. Theo dõi kiểm soát cơn đau, các triệu chứng ngừng thuốc, thay đổi tâm trạng, ý định tự tử, sử dụng các chất khác. Sử dụng đồng thời thuốc giảm đau chủ vận/đối kháng hỗn hợp (như

pentazocin, nalbuphin, butorphanol) hoặc thuốc giảm đau chủ vận một phần (như buprenorphin) cũng có thể làm xuất hiện các triệu chứng cai nghiện và/hoặc giảm hiệu quả giảm đau ở những người sau khi điều trị kéo dài với thuốc chủ vận μ opioid.

Lạm dụng/dùng nhầm/chuyển thuốc: Bệnh nhân sử dụng và những người sử dụng khác có nguy cơ nghiện, dùng nhầm và lạm dụng có khả năng dẫn đến quá liều và tử vong. Đánh giá rủi ro của từng bệnh nhân trước khi kê đơn; theo dõi tất cả bệnh nhân thường xuyên về xuất hiện các hành vi hoặc tình trạng này. Thận trọng khi sử dụng cho những người có tiền sử lạm dụng ma túy hoặc nghiện rượu cấp tính, có khả năng phụ thuộc vào thuốc. Các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến tăng nguy cơ bao gồm tiền sử cá nhân hoặc gia đình về rối loạn sử dụng chất kích thích hoặc bệnh tâm thần (như trầm cảm nặng). Cần nhắc kê đơn naloxon ở những người có các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ quá liều, như tiền sử quá liều hoặc rối loạn sử dụng chất gây nghiện, liều opioid cao hơn (trung bình ≥ 50 mg morphin uống/ngày) và sử dụng đồng thời với benzodiazepin.

Thời kỳ mang thai

Tramadol đi qua nhau thai. Dùng tramadol trong thời kỳ mang thai ở một số trường hợp đã gây cơn động kinh, hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh, thai lưu và trẻ chết khi sinh ra. Chỉ dùng tramadol trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ đối với thai. Không dùng tramadol trước và trong khi đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Tramadol chỉ tiết khoảng 0,1% vào sữa mẹ. Tuy nhiên, do trẻ em rất nhạy cảm với thuốc này nên không được cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tramadol có thể gây các tác dụng điển hình của thuốc có tính chất giống thuốc phiện như suy hô hấp và táo bón.

Thường gặp

TKTW: đau đầu, ngủ gà, mất ngủ, tình trạng kích động, lo lắng, lãnh đạm, rét run, lú lẫn, suy giảm phối hợp động tác, giải thể nhận cách, trầm cảm, khoan khoái, sốt, giảm cảm giác, ngủ lịm, đau, bồn chồn, khó chịu, mệt mỏi, chóng mặt.

Tim mạch: đo bưng, hạ huyết áp tư thế, đau ngực, tăng huyết áp, phù ngoại biên, giãn mạch.

Da: ngứa, viêm da, ban.

Hô hấp: viêm phế quản, sung huyết (mũi, xoang), ho, khó thở, viêm mũi họng, viêm họng, viêm mũi, sổ mũi, viêm xoang, hắt hơi, đau họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Tiêu hóa: táo bón, buồn nôn, nôn, khó tiêu, tiêu chảy, khô miệng, chán ăn, tăng ngon miệng, giảm cân, đầy hơi.

Nội tiết và chuyển hóa: tăng glucose huyết, triệu chứng mãn kinh.
Sinh dục - tiết niệu: đau chậu hông, rối loạn tuyến tiền liệt, bất thường về nước tiểu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, đi tiểu thường xuyên, bí tiểu tiện.

Thần kinh cơ và xương: yếu cơ, đau khớp, đau lưng, tăng creatin phosphokinase, đau cơ, tăng trương lực, dị cảm, run.

Mắt: nhìn mờ, co đồng tử.

Khác: toát mồ hôi, hội chứng giống cúm, hội chứng cai thuốc, rét run.

Ít gặp

Thần kinh: dễ bị kích thích, mất trí nhớ, loạn chức năng nhận thức, khó tập trung, mất định hướng, giấc mơ bất thường, ảo giác, nhức nửa đầu, an thần, cơn động kinh, rối loạn giấc ngủ, khuynh hướng tự sát.

Tim mạch: phù mạch, nhịp tim chậm, điện tâm đồ bất thường, phù, giảm huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, hạ huyết áp thể đứng, đánh trống ngực, thiếu máu cục bộ ngoại biên, nghẽn mạch phổi, ngất,

nhịp tim nhanh.

Da: hoại tử biểu bì, mày đay, mụn nước.

Hô hấp: co thắt phế quản, viêm phổi, phù phổi.

Tiêu hóa: viêm ruột thừa, khó nuốt, viêm dạ dày ruột, chảy máu dạ dày ruột, viêm miệng, rối loạn vị giác.

Sinh dục - tiết niệu: tăng nitơ urê huyết, tăng creatinin huyết thanh, khó tiểu tiện, tiểu tiện ra máu, giảm tinh dịch, rối loạn kinh nguyệt, protein niệu.

Thần kinh cơ và xương: bệnh gút, cứng đờ, co cứng cơ, co giật cơ.

Miễn dịch: phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ, quá mẫn.

Huyết học: thiếu máu, giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu.

Gan, mật: tăng/giảm ALT, AST, viêm túi mật, bệnh sỏi mật, viêm gan, tăng enzym gan, suy gan.

Tai, mắt: đục thủy tinh thể, rối loạn thị giác, nhiễm khuẩn tai, ù tai, điếc.

Khác: toát mồ hôi đêm, hội chứng serotonin, rối loạn lời nói, hội chứng Stevens-Johnson, đáng đi bất thường, viêm mô tế bào, viêm túi thừa, viêm tụy.

Hội chứng cai thuốc có thể gồm lo lắng, tiêu chảy, ảo giác, buồn nôn, đau, rụng lông, rét run, toát mồ hôi, run. Các triệu chứng cai thuốc ít gặp có thể gồm lo âu nghiêm trọng, cơn hoảng sợ, hoặc dị cảm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tramadol hydroclorid được dùng uống, tiêm tĩnh mạch. Thuốc cũng có thể dùng tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. **Dạng thuốc giải phóng kéo dài** phải nuốt nguyên cả viên. Sự giải phóng và hấp thu nhanh tramadol từ các viên thuốc giải phóng kéo dài bị vỡ hoặc nhai dẫn đến quá liều có thể gây tử vong.

Liều lượng

Uống:

Viên nén: Người ≥ 17 tuổi có đau mạn tính vừa và nặng không cần tác dụng giảm đau nhanh có thể lúc đầu dùng viên nén thường tramadol hydroclorid với chế độ điều chỉnh liều. Dùng liều ban đầu 25 mg mỗi ngày vào buổi sáng, tăng liều với mức tăng 25 mg (liều uống riêng rẽ), cách 3 ngày tăng một lần, tới liều mỗi lần 25 mg, ngày 4 lần. Sau đó, có thể tăng liều hàng ngày, nếu dung nạp được, với mức tăng 50 mg, cách 3 ngày tăng một lần, tới liều mỗi lần 50 mg \times 4 lần/ngày. Sau khi điều chỉnh liều, có thể dùng liều 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần. Liều uống mỗi ngày không vượt quá 400 mg.

Người ≥ 17 tuổi cần tác dụng giảm đau nhanh, và lợi ích của tác dụng giảm đau nhanh lớn hơn nguy cơ phải ngừng thuốc do ADR xảy ra khi dùng liều ban đầu cao, có thể dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần. Liều uống không vượt quá 400 mg mỗi ngày.

Viên nén hòa tan: Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi:

Đau cấp tính: Liều khởi đầu thường là 100 mg. Sau đó có thể dùng liều 50 hoặc 100 mg mỗi 4 - 6 giờ và thời gian điều trị phải phù hợp với nhu cầu lâm sàng.

Đau mạn tính: Khởi đầu 50 mg, sau đó điều chỉnh theo mức độ đau. Nếu cần phải điều trị tiếp nên đánh giá định kỳ bệnh nhân khi đã có các triệu chứng cai nghiện và phụ thuộc thuốc. Tối đa 400 mg/ngày.

Viên nang: Liều tối đa cho các trường hợp là 400 mg/ngày.

Đau cấp tính: Liều khởi đầu 50 - 100 mg, tùy theo mức độ đau. Sau đó có thể dùng liều 50 - 100 mg mỗi 4 - 6 giờ, thời gian điều trị phải phù hợp với nhu cầu lâm sàng.

Đau mạn tính: Liều khởi đầu 50 mg và sau đó điều chỉnh theo mức độ đau, có thể dùng 50 - 100 mg mỗi 4 - 6 giờ. Nếu cần phải điều trị tiếp nên đánh giá định kỳ bệnh nhân khi đã có các triệu chứng cai nghiện và phụ thuộc thuốc.

Viên nén giải phóng kéo dài: Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi:

Liều khởi đầu thông thường là 50 - 100 mg × 2 lần/ngày, uống buổi sáng và buổi tối. Nếu không đủ giảm đau, có thể dùng đến 150 mg hoặc 200 mg × 2 lần/ngày. Tối đa không quá 400 mg/ngày.

Viên nang giải phóng kéo dài: Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi và nặng > 25 kg: 100 - 200 mg × 2 lần/ngày, uống buổi sáng và buổi tối. Luôn luôn phải sử dụng liều giảm đau thấp nhất có hiệu quả. Tối đa không quá 400 mg/ngày. Khoảng thời gian giữa các lần dùng liều thuốc tối thiểu là 8 giờ.

Dung dịch uống: Khởi đầu với 25 mg/ngày và tăng lần đưa liều 25 mg mỗi 3 ngày một lần để đạt 100 mg/ngày (25 mg × 4 lần/ngày). Sau đó, tổng liều hàng ngày có thể được tăng lên 50 mg mỗi 3 ngày nếu dung nạp để đạt 200 mg/ngày (50 mg × 4 lần/ngày). Sau khi chinh liều, có thể dùng 50 - 100 mg, mỗi 4 đến 6 giờ để giảm đau khi cần thiết, không vượt quá 400 mg/ngày.

Dùng ngoài đường tiêu hóa:

Có thể dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút, hoặc truyền tĩnh mạch. Để điều trị đau sau phẫu thuật, liều ban đầu là 100 mg, tiếp sau đó là 50 mg, cách 10 - 20 phút một lần nếu cần tới một tổng liều tối đa (bao gồm cả liều ban đầu) là 250 mg trong giờ đầu tiên. Sau đó, dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, mỗi 4 - 6 giờ một lần, tới tổng liều tối đa mỗi ngày là 600 mg.

Người cao tuổi (> 75 tuổi): Dùng liều tramadol hydroclorid ban đầu ở mức thấp của liều thường dùng và tăng khoảng cách giữa các liều, liều mỗi ngày không vượt quá 300 mg.

Người suy thận và suy gan: Người suy thận ≥ 17 tuổi có thể dùng viên nén tramadol hydroclorid với liều mỗi lần 50 - 100 mg, mỗi 12 giờ một lần, không quá 200 mg mỗi ngày.

Người suy gan ≥ 17 tuổi có thể dùng viên nén, dung dịch uống tramadol hydroclorid với liều mỗi lần 50 mg, mỗi 12 giờ một lần. Không dùng viên nén giải phóng kéo dài cho người suy thận nặng hoặc suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Các thuốc chủ vận/đối kháng với morphin (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol do phong bế cạnh tranh các thụ thể, với nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc. Rượu làm tăng tác dụng an thần của tramadol. Benzodiazepin, barbiturat làm tăng nguy cơ suy giảm hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều. Carbamazepin làm giảm hoạt tính giảm đau của tramadol do làm giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Nguy cơ cơn động kinh tăng lên nếu dùng tramadol với các thuốc khác có khả năng làm giảm ngưỡng gây cơn động kinh. Tramadol ức chế sự tái hấp thu noradrenalin, serotonin, làm tăng giải phóng serotonin, thuốc có thể tương tác với các thuốc khác có tác dụng làm tăng dẫn truyền thần kinh monoaminergic gồm lithi, thuốc chống trầm cảm ba vòng, triptan, thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, do đó làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin. Không dùng tramadol cho người đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng 15 ngày sau khi ngừng thuốc này để tránh nguy cơ hội chứng serotonin.

Sự chuyển hóa của tramadol được trung gian bởi các isoenzym CYP2D6 và CYP3A4. Việc dùng các thuốc ức chế đặc hiệu các enzym này có thể làm tăng nồng độ tramadol và làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính, nguy cơ cơn động kinh hoặc hội chứng serotonin có thể tăng lên. Việc dùng ondansetron trước phẫu thuật làm giảm hiệu lực giảm đau của tramadol.

Tương kỵ

Thuốc tiêm tramadol hydroclorid tương kỵ với các thuốc tiêm diazepam, diclofenac natri, flunitrazepam, glyceryl trinitrat,

indomethacin, midazolam, piroxicam, phenylbutazon, acyclovir, clindamycin nếu trộn lẫn với nhau.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các biểu hiện quá liều tương tự như biểu hiện của các thuốc có tính chất giống thuốc phiện khác, với các hậu quả nghiêm trọng nhất là suy hô hấp, ngưng tim, ngưng thở, hôn mê, cơn động kinh, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ngưng tim và tử vong. Các biểu hiện khác gồm co đồng tử, nôn, da lạnh nhợt nhợt, trụy tim mạch, suy giảm nhận thức, hôn mê và co giật.

Xử trí: Khi điều trị quá liều tramadol, sự quan tâm đầu tiên là duy trì thông khí đầy đủ cùng với điều trị hỗ trợ chung (gồm cho thở oxygen và cho thuốc tăng huyết áp theo chỉ định ở lâm sàng). Mặc dù một thuốc đối kháng với chế phẩm có thuốc phiện như naloxon có thể đảo ngược được một số biểu hiện của quá liều tramadol (nhưng không phải tất cả), nguy cơ cơn động kinh cũng tăng lên với việc dùng naloxon.

Trong trường hợp quá liều bằng đường uống, chỉ nên dùng than hoạt hoặc rửa dạ dày trong vòng 2 giờ sau khi uống tramadol. Có thể hữu ích nếu dùng sau 2 giờ khi quá liều một lượng đặc biệt lớn hoặc các dạng giải phóng kéo dài.

Thẩm tách máu ít có hiệu quả đối với quá liều tramadol vì phương pháp này chỉ loại bỏ được 7% liều tramadol đã dùng trong thời gian thẩm tách 4 giờ.

Cập nhật lần cuối: 2021.

TRASTUZUMAB

Tên chung quốc tế: Trastuzumab.

Mã ATC: L01XC03.

Loại thuốc: Kháng thể đơn dòng chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột dùng để pha dịch truyền: Lọ đơn liều 150 mg và lọ đa liều 440 mg bột đông khô. Huan nguyên bằng nước cất pha tiêm, dung dịch sau khi hoàn nguyên chứa trastuzumab ở nồng độ 21 mg/ml, rồi tính liều (theo ml) và pha vào dịch truyền.

Dược lực học

Trastuzumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp, gắn đặc hiệu vào protein thụ thể 2 của yếu tố tăng trưởng biểu bì người (human epidermal growth factor receptor 2, viết tắt là HER2). Thụ thể HER2 hiện diện trên bề mặt của tất cả các tế bào, bao gồm cả tế bào cơ tim. Trastuzumab, khi gắn đặc hiệu vào HER2, tham gia vào tương tác thụ thể - thụ thể nên có vai trò điều hòa sự biệt hóa, sự tăng trưởng, sự tăng sinh. Tác dụng độc của trastuzumab xảy ra ở tế bào có HER biểu hiện quá mức mà ít ảnh hưởng đến tế bào bình thường.

Trastuzumab là một thuốc chống ung thư vú, ức chế sự tăng sinh các tế bào u có HER2 biểu hiện quá mức. HER2 là một tiền gen ung thư (pro-oncogene), còn gọi là thụ thể tyrosin kinase xuyên màng 185-kDa (185-kDa transmembrane tyrosine kinase receptor) hoặc HER2 có bản chất là protein, còn có ký hiệu là HER2/neu. HER2 biểu hiện quá mức sẽ góp vào quá trình tạo thành ung thư. Khi gen ung thư HER2 bị khuếch đại (cũng là khi protein của HER2 có biểu hiện quá mức) sẽ xảy ra ung thư vú sơ phát có hạch hoặc không có hạch.

Việc xác định biểu hiện của HER2 (bắt buộc phải làm trước khi điều trị bằng trastuzumab) được tiến hành ở các phòng xét nghiệm chuyên khoa bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (immunohistochemistry) đo trực tiếp biểu hiện của protein HER2/neu, phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescent in situ