

TRIHXYPHENIDYL HYDROCLORID**Tên chung quốc tế:** Trihexyphenidyl hydrochloride.**Mã ATC:** N04AA01.**Loại thuốc:** Thuốc kháng cholinergic, thuốc điều trị Parkinson.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 2 mg, 5 mg.

Dung dịch uống: 1 mg/1 ml, 2 mg/5 ml.

Dược lực học

Trihexyphenidyl là một amin bậc 3 tổng hợp có tác dụng kháng muscarinic. Tương tự các thuốc kháng muscarinic khác, trihexyphenidyl tạo ra tác dụng ức chế trên các cơ quan đáp ứng ở ngoại vi của hệ thần kinh phó giao cảm như tuyến nước bọt, mắt và cơ trơn. Thuốc làm giảm co thắt cơ trơn, giãn đồng tử, giảm tiết nước bọt và ức chế thần kinh phế vị của tim. Cơ chế chính xác của trihexyphenidyl trong hội chứng Parkinson chưa rõ, có thể do thuốc phong bế các xung ly tâm và ức chế trung tâm vận động ở não. So với levodopa, trihexyphenidyl kém hiệu quả và độc hơn. Hiện nay, thuốc ít được dùng đơn độc để điều trị bệnh Parkinson, chỉ dùng để phụ trợ cho levodopa.

Dược động học

Trihexyphenidyl hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Tác dụng bắt đầu sau 1 giờ, đạt đỉnh sau 2 - 3 giờ và kéo dài 6 - 12 giờ. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc khác (như co-careldopa hoặc co-beneldopa) trong điều trị bệnh Parkinson, tất cả các thể của hội chứng Parkinson (các thể do xơ cứng mạch, các thể sau viêm não hoặc không rõ nguyên nhân).

Làm giảm dấu hiệu và triệu chứng ngoại tháp do thuốc (như thioxanthen, phenothiazin, butyrophenon).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với trihexyphenidyl.

Nhược cơ, glôcôm góc đóng, tắc nghẽn dạ dày - ruột.

Thận trọng

Khi sử dụng thuốc kéo dài, tránh ngừng thuốc đột ngột.

Thuốc không chống chỉ định trên các bệnh nhân có tăng huyết áp, các rối loạn trên tim, gan hoặc thận, tuy nhiên cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi phải sử dụng. Thuốc có thể kích thích hoặc làm tăng nguy cơ rối loạn vận động muộn, không khuyến cáo sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có các bệnh lý này.

Khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có tắc nghẽn đường tiết niệu - sinh dục và trên các bệnh nhân cao tuổi có phì đại tuyến tiền liệt.

Khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi do các vấn đề về tâm thần như lú lẫn, hoang tưởng, ảo giác có thể xảy ra, mặc dù hiếm gặp.

Trên bệnh nhân có sốt hoặc nhạy cảm với tình trạng glôcôm góc đóng, bệnh nhân có rối loạn tâm thần.

Thuốc có thể bị lạm dụng nên thận trọng khi kê đơn cho bệnh nhân.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả và 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

Chưa rõ trihexyphenidyl có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Trẻ nhỏ rất nhạy cảm với tác dụng của các thuốc kháng muscarinic. Tránh dùng trihexyphenidyl cho phụ nữ con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR chủ yếu là do tác dụng kháng cholinergic.

Thường gặp (30 - 50%)

Mắt: nhìn mờ.

Tiêu hóa: buồn nôn, khô miệng, táo bón.

Tâm thần: cảm giác sợ hãi, căng thẳng, chóng mặt.

Chưa xác định được tần suất

Miễn dịch: Mẫn cảm.

Tâm - Thần kinh: lo âu, lú lẫn, ảo giác, kích động, hoang tưởng, mất ngủ đặc biệt ở người cao tuổi và bệnh nhân xơ cứng động mạch, hưng phấn, suy giảm trí nhớ ngắn hạn, làm nặng thêm tình trạng nhược cơ.

Mắt: tăng nhãn áp, giãn đồng tử.

Tim: nhịp tim nhanh.

Hô hấp: giảm tiết dịch phế quản.

Tiêu hóa: khó nuốt, nôn.

Da và mô dưới da: da bị đỏ và khô, phát ban.

Thận và tiết niệu: bí tiểu, khó đi tiểu.

Toàn thân: khát, sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ phản ứng tâm thần dưới dạng lú lẫn rất phổ biến ở người bệnh cao tuổi khi bắt đầu hoặc đã rõ ràng có sa sút trí tuệ. Do đó phải hết sức thận trọng điều trị nhóm người bệnh này. Cần ngừng thuốc nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu rối loạn tâm thần. Bệnh nhân xơ cứng động mạch có thể có các phản ứng lú lẫn, hưng phấn, rối loạn hành vi hoặc buồn nôn, nôn. Cần hiệu chỉnh liều và ngừng thuốc nếu cần. Các ADR như khô miệng, táo bón, nhìn mờ, buồn nôn hoặc lo âu mặc dù thường gặp nhưng có xu hướng giảm đi khi tiếp tục điều trị. Nên sử dụng liều ban đầu nhỏ hơn, sau đó tăng dần liều đến mức đạt hiệu quả để hạn chế nguy cơ xảy ra ADR.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Nên uống thuốc 3 lần một ngày vào các bữa ăn, liều thứ 4 nếu cần nên uống vào giờ đi ngủ. Thuốc có thể gây khô miệng, nên uống thuốc trước các bữa ăn trừ khi buồn nôn. Nếu phải uống thuốc sau bữa ăn, nên uống nước, ngâm kẹo bạc hà hoặc kẹo cao su. Cũng có thể giảm khô miệng bằng việc sử dụng nước bọt nhân tạo. Cần điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân.

Liều dùng**Người lớn***Bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson:*

Ngày đầu uống 1 mg/ngày, sau đó cách 3 - 5 ngày, tăng 2 mg/ngày, cho tới khi đạt 6 - 10 mg/ngày. Một số trường hợp có thể dùng tới 12 - 15 mg/ngày (người bệnh có hội chứng Parkinson sau viêm não). Liều 10 mg/ngày, nên chia làm 3 liều nhỏ uống vào các bữa ăn, với các liều lớn hơn 10 mg/ngày nên chia làm 4 liều.

Nếu dùng phối hợp với levodopa, liều của 2 thuốc phải điều chỉnh cho phù hợp với đáp ứng và dung nạp thuốc của từng người bệnh. Thông thường với liều 3 - 6 mg trihexyphenidyl/ngày là đủ tác dụng. Khi trihexyphenidyl được dùng thay thế toàn bộ hoặc 1 phần thuốc kháng muscarin khác, liều trihexyphenidyl cần tăng dần, đồng thời thuốc kia cần giảm dần.

Rối loạn ngoại tháp do thuốc:

Liều khởi đầu 1 mg/ngày đã có thể kiểm chế được một số phản ứng, song nếu biểu hiện ngoại tháp không kiểm soát được trong vòng vài giờ thì cần tăng liều 2 mg mỗi 3 - 5 ngày đến khi đạt yêu cầu. Liều duy trì 5 - 15 mg/ngày chia 3 - 4 liều. Cũng có thể điều chỉnh bằng cách giảm liều của thuốc đã gây ra các phản ứng này, sau đó điều chỉnh liều của cả 2 thuốc. Khi đã kiểm soát được các rối loạn này trong nhiều ngày, có thể ngừng dùng hoặc giảm liều trihexyphenidyl.

Người cao tuổi: Chỉ nên sử dụng liều thấp và tăng dần liều. Nhìn chung không khuyến cáo sử dụng thuốc cho người cao tuổi do độc tính của thuốc và tăng nguy cơ sa sút trí tuệ.

Bệnh nhân suy gan, suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều nhưng phải sử dụng thận trọng.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng.

Tương tác thuốc

Thận trọng khi phối hợp trihexyphenidyl với các phenothiazin, clozapin, các thuốc kháng histamin, disopyramid, nefopam và amantadin do có thể làm tăng nguy cơ kháng muscarinic.

Thận trọng khi phối hợp trihexyphenidyl với các thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc ức chế MAO do có thể gây khô miệng, nhìn mờ, bí tiểu, táo bón, glucosem góc đóng hoặc liệt ruột.

Trihexyphenidyl có thể đối kháng tác dụng của metoclopramid và domperidon trên chức năng đường tiêu hóa.

Trihexyphenidyl làm giảm hấp thu levodopa khi dùng cùng.

Trihexyphenidyl có thể đối kháng tác dụng của các thuốc tác dụng lên hệ phó giao cảm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đờ đùng mặt, khô da, giãn đồng tử, khô miệng và lưỡi, nhịp tim nhanh, thở nhanh, sốt cao, tăng huyết áp, buồn nôn, nôn. Phát ban có thể xuất hiện trên mặt hoặc thân trên. Các triệu chứng kích thích TKTW bao gồm bồn chồn, lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng và các phản ứng trên tâm thần, mất phối hợp, mê sảng và đôi khi co giật. Trong trường hợp quá liều nặng, ức chế TKTW có thể gây hôn mê, suy hô hấp, suy tuần hoàn và tử vong.

Xử trí: Biện pháp chủ yếu là điều trị hỗ trợ, duy trì thông khí, có thể dùng diazepam để kiểm soát tình trạng kích động và co giật nhưng cần nhắc nguy cơ ức chế TKTW. Cần điều trị tình trạng giảm oxy và acid huyết. Không khuyến cáo dùng các thuốc chống loạn nhịp nếu có loạn nhịp.

Cập nhật lần cuối: 2020.

TRIMETAZIDIN

Tên chung quốc tế: Trimetazidine.

Mã ATC: C01EB15.

Loại thuốc: Thuốc chống đau thắt ngực/Chống thiếu máu cơ tim cục bộ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 20 mg (trimetazidin dihydroclorid).

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài (MR): 35 mg (trimetazidin dihydroclorid).

Dược lực học

Trimetazidin ức chế quá trình beta oxy hóa các acid béo bằng cách ức chế các enzym 3-ketoacyl-CoA thiolase chuỗi dài ở tế bào thiếu máu cục bộ, năng lượng thu được trong quá trình oxy hóa glucose cần tiêu thụ oxy ít hơn so với quá trình beta oxy hóa. Việc thúc đẩy oxy hóa glucose sẽ giúp tối ưu các quá trình năng lượng tế bào, do đó duy trì được chuyển hóa năng lượng thích hợp trong thời gian thiếu máu.

Ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ, trimetazidin hoạt động như một chất chuyển hóa, giúp bảo tồn mức năng lượng phosphat cao nội bào trong tế bào cơ tim. Trimetazidin có tác dụng chống thiếu máu cơ tim cục bộ nhưng không ảnh hưởng đến huyết động.

Dược động học

Hấp thu: Trimetazidin khi uống được hấp thu rất nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng dưới 2 giờ sau khi uống. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương, sau khi dùng một liều duy nhất trimetazidin 20 mg, đạt khoảng 55 nanogam/ml. Trạng

thái cân bằng của thuốc trong máu đạt được vào khoảng từ 24 - 36 giờ sau khi dùng lặp lại và rất ổn định trong thời gian điều trị.

Phân bố: Với thể tích phân bố 4,8 lít/kg cho thấy mức độ khuếch tán tốt của thuốc đến các mô. Tỷ lệ gắn protein thấp, giá trị đo được *in vitro* là 16%.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của trimetazidin là 6 giờ. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa.

Dược động học của trimetazidin là tuyến tính sau khi dùng một liều duy nhất lên đến 100 mg. Liều lặp lại cho thấy dược động học tuyến tính theo thời gian.

Đối tượng đặc biệt

Người già: Phơi nhiễm với trimetazidin có thể tăng lên ở bệnh nhân cao tuổi do chức năng thận giảm theo tuổi. Một nghiên cứu dược động học được thực hiện ở những người 75 - 84 tuổi hoặc ≥ 85 tuổi cho thấy, phơi nhiễm với trimetazidin ở người suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 60 ml/phút) đã tăng lên lần lượt là 1,0 và 1,3 lần, so với những người trẻ hơn (30 - 65 tuổi) bị suy thận mức độ trung bình. Không có lo ngại về an toàn đã được quan sát thấy ở người cao tuổi so với dân số chung.

Suy thận: Phơi nhiễm với trimetazidin tăng trung bình 1,7 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình (Cl_{cr} 30 - 60 ml/phút) và 3,1 lần ở bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút) so với người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường.

Trẻ em: Dược động học của trimetazidin chưa được đánh giá ở trẻ em (< 18 tuổi).

Chỉ định

Dùng cho người lớn trong liệu pháp bổ sung/hỗ trợ vào biện pháp trị liệu hiện có để điều trị triệu chứng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định không được kiểm soát đầy đủ hoặc bệnh nhân không dung nạp với các biện pháp điều trị đau thắt ngực khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn đối với trimetazidin.

Bệnh nhân Parkinson, có triệu chứng Parkinson, run, hội chứng chân không nghỉ và các rối loạn vận động có liên quan khác.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút).

Thận trọng

Trimetazidin không phải là phương pháp điều trị dứt điểm các cơn đau thắt ngực, cũng không được chỉ định như một phương pháp điều trị ban đầu cho chứng đau thắt ngực không ổn định, hoặc nhồi máu cơ tim, không phải trong giai đoạn trước khi nhập viện cũng như trong những ngày đầu nhập viện.

Trong trường hợp xuất hiện cơn đau thắt ngực, cần đánh giá lại bệnh động mạch vành và thảo luận về việc điều chỉnh phương pháp điều trị (điều trị bằng thuốc và có thể tái thông mạch).

Trimetazidin có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm triệu chứng của bệnh Parkinson (run, vận động chậm và khó khăn, tăng trương lực cơ). Do đó bệnh nhân, nhất là bệnh nhân cao tuổi, cần được kiểm tra và theo dõi thường xuyên. Trong các trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân cần được đưa đến các bác sĩ chuyên khoa thần kinh để được kiểm tra thích hợp.

Khi gặp phải các rối loạn vận động như triệu chứng Parkinson, hội chứng chân bứt rứt, dáng đi không vững cần ngay lập tức ngừng sử dụng trimetazidin.

Các trường hợp này ít xảy ra và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Phần lớn bệnh nhân hồi phục sau khi ngừng thuốc khoảng 4 tháng. Nếu các triệu chứng Parkinson tiếp tục xảy ra quá 4 tháng sau khi dừng thuốc, cần tham vấn các bác sĩ chuyên khoa thần kinh. Có thể gặp biểu hiện ngã, dáng đi không vững hoặc tụt huyết áp, đặc biệt ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp. Trimetazidin có thể gây các triệu chứng như chóng mặt, lơ mơ, do