

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, glôcôm 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 do 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

vậy có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy. Do đó, không nên dùng cho những đối tượng này.

Cần thận trọng khi kê đơn trimetazidin cho đối tượng bệnh nhân có mức độ nhạy cảm cao như bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, bệnh nhân trên 75 tuổi.

Trimetazidin không được khuyến khích dùng cho phụ nữ mang thai hay cho con bú (xem phần Thời kỳ mang thai và Thời kỳ cho con bú).

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng trimetazidin ở phụ nữ mang thai. Những kết quả nghiên cứu trên động vật chưa khẳng định chắc chắn có hay không tác dụng gây quái thai của trimetazidin. Chưa có đủ bằng chứng lâm sàng để loại trừ nguy cơ gây dị tật thai nhi. Tốt nhất không dùng trimetazidin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có bằng chứng về sự có mặt của trimetazidin trong sữa mẹ, do đó lựa chọn tốt nhất là không nên cho con bú trong suốt thời gian điều trị bằng trimetazidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Thần kinh: chóng mặt, đau đầu

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

Toàn thân: suy nhược.

Ngoài da: mẩn ngứa, mảy đay.

Hiếm gặp

Các rối loạn trên hệ tim mạch: đánh trống ngực, ngoại tâm thu, hồi hộp, tim đập nhanh. Hạ huyết áp động mạch, tụt huyết áp tư thế có thể dẫn đến khó chịu, chóng mặt hoặc ngã, đặc biệt ở các bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp, đờ cứng mắt.

Chưa xác định được tần suất

Thần kinh: triệu chứng Parkinson (run, vận động chậm và khó khăn, tăng trương lực cơ), dáng đi không vững, hội chứng chân không nghỉ, các rối loạn vận động có liên quan khác, thường có thể hồi phục sau khi dừng thuốc; rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, lơ mơ).

Tiêu hóa: táo bón.

Ngoài da: ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phù mạch.

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu.

Gan mật: viêm gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Uống thuốc vào bữa ăn. Ngừng thuốc và theo dõi khi có các tác dụng phụ của thuốc, xử trí các triệu chứng và hỗ trợ huyết động khi có những dấu hiệu nặng.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Dạng viên nén bao phim 20 mg: Uống 1 viên/lần × 3 lần/ngày, uống cùng bữa ăn.

Dạng viên nén bao phim giải phóng kéo dài 35 mg, uống 1 viên/lần vào buổi sáng và buổi tối, uống cùng bữa ăn.

Nên đánh giá lại lợi ích của việc điều trị sau ba tháng và nên ngừng dùng trimetazidin nếu không có đáp ứng.

Người suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} từ 30 - 60 ml/phút):

Dạng viên nén bao phim 20 mg: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 20 mg/lần × 2 lần/ngày, sáng và tối, uống cùng bữa ăn.

Dạng viên nén bao phim giải phóng kéo dài 35 mg: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 35 mg dùng buổi sáng, uống cùng bữa ăn.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có thể có mức độ nhạy cảm trimetazidin cao hơn bình thường do sự suy giảm chức năng thận theo tuổi tác. Với người suy thận mức trung bình thì xem điều chỉnh liều ở trên. Cần thận trọng khi tính toán liều dùng đối với bệnh nhân cao tuổi (xem thêm phần Chống chỉ định và Thận trọng).

Trẻ em: Mức độ an toàn và hiệu quả của trimetazidin đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được đánh giá. Hiện không có dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Hiện nay chưa thấy có tương tác với thuốc nào được xác định. Trimetazidin không phải là một thuốc gây cảm ứng cũng như không phải là một thuốc gây ức chế enzym chuyển hóa thuốc ở gan và như vậy có nhiều khả năng trimetazidin không tương tác với nhiều thuốc chuyển hóa ở gan.

Dù sao vẫn cần thận trọng theo dõi khi phối hợp với một thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về các trường hợp quá liều với trimetazidin. Điều trị theo triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2021.

TRIMETHOPRIM

Tên chung quốc tế: Trimethoprim.

Mã ATC: J01EA01.

Loại thuốc: Kháng sinh dẫn chất diaminopyrimidin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg.

Hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml.

Dung dịch uống: 50 mg/5 ml (dùng dạng trimethoprim hydroclorid, hàm lượng tính theo trimethoprim).

Được lực học

Cơ chế tác dụng: Trimethoprim là một kháng sinh dẫn chất diaminopyrimidin, có tác dụng lên chuỗi phản ứng acid folic ở vi khuẩn: Ức chế quá trình khử acid dihydrofolic thành acid tetrahydrofolic do ức chế enzym dihydrofolat-reductase (DHFR). Ngoài ức chế sự tạo thành acid tetrahydrofolic là dạng chuyển hóa có hoạt tính của acid folic, trimethoprim cũng ức chế tổng hợp acid amino, purin, thymidin và DNA là các thành phần thiết yếu của vi khuẩn. Trimethoprim có tác dụng kìm khuẩn trong trường hợp thiếu thymidin hay thiamin ngoại sinh, sự phát triển của vi khuẩn bị ức chế, khi đó trimethoprim được xem là chất kìm khuẩn. Trường hợp khác, khi có mặt methionin, glycin và purin hay nucleotid purin, trimethoprim lại có hoạt tính diệt khuẩn. Trimethoprim ức chế enzym DHFR của ký sinh trùng sốt rét mạnh hơn 2 000 lần enzym này ở người và ức chế DHFR của vi khuẩn mạnh hơn 60 000 lần enzym này trên người.

Phổ tác dụng: Trimethoprim có hoạt tính trên nhiều loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương hiếu khí.

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: Trimethoprim có hoạt tính *in vitro* đối với các chủng *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus coagulase* âm tính (gồm cả *S. saprophyticus*), *Streptococcus pneumoniae*, liên cầu beta tan huyết nhóm A (*Streptococcus pyogenes*). Một số chủng Enterococcus như *E. faecalis* đã kháng trimethoprim.

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: Trimethoprim có hoạt tính *in vitro* đối với hầu hết vi khuẩn trong họ Enterobacteriaceae, bao gồm *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* và *Shigella*. Các vi khuẩn kém nhạy cảm hơn với trimethoprim là *Providencia*, *Serratia* và các chủng *Proteus* khác *P. mirabilis*. Trimethoprim có hoạt tính *in vitro* đối với hầu hết các chủng *Haemophilus influenzae*, gồm cả những chủng kháng ampicilin.

Trimethoprim không có tác dụng đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Nocardia*, *Pseudomonas*