

sinh và trẻ nhỏ, liều duy trì nên đưa thưa hơn.

Trẻ sinh non: Chưa đủ dữ liệu về liều dùng vecuronium trên trẻ sinh non.

**Người cao tuổi:** Sử dụng liều tương tự liều ở người lớn. Tuy nhiên thời gian tác dụng thường kéo dài hơn do những thay đổi về dược động học của thuốc ở người cao tuổi.

**Bệnh nhân nhược cơ nặng:** Liều thấp có thể có tác dụng mạnh, khuyến cáo giảm liều và theo dõi chặt chẽ đáp ứng.

**Bệnh nhân béo phì:** Cho liều trên cơ sở thể trọng lý tưởng.

**Bệnh nhân suy thận:** Nếu người bệnh bị thiếu năng thận không thể chuẩn bị cho phẫu thuật không chọn lọc, cần xem xét đến việc dùng liều khởi đầu thấp hơn.

**Tương tác thuốc**

*Các thuốc làm tăng tác dụng của vecuronium:*

Các thuốc gây mê nhóm halothan làm tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ của vecuronium.

Suxamethonium: Phối hợp làm tăng tác dụng của vecuronium.

Các corticosteroid: Sử dụng kéo dài corticoid phối hợp với vecuronium gây giãn cơ kéo dài hoặc các bệnh lý trên cơ.

Các kháng sinh như aminoglycosid, lincosamid, các kháng sinh nhóm polypeptid, kháng sinh acylamino - penicilin, các thuốc lợi tiểu, quinidin, muối magesi, các thuốc chẹn kênh calci, muối lithi, các thuốc gây tê tại chỗ (lidocain, bupivacain), phenytoin, thuốc chẹn beta: Tình trạng giãn cơ lại đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng các thuốc trên sau phẫu thuật.

*Các thuốc làm giảm tác dụng của vecuronium:* Phenytoin, carbamazepin, calci clorid, kali clorid.

*Các thuốc làm thay đổi tác dụng giãn cơ của vecuronium:* Phối hợp các thuốc ức chế thần kinh cơ không khử cực khác với vecuronium có thể làm giảm hoặc tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ, phụ thuộc vào thứ tự đưa thuốc và tác nhân sử dụng.

*Ảnh hưởng của vecuronium lên thuốc khác:* Phối hợp vecuronium với lidocain làm tăng thời gian khởi phát tác dụng của lidocain.

**Tương kỵ**

Không được trộn chung các dung dịch kiềm như thuốc tiêm barbiturat trong cùng bơm tiêm hoặc tiêm đồng thời qua cùng kim tiêm tĩnh mạch với vecuronium.

**Tương hợp**

Vecuronium bromid tương hợp với: Dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, nước cất pha tiêm, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, Ringer lactat.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Dùng quá liều vecuronium bromid gây ra những triệu chứng do thời gian phong bế thần kinh - cơ kéo dài, ngoài ra có thể xuất hiện yếu cơ, suy hô hấp, ngừng thở trong quá trình phẫu thuật và gây mê.

**Xử trí:** Khi dùng thuốc quá liều, cần xử trí bằng điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng, tiếp tục hỗ trợ hô hấp và an thần cho bệnh nhân. Hồi phục tác dụng ức chế thần kinh cơ bằng một trong hai phương pháp sau: (1) Sử dụng sugammadex cho các trường hợp ức chế mạnh và sâu. Liều sugammadex phụ thuộc vào mức độ ức chế thần kinh cơ và chỉ nên dùng ở người lớn. (2) Dùng các thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium để hồi phục tác dụng phong bế thần kinh - cơ do vecuronium bromid gây ra. Nếu các thuốc ức chế cholinesterase không hiệu quả, thông khí nhân tạo nên tiếp tục đến tận khi bệnh nhân có thể tự thở. Việc lặp lại liều các thuốc ức chế cholinesterase có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

**VENLAFAXIN**

**Tên chung quốc tế:** Venlafaxine.

**Mã ATC:** N06AX16.

**Loại thuốc:** Chống trầm cảm.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 25 mg, 37,5 mg; 50 mg; 75 mg, 100 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 37,5 mg; 75 mg, 150 mg, 225 mg.

**Dược lực học**

Venlafaxin là một thuốc chống trầm cảm, dẫn xuất phenylethylamin. Venlafaxin và chất chuyển hóa có hoạt tính là O-desmethylvenlafaxin có tác dụng ức chế tái thu hồi serotonin và noradrenalin, dẫn đến tăng nồng độ serotonin, noradrenalin ở khe sinap và tăng đáp ứng hậu sinap, cải thiện triệu chứng của bệnh trầm cảm. Thuốc không có ái lực đặc hiệu trên thụ thể histamin, muscarin và  $\alpha_1$ -adrenergic *in vitro*, do vậy ít ADR thường gặp với các thuốc chống trầm cảm khác như tác dụng gây ngủ, kháng cholinergic và tác dụng trên tim mạch.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Venlafaxin hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, thức ăn làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sau khi uống, thuốc bị chuyển hóa bước một nhiều, sinh khả dụng đường uống vào khoảng 40 - 45%. Nồng độ đỉnh của venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin trong huyết tương đạt được sau khi uống theo thứ tự là 2 giờ và 4 giờ.

**Phân bố:** Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin liên kết với protein huyết tương thấp (theo thứ tự là 27% và 30%). Thuốc có thể tích phân bố  $4,4 \pm 1,6$  lít/kg. Thuốc qua nhau thai và vào được sữa mẹ.

**Chuyển hóa:** Thuốc bị chuyển hóa bước một ở gan qua trung gian CYP2D6 và CYP3A4 chủ yếu tạo thành O-desmethylvenlafaxin (ODV) còn hoạt tính.

**Thải trừ:** Venlafaxin và chất chuyển hóa ODV thải trừ chủ yếu qua thận, 87% liều dùng của thuốc thải trừ trong vòng 48 giờ. Trong đó, 5% thải trừ dưới dạng không đổi, 29% thải trừ dưới dạng ODV, 26% dưới dạng ODV liên hợp, 27% thông qua các chất chuyển hóa không có hoạt tính khác. Nửa đời thải trừ của thuốc và ODV tương ứng là 5 giờ và 11 giờ. Ở người xơ gan, thanh thải của venlafaxin ở gan giảm khoảng 50% và của ODV giảm khoảng 30%. Ở người xơ gan, nửa đời thải trừ tăng khoảng 30% đối với venlafaxin và khoảng 60% đối với ODV. Ở người suy thận, nửa đời thải trừ tăng khoảng 50% đối với venlafaxin, khoảng 40% đối với ODV. Ở bệnh nhân thẩm phân, nửa đời thải trừ venlafaxin tăng gấp 1,5 lần so với người bệnh có chức năng thận bình thường.

**Chỉ định**

Rối loạn trầm cảm.

Rối loạn lo âu lan tỏa.

Rối loạn hoảng sợ.

Rối loạn lo âu xã hội.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Phối hợp đồng thời với các thuốc IMAO.

Bệnh nhân có nguy cơ cao loạn nhịp tim, tăng huyết áp không kiểm soát.

**Thận trọng**

Người bệnh trầm cảm có nguy cơ tự sát cao nên cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị, nhất là trong giai đoạn đầu cho tới khi bệnh thuyên giảm.

Còn thiếu các dữ liệu an toàn về ảnh hưởng của thuốc đến sự phát triển, trưởng thành, nhận thức của trẻ. Tự sát (ý tưởng và hành

vi tự sát), trạng thái kích thích, cáu gắt, giận dữ, hành vi gây hấn thường được ghi nhận khi điều trị cho trẻ với các thuốc chống trầm cảm. Không nên sử dụng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có tăng nhãn áp hoặc nguy cơ tăng nhãn áp góc đóng do venlafaxin gây giãn đồng tử.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân tăng huyết áp hoặc có các yếu tố nguy cơ gây tăng huyết áp. Cần kiểm soát tình trạng tăng huyết áp trước đó trước khi bắt đầu điều trị với venlafaxin.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân có các yếu tố tiềm ẩn gây tăng nhịp tim do thuốc gây tăng nhịp tim, đặc biệt khi sử dụng liều cao.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử co giật, do thuốc có thể làm tăng nguy cơ co giật. Ngừng điều trị nếu bệnh nhân có dấu hiệu co giật.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân dùng các thuốc lợi tiểu, bệnh nhân có giảm thể tích dịch. Đã ghi nhận các trường hợp hạ natri huyết/hoặc hội chứng bài tiết hormone chống bài niệu bất thường (SIADH) khi sử dụng venlafaxin.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ xuất huyết bao gồm các bệnh nhân đang điều trị với các thuốc chống đông và thuốc chống kết tập tiểu cầu. Do các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin gây giảm chức năng tiểu cầu. Các nguy cơ xuất huyết màng nhầy, bao gồm xuất huyết tiêu hóa có thể tăng ở bệnh nhân sử dụng venlafaxin.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử hoặc tiền sử gia đình bị rối loạn lưỡng cực. Tình trạng hưng cảm có thể xảy ra trên một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có rối loạn khí sắc khi sử dụng venlafaxin.

Cần kiểm soát nồng độ cholesterol trong suốt thời gian điều trị kéo dài, do thuốc có nguy cơ gây tăng cholesterol huyết.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường do thuốc làm thay đổi nồng độ glucose huyết. Cần hiệu chỉnh liều insulin và/hoặc các thuốc chống đái tháo đường đường uống.

Thận trọng sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử kích động hoặc gây hấn. Tình trạng kích động, gây hấn xảy ra trên một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị, đôi liều và ngừng điều trị.

Thận trọng khi tăng liều cho các bệnh nhân có chứng đứng ngồi không yên trong vài tuần đầu điều trị do thuốc có thể làm tăng nguy cơ này.

Khi đang điều trị bằng venlafaxin mà ngừng thuốc hoặc giảm liều đột ngột có thể gây các triệu chứng mệt mỏi, ngủ gà, nhức đầu, buồn nôn, chán ăn, khô miệng, tiêu chảy, kích động, lo âu, căng thẳng, lú lẫn, hưng cảm nhẹ, cảm giác bất thường, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Do đó, venlafaxin được khuyến cáo trước khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần ít nhất trong một tuần sau đợt điều trị kéo dài trên một tuần.

#### Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu nghiên cứu về việc sử dụng venlafaxin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc tính trên sinh sản. Tuy nhiên chưa rõ nguy cơ cho người. Không khuyến cáo dùng venlafaxin cho người mang thai, trừ khi lợi ích đối với mẹ vượt nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Các trẻ sơ sinh phải được theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng venlafaxin cho mẹ ở giai đoạn cuối thai kỳ. Thuốc có thể gây kích thích, run, giảm trương lực, quấy khóc, khó bú, khó ngủ, tăng áp lực phổi cho trẻ. Trong đa số trường hợp, các triệu chứng xuất hiện ngay hoặc trong vòng 24 giờ sau khi sinh.

#### Thời kỳ cho con bú

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin bài tiết vào sữa mẹ nên có thể gây ADR trên trẻ bú mẹ. Không dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Rất thường gặp

Thần kinh: khô miệng (10%), đau đầu (30,3%).

Tiêu hóa: buồn nôn (20%).

Da: toát mồ hôi (12,2%).

##### Thường gặp

Chuyển hóa: tăng cholesterol huyết, giảm cân.

Thần kinh: ác mộng, giảm ham muốn tình dục, chóng mặt, tăng trương lực cơ, mất ngủ, lo âu hồi hộp, buồn ngủ, dị cảm, run, lú lẫn, rối loạn cảm xúc.

Mắt: rối loạn tầm nhìn, giãn đồng tử, rối loạn điều tiết mắt.

Tim mạch: tăng huyết áp, giãn mạch, nhịp tim nhanh.

Hô hấp: ngáp.

Tiêu hóa: chán ăn, táo bón, nôn.

Sinh dục, tiết niệu: giảm khoái cảm tình dục, liệt dương, tiểu khó, rối loạn kinh nguyệt (rong kinh, rong huyết), đái dầm.

Toàn thân: mệt mỏi, ớn lạnh.

##### Ít gặp

Máu: bầm tím, xuất huyết tiêu hóa.

Chuyển hóa: tăng cân.

Thần kinh: lãnh đạm, hoang tưởng, rung\*giật cơ, kích động, giảm phối hợp các động tác.

Cảm giác: thay đổi vị giác, ù tai.

Tim mạch: tụt huyết áp thể đứng, ngất, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: tiêu chảy, nghiến răng khi ngủ.

Da: phát ban, rụng tóc.

Tiết niệu, sinh dục: khoái cảm bất thường (nữ), bí tiểu.

Toàn thân: phù mạch, nhạy cảm với ánh sáng.

##### Hiếm gặp

Thần kinh: loạn vận động (đứng ngồi không yên), co giật, trạng thái hưng cảm.

Tiết niệu, sinh dục: són tiểu.

##### Chưa xác định được tần suất

Máu: xuất huyết màng nhầy, thời gian chảy máu kéo dài, giảm tiểu cầu, rối loạn huyết học (mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu).

Chuyển hóa/dinh dưỡng: chức năng gan bất thường, hạ natri huyết, viêm gan, hội chứng bài tiết hormone chống bài niệu bất thường (SIADH), tăng tiết prolactin.

Thần kinh: hội chứng thần kinh ác tính (NMS), hội chứng serotonin, chứng mê sảng, hội chứng ngoại tháp, rối loạn vận động chậm, ý tưởng và hành vi tự sát, chóng mặt, gây hấn.

Mắt: tăng nhãn áp góc đóng.

Tim mạch: tụt huyết áp, kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất, nhịp nhanh thất (bao gồm xoắn đỉnh).

Hô hấp: bệnh phổi tăng bạch cầu ưa acid.

Tiêu hóa: viêm tụy.

Da: hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì do nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, ngứa, mày đay.

Cơ - xương - khớp: tiêu cơ vân.

Tiết niệu, sinh dục: bệnh tiết niệu - sinh dục.

Toàn thân: sốc phản vệ.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các ADR là do liên quan đến serotonin như buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ hoặc buồn ngủ. Do thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa vì vậy để giảm ADR do không dung

nap thuốc như buồn nôn nên uống thuốc cùng với thức ăn. Venlafaxin thường gây tăng huyết áp ở một số người bệnh khi dùng liều vượt quá 200 mg/ngày, cần phải điều trị tăng huyết áp trước khi bắt đầu điều trị với venlafaxin, kiểm tra huyết áp thường xuyên trong suốt quá trình điều trị. Nếu có tăng huyết áp trong quá trình điều trị cần giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Giảm natri huyết thường xảy ra ở người cao tuổi và có thể do có hội chứng bài tiết hormon chống bài niệu bất thường khi dùng các thuốc chống trầm cảm. Tuy nhiên, hội chứng này hay gặp ở loại thuốc ức chế tái thu hồi setorinin, trong đó có venlafaxin. Nếu thấy người bệnh nhất là người cao tuổi bị buồn ngủ, lú lẫn hoặc co giật khi dùng thuốc, phải nghĩ tới nguyên nhân giảm natri huyết do thuốc. Cần vệ sinh răng miệng sạch. Tình trạng khô miệng được ghi nhận trên 10% bệnh nhân điều trị với venlafaxin.

Cần giảm liều từ từ trước khi ngừng thuốc để tránh hiện tượng cai thuốc. Nguy cơ xuất hiện triệu chứng cai thuốc phụ thuộc vào thời gian điều trị, liều lượng cũng như tỷ lệ giảm liều. Các triệu chứng thường gặp: cảm giác chóng mặt, rối loạn cảm giác, rối loạn giấc ngủ, kích thích, lo âu, buồn nôn và nôn, run, đau đầu. Các triệu chứng này thường nhẹ và hết trong 2 tuần, rất hiếm kéo dài trên 2 - 3 tháng.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Viên nang giải phóng kéo dài nên uống vào bữa ăn, cùng một thời điểm trong ngày, không được nhai hoặc làm vỡ viên. Bệnh nhân điều trị với viên thông thường có thể chuyển sang venlafaxin giải phóng kéo dài với mức liều hàng ngày tương đương. Ví dụ, venlafaxin viên nén thông thường liều 37,5 mg, ngày 2 lần có thể chuyển sang viên giải phóng kéo dài hàm lượng 75 mg, ngày một lần.

**Liều dùng**

*Điều trị trầm cảm ở người lớn:*

Dạng viên thông thường: Liều khởi đầu: Uống 75 mg/ngày, chia 2 - 3 lần vào bữa ăn. Bệnh nhân không đáp ứng với liều khởi đầu 75 mg/ngày có thể cần tăng dần liều đến liều tối đa 375 mg/ngày. Việc tăng liều nên thực hiện với khoảng cách 2 tuần hoặc hơn. Nếu các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng, khoảng tăng liều có thể gần hơn nhưng không ít hơn 4 ngày. Các thuốc chống trầm cảm nên tiếp tục điều trị ít nhất 6 tháng sau khi bệnh thuyên giảm.

Dạng viên giải phóng kéo dài: Liều khởi đầu 75 mg, ngày 1 lần vào bữa sáng hoặc tối (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/lần/ngày trong 4 - 7 ngày đầu, sau đó tăng đến 75 mg/ngày tùy theo đáp ứng của bệnh nhân). Liều dùng có thể tăng dần lên mỗi lần 75 mg/ngày, sau từng khoảng thời gian ít nhất 4 ngày đến khi đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa khuyến cáo là 225 mg/ngày. Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi: Các nghiên cứu có kiểm soát cho thấy thuốc không hiệu quả trong điều trị trầm cảm ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Do vậy không nên dùng thuốc để điều trị trầm cảm cho đối tượng này.

*Rối loạn lo âu lan tỏa:*

Dạng viên giải phóng kéo dài: Người lớn, liều khởi đầu 75 mg/ngày, ngày một lần (một số bệnh nhân có thể phải khởi đầu với liều thấp hơn 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó mới tăng đến 75 mg/ngày). Tăng dần liều cách 4 ngày một lần tới tối đa là 225 mg/ngày. Ngừng thuốc nếu không có đáp ứng sau 8 tuần điều trị.

*Rối loạn hoảng sợ:*

Dùng dạng viên giải phóng kéo dài: Người lớn, liều khởi đầu 37,5 mg/ngày, ngày một lần, trong 7 ngày, sau đó tăng lên 75 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng thêm 75 mg/ngày, cách 7 ngày một lần tới khi đạt yêu cầu điều trị, liều tối đa là 225 mg/ngày.

*Rối loạn lo âu xã hội:*

Người lớn, viên giải phóng kéo dài hoặc viên nén thông thường

75 mg/lần, ngày 1 lần. Bệnh nhân không đáp ứng với liều khởi đầu 75 mg/ngày có thể cần tăng liều đến liều tối đa 225 mg/ngày. Việc tăng liều nên thực hiện với khoảng cách 2 tuần hoặc hơn.

*Bệnh nhân cao tuổi:* Không cần hiệu chỉnh liều. Tuy nhiên, cần thận trọng khi điều trị cho người cao tuổi (do nguy cơ suy thận, thay đổi mức độ nhạy cảm và ái lực của các chất trung gian hóa học). Nên dùng liều thấp nhất mà vẫn có hiệu quả. Kiểm soát chặt chẽ bệnh nhân nếu cần phải tăng liều.

*Bệnh nhân suy gan:* Cần giảm 50% mức liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Với bệnh nhân suy gan nặng, cần sử dụng thận trọng, nên giảm ít nhất 50% mức liều. Cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi điều trị cho bệnh nhân suy gan nặng.

*Bệnh nhân suy thận:* Mặc dù không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có mức lọc cầu thận 30 - 70 ml/phút, tuy nhiên cần thận trọng khi sử dụng. Với các bệnh nhân cần thẩm phân máu và bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút), cần giảm liều 50%.

*Ngừng thuốc:* Tránh ngừng thuốc đột ngột. Cần giảm liều từ từ ít nhất 1 - 2 tuần để giảm nguy cơ phản ứng cai thuốc. Nếu các triệu chứng không dung nạp xảy ra sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, cần tiếp tục điều trị lại với mức liều đã được kê đơn. Sau đó, có thể tiếp tục giảm liều nhưng với mức độ từ từ hơn.

**Tương tác thuốc**

*Các thuốc tránh phối hợp:*

Các thuốc IMAO: Do nguy cơ hội chứng serotonin với các triệu chứng như kích động, run, tăng thân nhiệt. Tránh bắt đầu điều trị với venlafaxin trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị với các thuốc IMAO. Ngừng điều trị với venlafaxin ít nhất 7 ngày trước khi bắt đầu điều trị với các thuốc IMAO.

Các tiền chất của serotonin (các thuốc bổ sung tryptophan): Phối hợp làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin, nên tránh phối hợp.

Tránh phối hợp venlafaxin với các thuốc sau: Conivaptan, dapoxetine, acid fusidic, idelalisib, linezolid, urokinase, xanh methylen, iobenguan I 123.

*Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp*

Các thuốc gây ảnh hưởng đến hệ dẫn truyền serotonergic (bao gồm triptan, SSRI, SNRI, lithi, sibutramin, tramadol, cò St. John (*Hypericum perforatum*), các thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin: Cần thận trọng khi phối hợp do hội chứng serotonin có thể xảy ra.

Các thuốc ức chế CYP3A4 (như atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin) làm tăng nồng độ venlafaxin và O-desmethylvenlafaxin, làm giảm chuyển hóa, tăng nồng độ venlafaxin trong máu, tăng tác dụng tăng độc tính của thuốc. Do vậy, thận trọng khi phối hợp.

Diazepam, imipramin, haloperidol, risperidon, rượu, metoprolol, indinavir: Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tương tác, tuy nhiên do venlafaxin có thể thay đổi dược động học của các thuốc trên, cần thận trọng khi phối hợp.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Các triệu chứng thường gặp khi quá liều gồm nhịp tim nhanh, thay đổi nhận thức từ lơ đãng đến hôn mê, giãn đồng tử, co giật, nôn, thay đổi điện tâm đồ (kéo dài khoảng QT, kéo dài khoảng QRS, rối loạn dẫn truyền), nhịp nhanh thất, loạn nhịp chậm, tụt huyết áp, chóng mặt, tử vong.

*Xử trí:* Do chưa có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng là chủ yếu; theo dõi nhịp tim và dấu hiệu sinh tồn. Không nên gây nôn cho bệnh nhân. Rửa dạ dày ruột, uống than hoạt nên được chỉ định ngay khi phát hiện. Do thể tích phân bố của

venlafaxin lớn, lợi tiểu cường bức, thâm phân phức mạc, lọc máu liên tục và lọc máu trao đổi ít có ý nghĩa trong giải độc thuốc.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## VERAPAMIL

**Tên chung quốc tế:** Verapamil.

**Mã ATC:** C08DA01.

**Loại thuốc:** Thuốc chẹn kênh calci dẫn xuất dihydropyridin chọn lọc trên tim và mạch

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên bao 40 mg, 80 mg, 120 mg.

Viên giải phóng kéo dài: 120 mg, 180 mg, 240 mg.

Thuốc tiêm: Ống 5 mg/2 ml; 10 mg/4 ml và lọ 5 mg/2 ml; 20 mg/4 ml.

Mỗi ml dung dịch chứa 2,5 mg verapamil hydroclorid và 8,5 mg natri clorid hòa tan trong nước cất pha tiêm, pH 4,1 - 6,0.

**Dược lực học**

Verapamil là một thuốc chẹn kênh calci, thuộc dẫn xuất phenylalkylamin và là thuốc chống loạn nhịp nhóm IV. Thuốc làm giảm dẫn truyền qua nút nhĩ thất, do đó làm chậm tốc độ đáp ứng nhịp thất nhanh ở bệnh nhân rung nhĩ và cuồng động nhĩ. Tác dụng chống đau thắt ngực chủ yếu là do giãn mạch vành và mạch ngoại vi, mặc dù thuốc cũng ức chế sự co thắt động mạch vành. Sự giảm sức kháng động mạch ngoại vi làm giảm tiêu thụ oxy ở tế bào cơ tim và giảm huyết áp.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Hơn 90% liều uống được hấp thu vào tuần hoàn. Nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng từ 1 - 2 giờ với viên thông thường và 4 - 9 giờ, thậm chí tới 11 giờ khi dùng dạng bào chế giải phóng kéo dài. Nồng độ thuốc trong máu đã được ghi nhận có thể dao động nhiều giữa các cá thể. Sinh khả dụng đường uống khoảng 20 - 35% do chuyển hóa bước 1 qua gan nhiều. Khi dùng liều lặp lại verapamil dạng bào chế giải phóng kéo dài, sinh khả dụng có thể cao hơn hai lần.

Thức ăn ảnh hưởng không đáng kể tới hấp thu của viên nén thông thường. Với chế phẩm giải phóng kéo dài, ảnh hưởng của thức ăn tới tốc độ và mức độ hấp thu tùy thuộc vào từng dạng bào chế. Khi uống xa bữa ăn, sinh khả dụng tương tự giữa viên thông thường và viên giải phóng kéo dài.

**Phân bố:** Thể tích phân bố trên người tình nguyện khỏe mạnh khoảng 1,8 - 6,8 lít/kg. Khoảng 90% thuốc liên kết với protein huyết tương (chủ yếu alpha-1 glycoprotein). Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Verapamil chuyển hóa chủ yếu tại gan, tạo ít nhất 12 chất chuyển hóa, trong đó norverapamil vẫn còn hoạt tính (bằng khoảng 20% hoạt tính của verapamil). Độ thanh thải toàn phần của verapamil cao gần xấp xỉ lưu lượng máu gan, khoảng 1 lít/giờ/kg (từ 0,7 - 1,3 lít/giờ/kg). Verapamil có động học thải trừ 2 hoặc 3 pha, với nửa đời thải trừ cuối là 2 - 8 giờ sau khi uống liều đơn. Nửa đời thải trừ cuối tăng lên là 4,5 - 12 giờ khi dùng liều uống lặp lại do thuốc tích lũy trong cơ thể. Khoảng 50% liều thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ, 70% thải trừ trong vòng 5 ngày, dưới dạng chất chuyển hóa. Khoảng 16% liều đào thải qua mật và phân. Dưới 4% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

**Trên người cao tuổi:** Nửa đời thải trừ có thể kéo dài trên người cao tuổi.

**Trên người suy thận:** Chức năng thận suy giảm không ảnh hưởng tới dược động học của verapamil, cả kể trên bệnh nhân bệnh thận

mạn giai đoạn cuối. Verapamil và norverapamil thải trừ không đáng kể qua thẩm tách máu.

**Trên người suy gan:** Sinh khả dụng có thể tăng đáng kể trên bệnh nhân xơ gan.  $V_d$  có thể tăng tới 12 lít/kg trên bệnh nhân xơ gan. Nửa đời thải trừ kéo dài do giảm chuyển hóa bước một và giảm thể tích phân bố, có thể tới 14 - 16 giờ.

**Chỉ định**

*Đường uống, dạng bào chế thông thường*

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực Prinzmetal và đau thắt ngực không ổn định.

Điều trị và dự phòng nhịp nhanh kịch phát trên thất, giảm tần số thất trong rung nhĩ, cuồng động nhĩ (không sử dụng trên bệnh nhân có hội chứng Wolff-Parkinson-White).

*Đường uống, dạng bào chế giải phóng kéo dài*

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực ổn định, đau thắt ngực Prinzmetal và đau thắt ngực không ổn định.

Dự phòng thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp trên bệnh nhân không có suy tim, đang không dùng lợi tiểu (hoặc đang sử dụng lợi tiểu liều thấp không cho chỉ định điều trị suy tim) và không phù hợp để dùng chẹn beta. Điều trị khởi đầu sau ít nhất 1 tuần sau nhồi máu cơ tim cấp.

*Đường tĩnh mạch*

Điều trị nhịp tim nhanh trên thất.

Làm giảm nhịp thất trong rung nhĩ, cuồng động nhĩ (ngoại trừ ở bệnh nhân có hội chứng WPW).

**Chống chỉ định**

Rối loạn dẫn truyền nặng: block nhĩ thất độ 2 hoặc 3, block xoang nhĩ, hội chứng suy nút xoang (trừ khi người bệnh có đặt máy tạo nhịp).

Nhịp chậm (dưới 50 nhịp/phút).

Suy tim mất bù.

Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Sốc tim.

Nhịp nhanh do rung nhĩ/cường nhĩ trong Hội chứng Wolff-Parkinson-White.

Nhồi máu cơ tim cấp có biến chứng: nhịp tim chậm, hạ huyết áp nhiều, suy giảm chức năng thất trái.

Phối hợp với thuốc chẹn beta trên bệnh nhân có giảm chức năng thất trái.

Uống cùng nước ép bưởi chùm.

Phối hợp với ivabradin.

Bệnh porphyria.

Quá mẫn với thuốc.

**Thận trọng**

Khi sử dụng verapamil trong điều trị tăng huyết áp, cần theo dõi huyết áp thường xuyên.

Verapamil có thể ảnh hưởng tới hệ dẫn truyền tim, do vậy cần thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân có chậm nhịp tim hoặc block nhĩ thất độ 1.

Verapamil có thể ảnh hưởng tới lực co bóp thất trái. Tác dụng này ở mức độ khiêm tốn và thường ít có ý nghĩa trên lâm sàng, tuy nhiên vẫn tiềm tàng nguy cơ làm khởi phát hoặc trầm trọng thêm suy tim. Trên các bệnh nhân suy tim mới chẩn đoán hoặc có suy giảm chức năng thất trái, chỉ nên bắt đầu dùng verapamil khi các tình trạng này đã được kiểm soát.

Điều trị phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp: cần xem xét thận trọng khi dùng cùng các thuốc như digitalis, procainamid, quinidin, disopyramid, flecainid do có thể gây rối loạn dẫn truyền tim và giảm chức năng co bóp thất trái.