

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/cuồng 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.

Verapamil và thuốc chẹn beta có thể hiệp đồng tác dụng cùng làm giảm dẫn truyền và co bóp cơ tim, do vậy cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hoặc sử dụng gần nhau, đặc biệt khi cả 2 thuốc cùng dùng đường tĩnh mạch.

Cần thận trọng khi dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase trên bệnh nhân đang sử dụng verapamil. Nên bắt đầu verapamil bằng liều thấp nhất có thể và điều chỉnh liều tăng dần. Nếu dùng thêm verapamil trên bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế HMG-CoA reductase (như simvastatin, atorvastatin, lovastatin), cần tham khảo thêm các thông tin sản phẩm của chế phẩm chứa các statin tương ứng.

Trên bệnh nhân có bệnh lý gan, cần thận trọng điều chỉnh liều verapamil vì thuốc chuyển hóa nhiều qua gan.

Sử dụng thận trọng verapamil trên bệnh nhân có bệnh lý dẫn truyền thần kinh cơ, như: nhược cơ, hội chứng Lambert-Eaton, bệnh loạn dưỡng cơ dạng Duchenne.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng gây quái thai của thuốc. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát thực hiện trên phụ nữ mang thai. Tốt nhất không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ trừ khi thực sự cần thiết sau khi đã đánh giá đầy đủ lợi ích - nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Verapamil được bài tiết vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc trong sữa bằng khoảng 0,5 - 1 lần so với trong huyết tương mẹ. Liều thuốc trẻ bú mẹ nhận được nhỏ, thường ít hơn 1% liều khuyến cáo, do vậy ít có khả năng gây hại. Tuy nhiên, do đã ghi nhận một số ít trường hợp xảy ra phản ứng quá mẫn trên trẻ cũng như nguy cơ có thể gây ra các biến cố có hại nghiêm trọng trên trẻ, cần đánh giá kỹ lợi ích nguy cơ trước khi dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Nên ngừng cho con bú nếu sử dụng verapamil.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

TKTW: đau đầu.

Tiêu hóa: táo bón, tăng sản lợi.

Thường gặp

Tim mạch: phù ngoại biên, hạ huyết áp, suy tim, phù phổi, block nhĩ thất, nhịp tim chậm (< 50 lần/phút), độ bồng.

TKTW: mệt mỏi, chóng mặt, thờ ơ, đau, rối loạn giấc ngủ.

Da: ban da.

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

Thần kinh cơ: đau cơ, dị cảm.

Hô hấp: khó thở.

Khác: các triệu chứng giống cúm.

Ít gặp

Đường uống: khó chịu vùng bụng, rụng tóc, đau thắt ngực, mờ mắt, bầm tím, nhĩ thất phân ly, tai biến mạch máu não, đau cách hồi, lú lẫn, đỏ mồm, các bất thường trên điện tâm đồ, rối loạn thăng bằng, hồng ban đa dạng, triệu chứng ngoại tháp, hội chứng cường prolactin, rối loạn tiêu hóa, nữ hóa tuyến vú, dày sừng, bắt lức, mất ngủ, nhồi máu cơ tim, chuột rút, đánh trống ngực, rối loạn tâm thần, ban xuất huyết, run, buồn ngủ, hội chứng Stevens-Johnson, ngất, ù tai, tiểu nhiều, mày đay, yếu, khô miệng.

Đường tĩnh mạch: co thắt đường thở, toát mồ hôi, đau tại vị trí tiêm truyền, mỏi cơ, suy hô hấp, động kinh, buồn ngủ, mày đay, chóng mặt.

Các triệu chứng khác: vô tâm thu, tăng bạch cầu ái toan, triệu chứng ngoại tháp, viêm da tróc vảy, tắc nghẽn đường tiêu hóa, thay đổi màu tóc, tắc ruột do liệt ruột, hội chứng Parkinson, hoạt động điện vô mạch, sốc, rung thất.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Quá liều và xử trí.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Verapamil có thể dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch.

Khi dùng đường tĩnh mạch, thời gian tiêm tĩnh mạch tối thiểu 2 phút. Trên người cao tuổi, thời gian tiêm tối thiểu 3 phút. Thuốc cần được dùng dưới sự giám sát huyết áp và điện tâm đồ liên tục.

Khi dùng đường uống, có thể uống tùy ý so với bữa ăn với dạng bào chế thông thường. Với dạng bào chế giải phóng kéo dài, cần uống nguyên viên, không nhai, nghiền và tham khảo về thời điểm dùng thuốc so với bữa ăn trong tờ hướng dẫn sử dụng của từng chế phẩm. Với các viên giải phóng kéo dài có vạch chia viên, có thể bẻ viên theo vạch sau đó uống nguyên phần viên đó mà không ảnh hưởng tới dạng bào chế giải phóng kéo dài.

Dùng đường uống, ở người lớn

Tăng huyết áp

Viên thông thường: Liều khởi đầu 120 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 80 mg/lần, 3 lần/ngày. Sau đó tăng liều lên 160 mg/lần, 2 lần/ngày nếu cần thiết. Thông thường, điều chỉnh tăng hoặc giảm 40 mg/liều mỗi lần chỉnh liều. Trong một vài trường hợp, có thể phải dùng tới 480 mg/ngày, chia thành nhiều liều.

Viên giải phóng kéo dài: Liều khởi đầu 120 - 180 mg/lần/ngày. Trên bệnh nhân cao tuổi hoặc thể trạng gầy, cần nhắc liều khởi đầu 120 mg/lần/ngày. Liều có thể điều chỉnh lên 240 mg/lần/ngày hoặc 360 mg/ngày chia 1 - 2 lần hoặc 480 mg/ngày chia 1 - 2 lần. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng với liều 240 mg/lần, 1 lần/ngày.

Đau thắt ngực

Viên thông thường: Liều 80 - 120 mg/lần, 3 lần/ngày. Với các bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, có thể chỉ cần dùng liều 80 mg/lần, 3 lần/ngày. Với các bệnh nhân đau thắt ngực Prinzmetal, liều dưới 120 mg/lần, 3 lần/ngày thường chưa đạt được đáp ứng tối ưu. Trên các bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, có thể tăng liều sau mỗi ngày hoặc mỗi tuần sau khi đã đánh giá đầy đủ hiệu quả và an toàn của thuốc trên bệnh nhân, cho tới khi đạt được đáp ứng tối ưu. Viên giải phóng kéo dài: Liều khởi đầu 180 mg/lần, 1 lần/ngày. Nếu đáp ứng không đầy đủ có thể tăng lên 240 mg/lần, 1 lần/ngày; sau đó có thể tăng lên 360 mg/lần, 1 lần/ngày hoặc có thể tiếp tục tăng tới 480 mg/lần, 1 lần/ngày hoặc 240 mg/lần, 2 lần/ngày. Có thể tăng hoặc giảm 120 mg mỗi lần điều chỉnh liều. Các lần điều chỉnh liều cách nhau khoảng 1 tuần. Liều tối đa 480 mg/ngày.

Nhịp tim nhanh trên thất

Viên thông thường: Liều 40 - 120 mg/lần, 3 lần/ngày, tùy mức độ nặng. Dự phòng tái phát sau nhồi máu cơ tim cấp trên bệnh nhân không có suy tim:

Viên giải phóng kéo dài: bắt đầu sau ít nhất 1 tuần kể từ khi khởi phát nhồi máu cơ tim. Liều 360 mg/ngày, chia thành nhiều liều như 120 mg/lần (một nửa viên nén giải phóng kéo dài có vạch chia viên), 3 lần/ngày hoặc 240 mg/lần vào buổi sáng và 120 mg/lần vào buổi tối.

Dùng đường uống, ở trẻ em

Chỉ dùng trên trẻ em dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa.

Lưu ý lựa chọn dạng bào chế phù hợp, không khuyến cáo dùng dạng bào chế giải phóng kéo dài cho trẻ em.

Dưới 2 tuổi: 20 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày.

≥ 2 tuổi: 40 - 120 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày theo tuổi và đáp ứng.

Dùng đường uống, ở những đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Thông thường, sử dụng liều như người lớn trong trường hợp không có suy giảm chức năng gan hoặc thận.

Người suy gan: Cần giảm liều một cách cẩn trọng tùy theo mức độ

nặng của suy gan, kết hợp với theo dõi chặt chẽ đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân. Trên bệnh nhân xơ gan nặng, tổng liều hàng ngày có thể cần phải giảm 50 - 80% so với liều thông thường.

Người suy thận: Do norverapamil, chất chuyển hóa còn hoạt tính của verapamil, thải trừ qua thận, thận trọng khi kê đơn và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Dùng đường tĩnh mạch, ở người lớn

Điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất và làm giảm nhịp thất trong rung nhĩ/cuồng động nhĩ: tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 10 mg trong 2 phút. Cần theo dõi bệnh nhân liên tục, tốt nhất là dùng thuốc dưới sự theo dõi liên tục huyết áp và điện tâm đồ (ECG). Nếu cần thiết, ví dụ trong nhịp tim nhanh kịch phát, có thể bổ sung thêm liều tiêm tĩnh mạch 5 mg sau khi tiêm liều đầu 5 - 10 phút hoặc 10 mg sau khi tiêm liều đầu 30 phút.

Dùng đường tĩnh mạch, ở trẻ em

Điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất và làm giảm nhịp thất trong rung nhĩ/cuồng động nhĩ: cần sử dụng dưới sự giám sát liên tục điện tâm đồ.

0 - dưới 1 tuổi: 0,1 - 0,2 mg/kg (khoảng liều thường dùng 0,75 - 2 mg).

1 - 15 tuổi: 0,1 - 0,3 mg/kg (khoảng liều thường dùng 2 - 5 mg).

Có thể lặp lại liều sau 30 phút nếu cần thiết. Trong nhiều trường hợp, đáp ứng đạt được với liều 0,1 mg/kg. Cần ngừng thuốc một khi đạt được tác dụng mong muốn.

Dùng đường tĩnh mạch, ở những đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Tiêm tĩnh mạch trong tối thiểu 3 phút để giảm thiểu nguy cơ xảy ra ADR.

Người suy gan, suy thận: suy gan hoặc suy thận không làm tăng tác dụng của liều đơn verapamil đường tĩnh mạch, tuy nhiên cần cẩn trọng vì có thể làm kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

Tương tác thuốc

Verapamil chuyển hóa chính qua CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 và CYP2C18. Verapamil là chất ức chế enzym CYP3A4 và P-glycoprotein. Các tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng đã được báo cáo khi dùng các thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazol, erythromycin và ritonavir làm tăng nồng độ verapamil; trong khi đó các chất cảm ứng CYP3A4 làm giảm nồng độ verapamil.

Acid acetylsalicylic: Tăng nguy cơ chảy máu khi dùng cùng verapamil.

Thuốc chẹn alpha: Verapamil có thể làm tăng nồng độ prazosin và terazosin trong huyết tương, dẫn tới hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp.

Thuốc chống loạn nhịp: Verapamil làm tăng nhẹ độ thanh thải của flecainid, trong khi đó flecainid không ảnh hưởng tới độ thanh thải của verapamil. Verapamil có thể làm tăng nồng độ quinidin. Phối hợp verapamil và thuốc chống loạn nhịp có thể dẫn đến hiệp đồng tác dụng phụ trên tim mạch (như: block nhĩ thất, chậm nhịp tim, hạ huyết áp, suy tim).

Thuốc chống động kinh: Verapamil có thể làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết thanh, tăng ADR như đau đầu, mất điều hòa, chóng mặt. Verapamil cũng có thể làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết thanh.

Thuốc chống trầm cảm: Verapamil có thể làm tăng nồng độ imipramin.

Thuốc điều trị đái tháo đường: Verapamil có thể làm tăng nồng độ của glibenclamid (glyburid).

Thuốc điều trị tăng huyết áp, lợi tiểu và giãn mạch: Hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp.

Thuốc điều trị nhiễm trùng: rifampicin có thể làm giảm nồng độ verapamil, giảm tác dụng của verapamil trên huyết áp. Erythromycin, clarithromycin, telithromycin có thể làm tăng nồng độ verapamil.

Thuốc điều trị ung thư: Verapamil có thể làm tăng nồng độ doxorubicin.

Barbiturat: phenobarbital có thể làm giảm nồng độ verapamil.

Benzodiazepin và thuốc giải lo âu: Verapamil có thể làm tăng nồng độ buspiron và midazolam huyết thanh.

Thuốc chẹn beta: Verapamil có thể làm tăng nồng độ metoprolol và propranolol trong huyết thanh, dẫn tới hiệp đồng tác dụng trên tim mạch (block nhĩ thất, nhịp tim chậm, tụt huyết áp, suy tim). Không nên dùng thuốc chẹn beta đường tĩnh mạch trên các bệnh nhân đang dùng verapamil.

Glycosid: Verapamil có thể làm tăng nồng độ digitoxin và digoxin trong huyết thanh. Cần theo dõi triệu chứng liên quan đến độc tính của các digitalis và cần nhắc giảm liều digitalis nếu cần thiết.

Colchicin: Colchicin là cơ chất của CYP3A và bơm P-glycoprotein. Verapamil ức chế CYP3A và P-glycoprotein, do vậy khi dùng đồng thời, nồng độ colchicin có thể tăng. Phối hợp này không được khuyến cáo.

Thuốc đối kháng thụ thể H₂: Cimetidin có thể làm tăng nồng độ verapamil trong huyết thanh.

Thuốc kháng virus HIV: Nồng độ verapamil có thể tăng khi dùng cùng một số thuốc như ritonavir. Cần thận trọng và có thể cần phải giảm liều verapamil.

Thuốc ức chế miễn dịch: Nồng độ ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus có thể tăng khi dùng cùng verapamil.

Thuốc gây mê đường hô hấp: Khi dùng đồng thời thuốc gây mê đường hô hấp với thuốc chẹn kênh calci như verapamil, cả hai thuốc đều cần được điều chỉnh liều phù hợp để tránh hiệp đồng tác dụng trên tim mạch (như block nhĩ thất, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy tim).

Thuốc hạ lipid huyết:

Verapamil có thể làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin và simvastatin. Cần bắt đầu các statin với liều thấp nhất có thể và điều chỉnh liều tăng dần trên các bệnh nhân đang dùng verapamil. Nếu khởi đầu điều trị với verapamil trên các bệnh nhân đang dùng statin như simvastatin, atorvastatin hoặc lovastatin, cần cân nhắc giảm liều statin và hiệu chỉnh lại liều statin theo nồng độ cholesterol huyết thanh.

Atorvastatin có thể làm tăng nồng độ verapamil trong huyết thanh. Cần thận trọng khi dùng đồng thời atorvastatin và verapamil. Fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin không chuyển hóa qua CYP3A4 và vì vậy ít có khả năng tương tác với verapamil.

Thuốc ức chế thần kinh cơ sử dụng trong gây mê: Có thể tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ trên bệnh nhân đang dùng verapamil dài ngày.

Thuốc chủ vận receptor serotonin: Nồng độ almotriptan có thể tăng khi dùng cùng verapamil.

Theophylin: Nồng độ theophylin có thể tăng khi dùng cùng verapamil.

Thuốc chống đông: Khi sử dụng verapamil cùng dabigatran etexilat (150 mg) - một cơ chất của P-glycoprotein, nồng độ C_{max} và AUC của dabigatran có thể tăng, tuy nhiên mức độ tăng tùy thuộc vào khoảng thời gian giữa lần dùng verapamil và dabigatran cũng như phụ thuộc vào dạng bào chế của verapamil. Sử dụng đồng thời verapamil dạng bào chế giải phóng kéo dài với liều 240 mg cùng với dabigatran etexilat dẫn tới tăng C_{max} và AUC của dabigatran lần lượt là khoảng 90% và 70%. Cần giám sát lâm sàng chặt chẽ khi dùng hai thuốc đồng thời, đặc biệt về các triệu chứng chảy máu, trên bệnh nhân có suy thận mức độ nhẹ - trung bình.

Ivabradin: Chống chỉ định phối hợp với ivabradin do tác động hiệp đồng làm giảm nhịp tim.

Khác: Có St. John's có thể làm giảm nồng độ verapamil huyết thanh, trong khi đó nước ép bưởi chùm có thể làm tăng nồng độ

verapamil trong huyết thanh. Chống chỉ định uống cùng nước ép bưởi chùm.

Tương kỵ

Verapamil kết tủa ở pH > 6. Không pha loãng verapamil bằng natri lactat chứa trong vật liệu PVC. Thuốc tương kỵ với dung dịch albumin, amphotericin B, hydralazin, trimethoprim/sulfamethoxazol. Ngoài ra, thuốc còn tương kỵ với acyclovir, aminophylin, amiodaron, ampicilin, ampicilin/sulbactam, azathioprin, cefoperazon, ceftazidim, cloramphenicol, diazepam, ertapenem, fluorouracil, furosemid, ganciclovir, indomethacin, lansoprazol, pantoprazol, phenytoin, piperacilin/tazobactam, natri carbonat, tigecyclin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tụt huyết áp, sốc, mất ý thức, block nhĩ thất độ 1 và độ 2 (thường biểu hiện ở dạng hội chứng Wenckebach kèm/không kèm nhịp thoát), block toàn bộ nhĩ thất với nhĩ thất phân ly, nhịp thoát, vô tâm thu, nhịp chậm kèm block nhĩ thất mức độ nặng hơn, ngừng xoang, tăng đường huyết, choáng và nhiễm toan chuyển hóa. Đã có báo cáo tử vong xảy ra do quá liều.

Khi quá liều verapamil dạng giải phóng kéo dài, cần lưu ý rằng quá trình giải phóng thuốc từ dạng bào chế và quá trình hấp thu ở ruột non có thể mất tới hơn 48 giờ. Các biểu hiện lâm sàng muộn có thể thấy khi quá liều viên tác dụng kéo dài. Do vậy, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Xử trí: Các biện pháp xử trí tùy thuộc vào thời điểm uống quá liều verapamil và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng quá liều.

Các biện pháp thông thường áp dụng: Rửa dạ dày. Trong trường hợp quá liều verapamil dạng bào chế giải phóng kéo dài, cần áp dụng đồng thời nhiều biện pháp để loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể như: gây nôn, rửa dạ dày và ruột non dưới hướng dẫn của nội soi, rửa ruột, thuốc nhuận tràng, thụt tháo. Các biện pháp hồi sức tích cực thông thường được áp dụng: xoa bóp tim ngoài lồng ngực, khử rung tim và/hoặc đặt máy tạo nhịp.

Các biện pháp khác cần được áp dụng để loại bỏ tác dụng gây ức chế tim, hạ huyết áp hoặc chậm nhịp tim. Thuốc giải độc đặc hiệu là calci đường tĩnh mạch như 10 - 20 ml dung dịch calci gluconat 10% tiêm tĩnh mạch (2,25 - 4,5 mmol/l), lặp lại nếu cần thiết hoặc dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch nhỏ giọt liên tục với tốc độ 5 mmol/giờ.

Có thể áp dụng các biện pháp sau nếu cần thiết: Trong trường hợp block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, nhịp chậm xoang, vô tâm thu, có thể dùng atropin, isoprenalin hoặc đặt máy tạo nhịp. Trong trường hợp có tụt huyết áp, có thể sử dụng dopamin, dobutamin hoặc noradrenalin. Nếu có các triệu chứng cho thấy tiếp tục giảm chức năng cơ tim, có thể dùng dopamin, dobutamin hoặc lặp lại liều calci đường tĩnh mạch.

Các biện pháp thay thế thận không đào thải được verapamil.

Cập nhật lần cuối: 2019.

VINBLASTIN

Tên chung quốc tế: Vinblastine.

Mã ATC: L01CA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm vinblastin sulfat dùng để tiêm tĩnh mạch: 1 mg/ml; 10 mg/ml.

Được lực học

Vinblastin là một alkaloid chiết xuất từ cây Dừa cạn (*Catharanthus roseus*) có tác dụng chống ung thư. Cơ chế tác dụng của thuốc còn

chưa thật sáng tỏ, nhưng có lẽ tác dụng độc tế bào của vinblastin là do vinblastin gắn vào tubulin và ức chế sự tạo thành các vi ống; do đó ức chế sự tạo thành các thoi gián phân và dẫn tới ngừng phân chia tế bào. Thuốc có tác dụng ở các pha M và S. Vinblastin còn có thể ngăn sự tổng hợp acid nucleic và protein do ức chế sử dụng acid glutamic.

Được động học

Hấp thu: Vinblastin không được hấp thu ở ống tiêu hóa.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch, vinblastin sulfat từ máu được nhanh chóng phân bố vào các mô của cơ thể, tập trung nhiều ở tiểu cầu. Thuốc gắn nhiều vào protein (99%). Thể tích phân bố là 27,3 lít/kg. Vinblastin ít qua hàng rào máu - não và không đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy. Thuốc cũng ít vào mô mỡ.

Chuyển hóa: Vinblastin được chuyển hóa nhiều ở gan bởi các izoenzym thuộc CYP3A của cytochrom P450 để thành desacetyl vinblastin là chất có hoạt tính mạnh hơn vinblastin, tính trên cơ sở cùng khối lượng.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ: Pha đầu là 4 phút; pha cuối là 25 giờ. Thuốc đào thải qua phân (95%) và nước tiểu (<1% dưới dạng thuốc không biến đổi).

Chỉ định

Sử dụng phối hợp với các thuốc khác (doxorubicin, bleomycin, dacarbazin) trong điều trị bệnh Hodgkin.

Sử dụng phối hợp với các thuốc khác (cisplatin, bleomycin, ifosfamid) trong các phác đồ hóa trị liệu carcinoma tinh hoàn tế bào mầm không tinh (gồm ung thư biểu mô phôi bào, lá nuôi và u quái), tiến triển hoặc tái phát.

Sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác (doxorubicin, daunorubicin) trong điều trị sarcom Kaposi ở người bệnh AIDS.

Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, methotrexat, doxorubicin) để điều trị ung thư bàng quang tiến triển.

Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, mitomycin) trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, dacarbazin, interferon alpha, aldesleukin) trong điều trị u hắc tố di căn.

Chỉ định khác: Điều trị u lympho không Hodgkin giai đoạn cuối (gồm u lympho tế bào T và mô bào), sarcom Kaposi, bệnh Letterer-Siwe (bệnh mô bào X hay tế bào Langerhans), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, ung thư vú không đáp ứng với liệu pháp nội tiết (phẫu thuật, nội tiết tố) và ung thư tế bào thận.

Chống chỉ định

Người bệnh giảm bạch cầu hạt rõ rệt, trừ phi đó là kết quả của bệnh đang được điều trị.

Người bệnh bị nhiễm khuẩn. Nếu có nhiễm khuẩn phải được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng vinblastin.

Không được tiêm vào ống tủy sống.

Thận trọng

Vinblastin sulfat gây kích ứng rất mạnh. Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch bởi người có kinh nghiệm tiêm thuốc; thuốc không được tiêm bắp, dưới da hoặc trong màng não tủy. Tiêm trong màng não tủy đã gây tử vong.

Vinblastin sulfat là một thuốc có độc tính cao. Thuốc phải được sử dụng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị bằng các thuốc độc tế bào.

Người bệnh suy mòn hoặc có những vùng loét trên da có thể dễ bị ảnh hưởng bởi tác dụng hạ bạch cầu của vinblastin. Vì vậy, phải dùng thuốc hết sức thận trọng cho người bệnh (đặc biệt là người bệnh cao tuổi) có những tình trạng bệnh nói trên.

Phải làm các xét nghiệm máu (tế bào, nồng độ acid uric, chức năng gan) hàng tuần hoặc ít nhất là trước mỗi liều vinblastin. Nếu số