

Nếu bạch cầu hạt  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ : 75% liều khởi đầu.  
Nếu bạch cầu hạt  $1\ 000 - 1\ 499/\text{mm}^3$ : 37,5% liều khởi đầu.  
Nếu bạch cầu hạt  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ : Ngừng dùng; đếm bạch cầu hạt hàng tuần; nếu sau 3 tuần liên tiếp vẫn không tăng thì phải chấm dứt trị liệu.

Với thuốc uống: Không dùng liều khởi đầu  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$  cho người bệnh ngay từ đầu đã có số lượng tiểu cầu  $< 75\ 000/\text{mm}^3$  hoặc bạch cầu trung tính  $< 1\ 500/\text{mm}^3$ .

Sau 3 tuần đầu, liều khuyến dùng cho tuần thứ 4 phải căn cứ vào số lượng bạch cầu trung tính trong 3 liều trước đây:

Nếu bạch cầu trung tính  $> 1\ 000/\text{mm}^3$  (cả 3 lần):  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Nếu bạch cầu trung tính  $\geq 500$  và  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  (1 lần):  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Nếu bạch cầu trung tính  $\geq 500$  và  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  (2 lần):  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Nếu bạch cầu trung tính  $< 500/\text{mm}^3$ :  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Tương tự như vậy, với bất kỳ liều nào sau đó được dự tính là  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$ , nếu số lượng bạch cầu trung tính  $< 1\ 500/\text{mm}^3$  và/hoặc số lượng tiểu cầu là  $75\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$  thì phải hoãn trị liệu cho đến khi đã hồi phục. Nếu số lượng bạch cầu trung tính  $< 500/\text{mm}^3$  hoặc có hơn một lần có kết quả là  $500 - 1\ 000/\text{mm}^3$  thì phải ngừng dùng thuốc cho đến khi hồi phục và giảm liều từ  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$  xuống còn  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ /tuần cho 3 liều tiếp theo. Có thể tăng liều từ  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$  lên  $80\ \text{mg}/\text{m}^2$  nếu số lượng bạch cầu trung tính không xuống dưới  $500/\text{mm}^3$  hoặc có hơn 2 lần có kết quả là  $500 - 1\ 000/\text{mm}^3$  sau 3 liều  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

Người suy gan: Không cần thiết phải giảm liều ở người bệnh khi thăm dò qua chuyển hóa lidocain không thấy chức năng gan giảm rõ rệt. Có thể phải giảm 50% liều ở người bị suy gan nặng do di căn lan tỏa ở gan, mặc dù bilirubin tăng không nhiều. Các chế phẩm của Anh khuyến cáo nên giảm 1/3 liều ở người bệnh bị suy gan nặng (bilirubin cao gấp 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường và/hoặc có transaminase cao hơn bình thường 5 lần), ở người bị khối u gan to (chiếm hơn 75% thể tích gan). Các nhà sản xuất Hoa Kỳ khuyến nên giảm 50% liều vinorelbin tiêm ở người bệnh có bilirubin toàn phần là 2,1 - 3 mg/100 ml và giảm 75% liều ở người có bilirubin toàn phần  $> 3\ \text{mg}/100\ \text{ml}$ .

Với thuốc uống, các nhà sản xuất Anh quốc khuyến cáo liều mỗi tuần cho người bị suy gan như sau:

Suy gan nhẹ (bilirubin dưới 1,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường và transaminase gấp 1,5 - 2,5 lần giới hạn trên của giá trị bình thường):  $60\ \text{mg}/\text{m}^2$  (liều chuẩn).

Suy gan vừa (bilirubin 1,5 - 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường):  $50\ \text{mg}/\text{m}^2$ .

**Tương tác thuốc**

Tránh dùng đồng thời vinorelbin với BCG, clozapin, conivaptan, natalizumab, pimecrolimus, pimozid, tacrolimus (dùng tại chỗ), vắc xin sống.

Vinorelbin làm tăng nồng độ/tác dụng của clozapin, leflunomid, mitomycin, natalizumab, pimozid.

Vinorelbin làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, coccidioidin (test bi), sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt, các vắc xin sống.

Vinorelbin có thể làm tăng hoặc làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin sống.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của vinorelbin: Cisplatin, conivaptan, các thuốc ức chế CYP3A4, dasatinib, denosumab, gefitinif, itraconazol, các kháng sinh nhóm macrolid, paclitaxel, pimecrolimus, posaconazol, roflumilast, tacrolimus (dùng tại chỗ), trastuzumab, voriconazol.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của vinorelbin: Các thuốc kích thích CYP3A4, deferasirox, echinacea, các thảo dược kích thích CYP3A4, peginterferon alfa-2b, tocilizumab, cỏ St. John.

**Tương kỵ**

Không pha thuốc bằng các dung dịch kiềm vì gây tủa.

Không pha lẫn vinorelbin với bất kỳ thuốc nào.

**Quá liều và xử trí**

Triệu chứng: Liều  $240 - 300\ \text{mg}/\text{m}^2$  gây suy tủy nặng và tử vong.

Các biểu hiện của quá liều tương tự như các ADR. Liều cao hơn 10 lần liều khuyến dùng ( $30\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) đã gây liệt ruột, viêm miệng, viêm thực quản, tủy vô sản, nhiễm khuẩn huyết, liệt và tử vong.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho vinorelbin. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ.

Nếu uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, dùng than hoạt.

Cập nhật lần cuối: 2019.

**VITAMIN B<sub>12</sub>**

(Cyanocobalamin, hydroxocobalamin, mecobalamin)

Tên chung quốc tế: Vitamin B<sub>12</sub> (cyanocobalamin, hydroxocobalamin, mecobalamin)

Mã ATC: Cyanocobalamin: B03BA01.

Hydroxocobalamin: B03BA03, V03AB33.

Mecobalamin: B03BA05.

Loại thuốc: Thuốc điều trị thiếu máu.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Cyanocobalamin

Viên nén: 50 microgam, 100 microgam, 250 microgam, 500 microgam, 1 000 microgam.

Dung dịch uống: 7 microgam/ml (lọ 200 ml), 1 000 microgam/2 ml (ống 2 ml), 1 000 microgam/4 ml (ống 4 ml).

Dung dịch tiêm: 1 000 microgam/1 ml (ống 1 ml), 1 000 microgam/2 ml (ống 2 ml), 1 000 microgam/4 ml (ống 4 ml).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,05% (lọ 10 ml, ống 0,4 ml).

Dạng xịt mũi: 500 microgam/0,1 ml (1 nhát xịt) (bình xịt định liều dùng 1 lần chứa 0,125 ml dung dịch).

Hydroxocobalamin

Bột pha tiêm truyền: 5 g.

Dung dịch tiêm: 500 microgam/1 ml (ống 2 ml), 1 000 microgam/1 ml (ống 1 ml).

Mecobalamin

Dung dịch tiêm: 500 microgam/1 ml (ống 1 ml).

**Dược lực học**

Vitamin B<sub>12</sub> là tên gọi chung cho một nhóm các hợp chất có chứa cobalt (các cobalamin), trong đó cyanocobalamin, hydroxocobalamin và mecobalamin là các thuốc được dùng trong lâm sàng.

Ở người lớn, nhu cầu vitamin B<sub>12</sub> hàng ngày khoảng 1 - 2 microgam và lượng này có trong hầu hết các chế độ ăn thông thường. Tuy nhiên, vitamin B<sub>12</sub> chỉ có ở các sản phẩm động vật, không có ở thực vật, vì vậy, chế độ ăn kiêng trong nhiều năm có thể dẫn đến thiếu vitamin B<sub>12</sub>. Tình trạng thiếu vitamin B<sub>12</sub> còn gặp ở những người bệnh có hội chứng kém hấp thu, rối loạn chuyển hóa, bệnh nguyên hồng cầu khổng lồ gây ra do nitơ oxyd hoặc sau phẫu thuật cắt dạ dày hoặc phẫu thuật cắt đoạn hồi tràng dài. Thiếu vitamin B<sub>12</sub> dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và mất myelin cũng như các tổn thương thần kinh khác.

Trong cơ thể người, các cobalamin này tạo thành các coenzym hoạt động là methylcobalamin (mecobalamin) và 5-deoxyadenosylcobalamin (cobamamid) rất cần thiết cho các tế bào sao chép và tăng trưởng, tạo máu, tổng hợp nucleoprotein và

myelin. Methylcobalamin rất cần để tạo methionin và dẫn chất là S-adenosylmethionin từ homocystein.

Methylcobalamin cũng liên quan chặt chẽ với acid folic trong một số con đường chuyển hóa quan trọng. Khi nồng độ vitamin B<sub>12</sub> không đủ sẽ gây ra suy giảm chức năng của một số dạng acid folic cần thiết khác ở trong tế bào. Bất thường về huyết học ở những người bệnh thiếu vitamin B<sub>12</sub> là do quá trình này. 5-deoxyadenosylcobalamin rất cần cho sự đồng phân hóa, chuyển L-methylmalonyl CoA thành succinyl CoA. Vitamin B<sub>12</sub> rất cần thiết cho tất cả các mô có tốc độ sinh trưởng mạnh như các mô tạo máu, ruột non, tử cung. Thiếu vitamin B<sub>12</sub> có thể gây tổn thương không hồi phục ở hệ thống thần kinh, myelin bị phá hủy, đã thấy các tế bào thần kinh ở cột sống và vỏ não bị chết, gây ra một số triệu chứng thần kinh như dị cảm ở bàn tay, chân, mất phản xạ gân xương, lú lẫn, mất trí nhớ, ảo giác, rối loạn tâm thần. Các tổn thương thần kinh này có thể xảy ra mà không có thay đổi trong hệ thống tạo máu. Vì vậy thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub> cũng cần phải đặt ra đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ hoặc có biểu hiện tâm thần ngay cả khi không có thiếu máu. Cơ chế gây tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B<sub>12</sub> còn chưa được biết rõ, có thể do thiếu hụt methionin synthetase và do methionin không chuyển được sang S-adenosylmethionin.

Điều trị bằng vitamin B<sub>12</sub> thường nhanh chóng cải thiện các triệu chứng thiếu máu, còn các triệu chứng thần kinh thường đáp ứng chậm hơn.

Hydroxocobalamin còn có ái lực mạnh đối với ion cyanid nên đã được dùng làm thuốc giải độc khi nhiễm độc cyanid. Mỗi phân tử hydroxocobalamin có thể gắn với một ion cyanid bằng cách thay thế vị trí gắn hydroxo vào ion cobalt hóa trị ba để tạo thành cyanocobalamin, một hợp chất không độc, ổn định và thải ra ngoài qua nước tiểu. Tuy vậy, một số người bệnh điều trị bằng hydroxocobalamin đã thấy xuất hiện kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi uống, vitamin B<sub>12</sub> xuống dạ dày, dưới tác dụng của dịch vị, vitamin B<sub>12</sub> được giải phóng ra khỏi protein thức ăn, sau đó được gắn với yếu tố nội (một glycoprotein do tế bào thành dạ dày tiết ra) tạo thành phức hợp vitamin B<sub>12</sub> - yếu tố nội. Khi phức hợp này xuống tới phần cuối hồi tràng sẽ gắn vào các thụ thể trên niêm mạc hồi tràng, sau đó được hấp thu tích cực vào tuần hoàn. Để gắn vào thụ thể, cần phải có calci và pH > 5,4. Quá trình hấp thu giảm ở những người thiếu yếu tố nội, hội chứng kém hấp thu, bị bệnh hoặc bất thường ở ruột hoặc sau cắt dạ dày. Một lượng nhỏ vitamin B<sub>12</sub> cũng được hấp thu thụ động qua khuếch tán. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 8 - 12 giờ; sau tiêm bắp 1 giờ; sau khi xịt mũi là 1,25 - 1,9 giờ.

**Phân bố:** Vào máu, vitamin B<sub>12</sub> gắn vào transcobalamin II là một globulin trong huyết tương để được vận chuyển tới các mô. Hydroxocobalamin gắn với transcobalamin nhiều hơn và được giữ lại trong cơ thể lâu hơn cyanocobalamin.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Thuốc được chuyển hóa ở gan. Nửa đời thải trừ khoảng 6 ngày. Khoảng 3 - 8 microgam vitamin B<sub>12</sub> được thải trừ qua mật và có chu kỳ gan - ruột; ở người bình thường có đủ yếu tố nội, khoảng 1 microgam thuốc được tái hấp thu. Khi vitamin B<sub>12</sub> đưa vào bảo hòa khả năng gắn với protein huyết tương và gan, dạng vitamin B<sub>12</sub> tự do sẽ nhanh chóng thải trừ qua nước tiểu. Vitamin B<sub>12</sub> qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

**Chỉ định**

**Cyanocobalamin**

Phòng và điều trị thiếu vitamin B<sub>12</sub>.  
Điều trị thiếu máu ác tính.

Phòng thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B<sub>12</sub> sau cắt dạ dày, do hội chứng kém hấp thu.

Dùng trong nghiệm pháp Schilling để kiểm tra sự hấp thu và tình trạng thiếu vitamin B<sub>12</sub>. Hỗ trợ điều trị rối loạn quá trình liên giác mạc (đường nhỏ mắt).

**Hydroxocobalamin**

Điều trị thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

Điều trị thiếu máu ác tính.

Phòng thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B<sub>12</sub> sau cắt dạ dày, do hội chứng kém hấp thu

Điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá.

Điều trị bệnh teo thần kinh thị giác Leber's.

Điều trị ngộ độc cyanid (nên dùng cùng các biện pháp loại bỏ chất độc ra khỏi cơ thể và các biện pháp hỗ trợ).

**Mecobalamin**

Thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

**Chống chỉ định**

Có tiền sử dị ứng với các cobalamin.

U ác tính, do vitamin B<sub>12</sub> làm tăng trưởng các mô có tốc độ sinh trưởng cao, nên có nguy cơ làm u tiến triển.

**Thận trọng**

**Thận trọng chung**

Không chỉ định khi chưa có chẩn đoán xác định. Thường xuyên theo dõi xét nghiệm máu của người bệnh.

Với người bệnh thiếu máu ác tính, phải dùng liều phù hợp và đánh giá xét nghiệm máu thường xuyên ít nhất 3 tháng 1 lần trong 18 tháng cho đến khi bệnh ổn định.

Đa số thiếu máu hồng cầu không lồ là do thiếu vitamin B<sub>12</sub> hoặc acid folic. Dùng quá 10 microgam vitamin B<sub>12</sub> hàng ngày có thể gây đáp ứng huyết học ở người bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ do thiếu acid folic và có thể che lấp dấu hiệu của tình trạng bệnh lý thiếu acid folic. Vitamin B<sub>12</sub> không thay thế được acid folic. Nhất thiết phải xác định được nguyên nhân trước khi điều trị, không được dùng acid folic để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ chưa xác định được nguyên nhân, trừ khi phối hợp với vitamin B<sub>12</sub>, nếu không sẽ thúc đẩy tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B<sub>12</sub>. Nên thường xuyên theo dõi tình trạng huyết học và thần kinh để đảm bảo liệu pháp điều trị là phù hợp.

Sốc phản vệ có thể dẫn đến tử vong đã được báo cáo khi tiêm vitamin B<sub>12</sub> đường tiêm.

Rối loạn nhịp tim thứ phát do hạ kali huyết và tăng tiêu cầu khi điều trị bằng vitamin B<sub>12</sub> đã được báo cáo. Nên theo dõi nồng độ kali và số lượng tiêu cầu trong những tuần đầu điều trị và trong suốt thời gian điều trị.

Không dùng cyanocobalamin, mecobalamin điều trị bệnh Leber's hoặc giảm thị lực do hút thuốc lá.

**Khi dùng dạng xịt mũi:** Ở người bệnh có triệu chứng ngạt mũi, viêm mũi dị ứng hoặc nhiễm trùng đường hô hấp trên, hiệu quả của vitamin B<sub>12</sub> xịt mũi chưa được xác định.

**Khi dùng đường nhỏ mắt:** Không nên dùng kính áp tròng trong suốt quá trình điều trị. Nếu dùng cùng các thuốc nhỏ mắt khác, phải cách nhau ít nhất 15 phút giữa hai thuốc.

**Truyền hydroxocobalamin điều trị ngộ độc cyanid:**

Điều trị ngộ độc cyanid phải chú ý ngay lập tức đảm bảo thông khí, cung cấp đủ oxy, bù dịch, hỗ trợ tuần hoàn và điều trị co giật cho người bệnh. Sử dụng biện pháp thích hợp để loại bỏ chất độc tùy theo đường đưa vào cơ thể.

Một số trường hợp bệnh nhân suy thận cấp kèm hoại tử ống thận cấp, suy thận và có tinh thể calci oxalat trong nước tiểu đã được báo cáo ở người bệnh dùng hydroxocobalamin điều trị ngộ độc

cyanid. Trong một số trường hợp, người bệnh cần chạy thận nhân tạo để điều trị. Vì vậy, thường xuyên theo dõi chức năng thận cho bệnh nhân (bao gồm định lượng urê, creatinin) trong vòng 7 ngày sau khi điều trị.

Tăng huyết áp thoáng qua, thường không có triệu chứng có thể xảy ra, huyết áp tăng cao nhất được quan sát thấy ở cuối thời gian truyền hydroxocobalamin.

Do có màu đỏ đậm, hydroxocobalamin có thể gây nhuộm đỏ màu da và có thể ảnh hưởng đến việc đánh giá vết bồng; đồng thời, có thể làm ảnh hưởng đến việc đánh giá các chỉ số xét nghiệm (như xét nghiệm hóa sinh máu, huyết học, đông máu và xét nghiệm nước tiểu). Ngoài ra, hydroxocobalamin có thể làm máy chạy thận nhân tạo đóng do nhầm lẫn phát hiện ra "vết máu". Cần xem xét đến điều này trước khi bắt đầu chạy thận nhân tạo cho người bệnh điều trị bằng hydroxocobalamin.

Tính an toàn khi dùng các thuốc giải độc cyanid khác cùng hydroxocobalamin chưa được thiết lập. Nếu quyết định dùng thuốc giải độc cyanid khác cùng hydroxocobalamin, không được dùng các thuốc này trong cùng một đường truyền tĩnh mạch.

#### Thời kỳ mang thai

Chưa có đầy đủ dữ liệu về sử dụng vitamin B<sub>12</sub> ở phụ nữ mang thai. Không dùng vitamin B<sub>12</sub> để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ cho phụ nữ mang thai trừ khi chứng minh được nguyên nhân là do thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

Để điều trị ngộ độc cyanid cho phụ nữ mang thai, có thể dùng hydroxocobalamin khi người bệnh ở tình trạng đe dọa tính mạng, không có biện pháp nào thay thế và không dùng quá 2 liều hydroxocobalamin. Trong trường hợp biết người bệnh có thai trong khi điều trị hoặc sau khi điều trị, cần theo dõi sát người bệnh và thai nhi.

#### Thời kỳ cho con bú

Vitamin B<sub>12</sub> có phân bố vào sữa mẹ. Chưa có vấn đề gì xảy ra khi dùng thuốc với liều khuyến cáo hàng ngày. Khi phải dùng vitamin B<sub>12</sub> cho người mẹ trong trường hợp bệnh lý, không chống chỉ định cho con bú.

Do chưa có đầy đủ dữ liệu ở phụ nữ cho con bú, nên dùng cho con bú khi dùng hydroxocobalamin điều trị ngộ độc cyanid.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng dị ứng tuy hiếm gặp, nhưng đôi khi rất nặng có thể gây chết người sau khi tiêm các chế phẩm có cobalamin. Đã có kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II trong quá trình điều trị bằng hydroxocobalamin.

Không có nghiên cứu lâm sàng nào để xác định tần suất gặp ADR của vitamin B<sub>12</sub>, vì vậy, các ADR của vitamin B<sub>12</sub> được xếp ở nhóm "không rõ tần số", bao gồm:

Huyết học: Tăng tiểu cầu (phản ứng có thể xảy ra ở tuần đầu điều trị ở người bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ).

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban, ngứa, ban đỏ, xuất hiện kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II, phản ứng phản vệ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ kali huyết.

Thần kinh: đau đầu, run, dị cảm.

Tim mạch: rối loạn nhịp tim thứ phát do hạ kali huyết.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Toàn trạng: sốt, ớn lạnh, nóng bừng, khó chịu.

Tại chỗ tiêm: đau, ban đỏ, ngứa, chai và phù tại chỗ tiêm.

Da và tổ chức dưới da: mụn, ban dạng bọng nước.

Thận - tiết niệu: nước tiểu có màu đỏ.

#### ADR khi dùng hydroxocobalamin điều trị ngộ độc cấp cyanid

Huyết học: giảm tỷ lệ tế bào lympho.

Miễn dịch: phản ứng dị ứng bao gồm phù mạch thần kinh, phát ban da, mày đay, ngứa.

Tâm thần: hội chứng không nghi.

Thần kinh: suy giảm trí nhớ, chóng mặt

Mắt: sưng, kích ứng, đỏ mắt.

Tim: ngoại tâm thu thất, tăng nhịp tim.

Mạch: tăng huyết áp thoáng qua, thường khởi trong vòng vài giờ, nóng bừng.

Hô hấp: tràn dịch màng phổi, khó thở, nghẹt họng, khô họng, khó chịu ở ngực.

Da: đỏ da và màng nhầy hồi phục được (phần lớn bệnh nhân hồi phục trong vòng 15 ngày), ban da mụn mủ (chủ yếu ở mặt và cổ, có thể kéo dài vài tuần).

Thận - tiết niệu: nước tiểu đỏ sẫm, rõ nhất trong 3 ngày đầu sau khi dùng thuốc, có thể kéo dài đến 35 ngày sau khi điều trị. Suy thận cấp kèm hoại tử ống thận, suy thận, tinh thể calci oxalat trong nước tiểu.

Toàn thân: đau đầu, phù ngoại biên.

Phản ứng tại chỗ tiêm.

Xét nghiệm: Ảnh hưởng đến kết quả một số xét nghiệm sinh hóa, huyết học, đông máu và xét nghiệm nước tiểu.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu người bệnh bị phản ứng phản vệ, phải điều trị cấp cứu phản ứng phản vệ bằng tiêm adrenalin, hô hấp nhân tạo, thở oxygen.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cyanocobalamin

Cách dùng:

Tiêm: tiêm bắp, không tiêm tĩnh mạch.

Uống: nên dùng giữa các bữa ăn.

Xịt mũi: Nên dùng trước hoặc sau khi dùng các loại thực phẩm/ thức uống nóng ít nhất 1 giờ vì những thực phẩm nóng có thể gây tiết dịch mũi và làm mất thuốc. An toàn và hiệu quả của dạng xịt mũi chưa được thiết lập ở trẻ em.

Nhỏ mắt: Không đeo kính áp tròng trong thời gian dùng thuốc.

##### Phòng thiếu vitamin B<sub>12</sub>

Uống: Người lớn, 50 - 150 microgam mỗi ngày. Trẻ em, 50 microgam mỗi ngày theo chỉ định của thầy thuốc.

Xịt mũi: Người lớn, 1 nhát xịt (500 microgam) xịt vào một bên mũi mỗi tuần 1 lần. Điều chỉnh liều hoặc đổi sang dạng thuốc khác sau 1 tháng nếu cần. Trẻ em: độ an toàn và hiệu quả của dạng xịt mũi chưa được thiết lập.

##### Điều trị thiếu vitamin B<sub>12</sub>

Tiêm bắp: Người lớn, 100 microgam/ngày trong 6 - 7 ngày, sau đó cách một ngày tiêm 1 lần, trong 7 liều tiếp theo, sau đó cách 3 - 4 ngày tiêm 1 lần, trong 2 - 3 tuần. Khi xét nghiệm huyết học trở về bình thường, dùng liều duy trì 100 microgam, mỗi tháng 1 lần.

Có thể dùng liều cao hơn trong trường hợp thiếu nặng: liều khởi đầu từ 100 - 1 000 microgam hàng ngày hoặc 2 ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó dùng liều 100 - 1 000 microgam, mỗi 1 - 3 tháng hoặc 1 000 microgam, 1 tuần 1 lần, trong 8 tuần, sau đó liều 1 000 microgam, 1 tháng 1 lần. Trẻ em: Tiêm bắp 250 - 1 000 microgam hàng ngày hoặc 2 ngày 1 lần, trong 1 tuần, sau đó dùng hàng tuần và điều chỉnh liều theo đáp ứng của trẻ.

Xịt mũi: Người lớn, 1 nhát xịt (500 microgam) xịt vào một bên mũi, mỗi tuần 1 lần. Điều chỉnh liều hoặc đổi sang dạng thuốc khác sau

1 tháng nếu cần. Trẻ em, độ an toàn và hiệu quả của dạng xịt mũi chưa được thiết lập.

Đường uống: 1 - 2 mg mỗi ngày, trong 1 - 2 tuần; điều trị duy trì: 1 mg mỗi ngày.

#### *Điều trị thiếu máu ác tính*

Tiêm bắp: Người lớn và trẻ em, 100 microgam/ngày, trong 6 - 7 ngày, sau đó cách 1 ngày tiêm 1 lần, trong 7 liều tiếp theo, sau đó cách 3 - 4 ngày tiêm 1 lần, trong 2 - 3 tuần. Khi xét nghiệm huyết học trở về bình thường, dùng liều duy trì 100 microgam, mỗi tháng 1 lần. Hoặc có thể dùng liều như sau:

Điều trị thiếu máu ác tính và các trường hợp thiếu máu hồng cầu to khác không có tổn thương thần kinh: Liều khởi đầu 250 - 1 000 microgam, tiêm bắp 2 ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó 250 microgam, mỗi tuần 1 lần, cho đến khi công thức máu bình thường. Liều duy trì: 1 000 microgam, mỗi tháng 1 lần.

Điều trị thiếu máu ác tính và các trường hợp thiếu máu hồng cầu to khác có tổn thương thần kinh: Liều khởi đầu 1 mg, tiêm bắp 2 ngày 1 lần, cho đến khi có sự cải thiện. Liều duy trì: 1 mg, mỗi tháng 1 lần.

Uống: Để điều trị thiếu máu ác tính khi không dùng được đường tiêm, uống, dùng liều ít nhất 300 microgam mỗi ngày. Có thể tăng liều theo chỉ định của thầy thuốc đến 1 - 2 mg mỗi ngày.

Xịt mũi: Điều trị duy trì thiếu máu ác tính ở người lớn bệnh đã thuyên giảm sau khi dùng vitamin B<sub>12</sub> tiêm bắp và không có triệu chứng ở hệ thần kinh liên quan đến bệnh. Người lớn: 1 nhát xịt (500 microgam) xịt vào một bên mũi, mỗi tuần 1 lần. Điều chỉnh liều hoặc đổi sang dạng thuốc khác sau 1 tháng nếu cần.

*Phòng thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B<sub>12</sub> sau cắt dạ dày, do hội chứng kém hấp thu:* Người lớn và trẻ em: Tiêm bắp 250 - 1 000 microgam, mỗi tháng 1 lần.

*Dùng trong nghiệm pháp Schilling:* Tiêm bắp 1 mg. Phải dùng vitamin B<sub>12</sub> gắn phóng xạ <sup>57</sup>Co hoặc <sup>58</sup>Co uống cùng với tiêm bắp vitamin B<sub>12</sub>. Lấy nước tiểu 24 giờ để tìm lượng vitamin B<sub>12</sub> được đào thải.

*Hỗ trợ điều trị rối loạn quá trình liên giác mạc:* Nhỏ 1 giọt vào túi kết mạc dưới, 3 - 4 lần 1 ngày tùy vào rối loạn ở mắt.

#### **Hydroxocobalamin**

##### *Cách dùng:*

Tiêm: Tiêm bắp, không tiêm tĩnh mạch.

Bột pha tiêm truyền tĩnh mạch: Dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Lọ bột 5 g được hoàn nguyên tạo thành thể tích 200 ml để truyền tĩnh mạch. Khuyến cáo dùng dung dịch natri clorid 0,9% để pha thuốc. Sau khi cho dung dịch natri clorid vào lọ thuốc, úp ngược lọ thuốc và lật ngược lại nhiều lần trong ít nhất 1 phút để thuốc tan hoàn toàn, không được lắc lọ thuốc. Chỉ khi không có dung dịch natri clorid 0,9% thì có thể dùng dung dịch Ringer lactat hoặc glucose 5%.

##### *Điều trị thiếu vitamin B<sub>12</sub>*

Người lớn: Nhẹ: Tiêm bắp 1 mg, mỗi tuần 1 lần hoặc tới 3 lần 1 tuần đến khi cải thiện, sau đó duy trì liều 1 mg, 2 - 3 tháng 1 lần.

Nặng: Tiêm bắp 1 mg, 2 ngày 1 lần, tới 3 tuần, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng; liều duy trì 1 mg, 2 - 3 tháng 1 lần.

Trẻ em: Tiêm bắp 250 - 1 000 microgam hàng ngày hoặc 2 ngày 1 lần, trong 1 tuần, sau đó dùng hàng tuần và điều chỉnh liều theo đáp ứng của trẻ.

##### *Điều trị thiếu máu ác tính*

Người lớn và trẻ em: Nhẹ đến vừa: Tiêm bắp liều khởi đầu 100 microgam mỗi ngày trong từ 2 tuần trở lên đến khi đạt tổng liều 1 - 5 mg; liều duy trì: 30 - 50 microgam mỗi tháng. Nặng: Tiêm

bắp liều khởi đầu 1 mg mỗi ngày, trong 7 ngày hoặc 2 ngày 1 lần, trong 7 - 14 ngày; sau đó duy trì 1 mg, mỗi 2 - 3 tháng.

Hoặc có thể dùng liều như sau:

Điều trị thiếu máu ác tính và các trường hợp thiếu máu hồng cầu to khác không có tổn thương thần kinh: Liều khởi đầu 250 - 1 000 microgam, tiêm bắp 2 ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó 250 microgam, 1 tuần 1 lần, cho đến khi công thức máu bình thường. Liều duy trì: 1 mg, 2 - 3 tháng 1 lần.

Điều trị thiếu máu ác tính và các trường hợp thiếu máu hồng cầu to khác có tổn thương thần kinh: Liều khởi đầu tiêm bắp 1 mg, 2 ngày 1 lần, cho đến khi có sự cải thiện. Liều duy trì: 1 mg, 2 tháng 1 lần. *Phòng thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B<sub>12</sub>*

Tiêm bắp 1 mg, 2 - 3 tháng 1 lần.

*Điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá và bệnh teo thần kinh thị giác Leber's*

Liều khởi đầu 1 mg, tiêm bắp mỗi ngày 1 lần, trong 2 tuần, sau đó 2 lần 1 tuần cho đến khi có sự cải thiện. Liều duy trì: 1 mg, 3 tháng 1 lần.

*Điều trị ngộ độc cyanid (bột pha tiêm truyền tĩnh mạch 5 g)*

Dùng theo đường truyền tĩnh mạch.

Nên dùng cùng các biện pháp loại bỏ chất độc ra khỏi cơ thể và các biện pháp hỗ trợ.

Liều khởi đầu ở người lớn là 5 g (thể tích 200 ml), ở trẻ em là 70 mg/kg trọng lượng cơ thể nhưng không vượt quá 5 g. Tùy vào mức độ ngộ độc và đáp ứng lâm sàng, có thể dùng thêm liều thứ hai như liều khởi đầu. Liều khởi đầu được truyền tĩnh mạch trên 15 phút, liều thứ hai được truyền trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 2 giờ tùy vào tình trạng bệnh nhân.

Tổng liều tối đa ở người lớn không quá 10 g, ở trẻ em không quá 140 mg/kg và không vượt quá 10 g.

#### **Mecobalamin**

*Thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B<sub>12</sub>:* Người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 500 microgam, 3 lần 1 tuần. Sau khoảng 2 tháng, dùng liều duy trì 500 microgam, 1 - 3 tháng 1 lần.

#### **Tương tác thuốc**

Hấp thu vitamin B<sub>12</sub> từ đường tiêu hóa có thể bị giảm khi dùng cùng neomycin, acid aminosalicylic, các thuốc kháng histamin H<sub>2</sub>, biguanid, cholestyramin, kali clorid, methyl dopa và colchicin. Nồng độ trong huyết thanh có thể bị giảm khi dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống.

Cloramphenicol có thể làm giảm tác dụng của vitamin B<sub>12</sub> trong bệnh thiếu máu.

Tác dụng điều trị của vitamin B<sub>12</sub> có thể bị giảm khi dùng đồng thời với omeprazol. Omeprazol làm giảm acid dịch vị, nên làm giảm hấp thu vitamin B<sub>12</sub>. Nếu dùng phối hợp, nên tiêm vitamin B<sub>12</sub>. Nếu dùng thuốc nhỏ mắt chứa vitamin B<sub>12</sub> cùng các thuốc nhỏ mắt khác, phải đợi ít nhất 15 phút giữa 2 thuốc.

Do có màu đỏ đậm, dung dịch hydroxocobalamin truyền tĩnh mạch có thể ảnh hưởng đến việc đánh giá các chỉ số xét nghiệm (như xét nghiệm hóa sinh máu, huyết học, đông máu và xét nghiệm nước tiểu). Dựa vào một số nghiên cứu *in vitro*, ảnh hưởng của liều 5 g hydroxocobalamin lên một số xét nghiệm như sau:

Ảnh hưởng của liều 10 g hydroxocobalamin có thể kéo dài thêm 24 giờ. Mức độ và thời gian ảnh hưởng trên bệnh nhân ngộ độc cyanid có thể thay đổi tùy theo mức độ ngộ độc. Kết quả có thể khác nhau giữa các máy phân tích khác nhau, vì vậy, cần phải thận trọng khi báo cáo và đánh giá kết quả xét nghiệm.

Hydroxocobalamin còn có thể ảnh hưởng đến các chỉ số xét nghiệm

Chỉ số xét nghiệm	Không quan sát thấy ảnh hưởng	Gây tăng	Gây giảm	Không dự đoán trước được	Thời gian ảnh hưởng sau liều 5 g
Sinh hóa	Calci Natri Kali Clorid Urê GGT	Creatinin Bilirubin toàn phần và liên hợp Triglycerid Cholesterol Protein toàn phần Glucose Albumin Phosphatase kiềm	ALT Amylase	Phosphat Acid uric AST Creatin kinase Creatin kinase isoenzym MB (CKMB) Lactat dehydrogenase (LDH)	24 giờ (ngoại trừ bilirubin có thể tới 4 ngày)
Huyết học	Hồng cầu Haematocrit Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) Bạch cầu Bạch cầu lympho Bạch cầu mono Bạch cầu ưa base Bạch cầu trung tính Tiểu cầu	Hemoglobin (Hb) Hemoglobin trung bình hồng cầu (MCH) Hemoglobin trung bình trong một thể tích máu (MCHC)			12 - 16 giờ
Đông máu				Tăng thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) Thời gian prothrombin (PT), Quick, INR	24 giờ

nước tiểu. Ảnh hưởng của các xét nghiệm này có thể kéo dài 48 giờ sau liều 5 g hoặc có thể kéo dài hơn. Cần phải thận trọng khi đánh giá kết quả xét nghiệm nước tiểu.

#### Tương kỵ

Hydroxocobalamin dạng bột 5 g:

Không được pha thuốc với các sản phẩm khác, ngoại trừ dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% và Ringer lactat.

Tương kỵ vật lý (xuất hiện kết tủa) đã được quan sát khi trộn dung dịch hydroxocobalamin hoàn nguyên với các thuốc sau: diazepam, dobutamin, dopamin, fentanyl, nitroglycerin, pentobarbital, natri phenytoin, propofol và thiopental.

Tương kỵ hóa học đã được quan sát khi trộn dung dịch hydroxocobalamin hoàn nguyên với các thuốc sau: epinephrin, lidocain hydroclorid, adenosin, atropin, midazolam, ketamin, succinylcholin clorid, amiodaron hydroclorid, natri bicarbonat, natri thiosulfat, natri nitrit, acid ascorbic.

Do đó, những thuốc này và các thuốc khác không được tiêm đồng thời vào cùng một đường truyền tĩnh mạch với hydroxocobalamin. Không khuyến cáo truyền đồng thời hydroxocobalamin với máu và các sản phẩm từ máu vào cùng một đường truyền tĩnh mạch.

#### Quá liều và xử trí

Hydroxocobalamin dùng để điều trị ngộ độc cyanid: Nếu quá liều xảy ra, điều trị các triệu chứng, có thể chạy thận nhân tạo trong trường hợp độc tính liên quan rõ rệt đến hydroxocobalamin. Tuy nhiên, do có màu đỏ sẫm, hydroxocobalamin có thể ảnh hưởng đến hoạt động của máy chạy thận nhân tạo.

Cập nhật lần cuối: 2019.

## VITAMIN D VÀ CÁC THUỐC TƯƠNG TỰ

**Tên chung quốc tế:** Vitamin D and analogues.

**Mã ATC:** A11CC01 (Ergocalciferol)

A11CC02 (Dihydrovitamin D<sub>2</sub>)

A11CC03 (Alfacalcidol)

A11CC04; D05A X03 (Calcitriol)

A11CC05 (Calecalciferol)

A11CC06 (Calcifediol)

H05BX02 (Paricalcitol)

D05AX02 (Calcipotriol)

D05AX04 (Tacalcitol)

**Loại thuốc:** A11CC: vitamin D và các thuốc tương tự; H05BX: thuốc kháng cận giáp; D05AX: thuốc điều trị vẩy nến tại chỗ.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Một đơn vị quốc tế (IU) vitamin D có 25 nanogram ergocalciferol, nghĩa là 1 mg ergocalciferol tương đương với 40 000 IU vitamin D. *Ergocalciferol (Calciferol, vitamin D<sub>2</sub>)*.

Viên nén: 5 000 IU, 10 000 IU.

Viên nang: 50 000 IU.

Dung dịch uống: 1 500 IU/ml (lọ 20 ml), 3 000 IU/ml (lọ 60 ml), 20 000 IU/ml (lọ 20 ml), 5 000 IU/ml (lọ 10 ml), 400 000 IU/ml (ống 1,5 ml).

Dung dịch tiêm: 300 000 IU/ml (ống 1 ml), 400 000 IU/ml (ống 1,5 ml).

*Dihydrovitamin D<sub>2</sub>*

Dung dịch uống: 250 microgam/ml.

*Alfacalcidol (1 alpha - hydroxycholecalciferol)*

Viên nang: 250 nanogram, 500 nanogram, 1 microgam.

Dung dịch uống: 2 microgam/ml (0,1 microlit/giọt) (lọ 10 ml, 20 ml).

Dung dịch tiêm: 2 microgam/ml (ống 0,5 ml, 1 ml).

*Calcitriol (1,25 - dihydroxycholecalciferol)*