

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 (Dihydrotachysterol)

A11CC03 (Alfacalcidol)

A11CC04; D05A X03 (Calcitriol)

A11CC05 (Colecalciferol)

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 D₂)*.

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).

Dihydrotachysterol

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)

Viên nang: 250 nanogam, 500 nanogam.

Dung dịch uống: 1 microgam/ml (lọ 10 ml).

Mỡ bôi ngoài da: 3 microgam/g (tuýp 15 g, 30 g, 100 g).

Colecalciferol (cholecalciferol, vitamin D₃)

Viên nén: 400 IU, 800 IU, 1 000 IU, 4 000 IU, 5 000 IU, 10 000 IU, 20 000 IU, 25 000 IU, 50 000 IU.

Viên nhai: 280 IU, 1 000 IU.

Viên nén sủi bọt: 2 000 IU.

Viên nang: 400 IU, 500 IU, 600 IU, 800 IU, 1 000 IU, 2 200 IU, 2 500 IU, 3 000 IU, 3 200 IU, 4 000 IU, 5 000 IU, 5 600 IU, 10 000 IU, 20 000 IU, 30 000 IU, 40 000 IU, 50 000 IU.

Dung dịch uống: 3 000 IU/ml (lọ 100 ml), 10 000 IU/ml (ống 2,5 ml), 25 000 IU/ml (ống 1 ml), 50 000 IU/ml (ống 1 ml).

Dung dịch nhỏ giọt: 20 000 IU/ml (lọ 10 ml), 200 IU/giọt (lọ 50 ml), 2 500 IU/giọt (lọ 50 ml), 2 740 IU/ml (lọ 25 ml), 2 400 IU/ml (lọ 10 ml), 10 000 IU/ml (lọ 10 ml).

Calcifediol

Viên nang giải phóng kéo dài: 0,03 mg.

Dung dịch uống: 15 mg/100 ml (lọ 10 ml).

Paricalcitol

Viên nang: 1 microgam, 2 microgam.

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

Calcipotriol

Mỡ: 50 microgam/g (tuýp 30 g, 60 g, 100 g, 120 g).

Dung dịch dùng cho da dầu: 50 microgam/ml (lọ 30 ml, 60 ml, 100 ml, 120 ml).

Tacalcitol

Mỡ: 4 microgam/g (tuýp 5 g, 20 g, 30 g, 100 g).

Nhũ dịch dùng ngoài: 4 microgam/g (lọ 20 ml, 30 ml, 50 ml).

Dược lực học

Thuật ngữ vitamin D dùng để chỉ một nhóm các hợp chất sterol có cấu trúc hóa học tương tự nhau. Các hợp chất đó bao gồm: Ergocalciferol (vitamin D₂), coilecalciferol (vitamin D₃), alfacalcidol (1 alpha - hydroxycoilecalciferol), calcifediol (25-hydroxycoilecalciferol), calcitriol (1 alpha, 25-dihydroxycoilecalciferol) và dihydrotachysterol. Các chất này vào cơ thể được chuyển hóa thành các chất có hoạt tính 1,25-dihydroxyergocalciferol, 1,25-dihydroxycoilecalciferol (calcitriol) và 25-hydroxydihydrotachysterol, cùng với hormon tuyến cận giáp và calcitonin điều hòa nồng độ calci trong huyết thanh. Ngoài ra, paricalcitol là chất tương tự (analog) tổng hợp của vitamin D). Vitamin D có vai trò quan trọng ở ruột (tăng khả năng hấp thu calci và phospho); ở xương (tăng quá trình khoáng hóa xương do tác dụng trực tiếp trên quá trình tạo xương và tác dụng gián tiếp thông qua ruột, tuyến cận giáp).

Thiếu vitamin D xảy ra khi không tiếp xúc đủ với ánh nắng mặt trời hoặc chế độ ăn cung cấp không đủ. Dấu hiệu thiếu thường xảy ra sau một thời gian do vitamin D được từ từ giải phóng từ các dạng dự trữ trong cơ thể. Tình trạng này có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, người già, người mắc hội chứng kém hấp thu chất béo, các tình trạng bệnh như suy thận có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa vitamin D thành dạng có hoạt tính.

Thiếu vitamin D dẫn đến các tình trạng bệnh lý hạ calci, hạ phosphat huyết, giảm hoặc mất khoáng hóa xương, đau xương, gãy xương, yếu cơ. Ở trẻ em có thể gây chậm phát triển, dị tật xương, đặc biệt ở xương dài (còi xương).

Colecalciferol (vitamin D₃) được sản xuất ở da dưới tác động của tia UV từ ánh nắng mặt trời. *Colecalciferol* (vitamin D₃) và *ergocalciferol* (vitamin D₂) sau khi hấp thu vào cơ thể được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính 25-hydroxycoilecalciferol (calcifediol) và 1,25-dihydroxycoilecalciferol (calcitriol). *Colecalciferol* và

ergocalciferol có thời gian khởi phát tác dụng chậm và thời gian kéo dài tác dụng tương đối dài.

Calcifediol (25-hydroxycoilecalciferol) là chất chuyển hóa trung gian (chất chuyển hóa đầu tiên của vitamin D) nhưng cũng có hoạt tính và thường được chuyển thành chất có hoạt tính mạnh hơn là 1,25-dihydroxycoilecalciferol (calcitriol).

Calcitriol là dạng có hoạt tính của vitamin D₃. Nó thường được tạo ra ở thận từ tiền chất là calcifediol. Ở nồng độ sinh lý, nó tăng sự hấp thu calci và phospho ở ruột và có vai trò quan trọng trong điều hòa sự khoáng hóa xương. Sự suy giảm sản xuất calcitriol ở bệnh nhân suy thận góp phần dẫn đến bất thường chuyển hóa xương. Tác dụng của calcitriol thông qua receptor vitamin D (VDR), một receptor nhân biểu hiện ở phần lớn các loại tế bào và hoạt động như một yếu tố phiên mã hoạt hóa chất gắn, gắn vào các vị trí trên DNA để điều hòa sự biểu hiện các gen đích.

Alfacalcidol là chất tương tự (analog) tổng hợp của calcitriol; cùng với calcitriol là các dạng vitamin D có hoạt tính mạnh và nhanh.

Dihydrotachysterol là một chất tương tự tổng hợp của vitamin D và được dùng trong điều trị suy tuyến cận giáp. Tác dụng của dihydrotachysterol giống với tác dụng của calciferol và vitamin D₂. Dihydrotachysterol có hoạt tính chống còi xương tương đối yếu nhưng khởi phát tác dụng nhanh hơn và thải trừ nhanh hơn calciferol và không cần hydroxy hóa ở thận.

Paricalcitol là chất tương tự (analog) tổng hợp của calcitriol. Khác với calcitriol, paricalcitol có tác dụng hoạt hóa receptor của vitamin D (VDR) chọn lọc. Paricalcitol có tác dụng chọn lọc lên VDR ở tuyến cận giáp mà không làm tăng hoạt động của VDR ở ruột và ít hoạt tính hơn lên sự hủy xương. Paricalcitol cũng làm tăng hoạt động của các receptor calci ở tuyến cận giáp. Paricalcitol giảm nồng độ hormon cận giáp (PTH) bằng cách ức chế sự tăng sinh tuyến cận giáp và giảm tổng hợp và bài tiết PTH, mà ít ảnh hưởng lên nồng độ calci và phospho, do đó có thể ảnh hưởng trực tiếp đến các tế bào xương để duy trì khối lượng xương và cải thiện khoáng hóa bề mặt xương. Do đó, paricalcitol có thể phòng hoặc điều trị các bệnh lý chuyển hóa xương có liên quan đến bệnh thận mạn tính.

Các thuốc tương tự vitamin D dùng tại chỗ bao gồm calcipotriol, tacalcitol và calcitriol được dùng để điều trị vẩy nến chủ yếu vì có tác dụng ức chế sự tăng sinh và kích thích biệt hóa tế bào keratin. Cơ chế này là cơ sở cho hiệu quả trong điều trị vẩy nến. Ngoài ra, calcitriol còn ức chế tăng sinh tế bào lympho T và giảm sản xuất các yếu tố gây viêm khác.

Dược động học

Hấp thu: Vitamin D và các thuốc tương tự được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nếu hấp thu mỡ bình thường. Các vitamin D₂ và D₃ đều được hấp thu từ ruột non, vitamin D₃ có thể được hấp thu tốt hơn. Mật cần thiết cho hấp thu vitamin D ở ruột.

Sau khi uống calcifediol, nồng độ đỉnh của nó trong huyết thanh đạt được trong vòng 4 giờ.

Sau khi uống hoặc tiêm bắp ergocalciferol, tác dụng tăng calci huyết bắt đầu từ 10 - 24 giờ; tác dụng tăng calci huyết cao nhất vào khoảng 4 tuần sau khi cho hàng ngày một liều cố định và tác dụng của thuốc có thể kéo dài 2 tháng hoặc hơn.

Sau khi uống calcitriol, mật khoảng 2 giờ trước khi tăng hấp thu calci ở đường tiêu hóa. Tác dụng tăng calci huyết cao nhất khoảng 10 giờ và thời gian tác dụng của calcitriol là 3 - 5 ngày.

Sau khi uống dihydrotachysterol, calci tăng trong huyết thanh vài giờ sau và tăng cao nhất khoảng 2 tuần sau khi cho hàng ngày một liều cố định và khoảng một tuần sau khi cho một liều tấn công tiếp theo liều duy trì hàng ngày. Thời gian tác dụng của dihydrotachysterol khoảng 2 tuần.

Sau khi uống paricalcitol (0,24 microgam/kg, ở người khỏe mạnh),

nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 630 picogram/ml đạt được trong vòng 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối 72%. Thức ăn làm chậm nồng độ thuốc đạt đỉnh (khoảng 2 giờ), nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của paricalcitol uống. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp paricalcitol (0,24 microgam/kg ở người suy thận mạn), sau 5 phút đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (khoảng 1850 picogram/ml). Thâm phân máu không tác động đến nồng độ paricalcitol trong huyết tương.

Phân bố: Trong máu, vitamin D và các chất chuyển hóa gắn với alpha - globulin (protein gắn vitamin D) đặc hiệu. Vitamin D được dự trữ ở tế bào mỡ, tế bào cơ vân trong thời gian dài. Ergocalciferol và colecalciferol có thời gian khởi phát tác dụng chậm hơn và thời gian kéo dài tác dụng dài hơn. Calcitriol và alfacalcidol có tác dụng nhanh hơn và nửa đời ngắn hơn.

Chuyển hóa và thải trừ: Ở gan, ergocalciferol và colecalciferol được hydroxyl hóa ở ty thể thành 25-hydroxyergocalciferol và 25-hydroxycolecalciferol (calcifediol) tương ứng. Các hợp chất này lại hydroxyl hóa ở thận nhờ enzym vitamin D 1-hydroxylase để tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính 1,25-dihydroxyergocalciferol và 1,25-dihydroxycolecalciferol (calcitriol) tương ứng. Nửa đời của các chất chuyển hóa 25-hydroxy trong máu khoảng từ 10 ngày đến 3 tuần và nửa đời của các chất chuyển hóa 1,25-hydroxy khoảng 4 - 6 giờ, tiếp tục chuyển hóa thêm ở thận để tạo thành các dẫn chất 1,24, 25-trihydroxy.

Trong số các thuốc tương tự tổng hợp, alfacalcidol, dihydrotachysterol được chuyển hóa trực tiếp ở gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính (calcitriol, 25-hydroxydihydrotachysterol và 1,25-dihydroxyergocalciferol tương ứng).

Sau khi uống paricalcitol, thuốc chuyển hóa mạnh. *In vitro* cho thấy paricalcitol được chuyển hóa nhờ các enzym ở gan và không ở gan, bao gồm CYP3A4 và uridin diphosphat - glucuronosyltransferase (UGT) 1A4. Sau khi uống paricalcitol ở người có bệnh thận mạn, nửa đời trung bình là 17 - 20 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch paricalcitol với liều dao động từ 0,04 - 0,24 microgam/kg, nồng độ thuốc giảm nhanh trong 2 giờ đầu, tiếp theo là đào thải theo log - tuyến tính với nửa đời trung bình khoảng 14 - 15 giờ. Paricalcitol đào thải chủ yếu qua mật và phân. Paricalcitol không loại bỏ được bằng thâm phân máu.

Các hợp chất vitamin D và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải qua mật và phân, chỉ một lượng nhỏ qua nước tiểu. Một ít qua tuần hoàn ruột gan nhưng có vai trò không đáng kể vào cơ chế duy trì vitamin D.

Được động học của các thuốc tương tự vitamin D dùng tại chỗ:
Calcipotriol: Dữ liệu còn hạn chế cho thấy dùng tại chỗ liều đơn dưới 1% liều được hấp thu.

Tacalcitol: Dùng liều đơn hoặc lặp lại tacalcitol, thuốc hấp thu toàn thân qua da bị vẩy nến dưới 0,5%. Tacalcitol gắn hoàn toàn với protein huyết tương. Chất chuyển hóa chính là 1 α ,24,25 (OH) $_3$ vitamin D $_3$.

Calcitriol: Tỷ lệ hấp thu từ dạng thuốc dùng tại chỗ trung bình khoảng 10%.

Chỉ định

Các dạng dùng đường toàn thân

Thiếu vitamin D (ergocalciferol, calcifediol, colecalciferol).

Còi xương do dinh dưỡng, do thiếu vitamin D, do giảm phosphat huyết ở trẻ em (ergocalciferol, calcifediol, alfacalcidol, calcitriol).

Nhuễn xương do dinh dưỡng hoặc kém hấp thu ở người lớn (calcifediol).

Phòng thiếu vitamin D cho bệnh nhân suy thận (calcifediol, alfacalcidol); bổ sung vitamin D cho bệnh nhân suy thận nặng

(alfacalcidol).

Loãng xương do mãn kinh, loạn dưỡng xương do thận (calcitriol). Hạ calci huyết do suy tuyến cận giáp (ergocalciferol, dihydrotachysterol, alfacalcidol, calcitriol), do corticoid hoặc thuốc chống co giật (calcifediol).

Cường cận giáp thứ phát ở người bệnh thận mạn giai đoạn 3 hoặc 4 và nồng độ 25-hydroxy vitamin D < 30 nanogram/ml (calcifediol); cường cận giáp thứ phát do suy thận mạn giai đoạn 3 và 4; giai đoạn 5 ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo hoặc thâm phân phúc mạc (paricalcitol).

Các dạng dùng ngoài da (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol)

Điều trị vẩy nến thể mảng ở người lớn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Tăng calci huyết.

Ngộ độc vitamin D.

Calci hóa lạc chỗ.

Thận trọng

Chế độ ăn với lượng calci phù hợp là cần thiết cho đáp ứng lâm sàng khi điều trị. Tăng đột ngột lượng calci đưa vào cơ thể do thay đổi chế độ ăn hoặc không kiểm soát được lượng calci đưa vào cơ thể có thể gây tăng calci huyết. Việc bổ sung calci tùy từng bệnh nhân và phải giám sát chặt chẽ.

Thận trọng khi dùng với các chất bổ sung vitamin D, các thuốc khác chứa vitamin D. Tính tổng liều vitamin D khi phối hợp các dạng vitamin D.

Theo dõi nồng độ calci huyết và calci niệu trước khi điều trị, 1 - 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị và thường 3 tháng 1 lần. Nồng độ phosphat, maggesi và phosphatase kiềm cũng nên được theo dõi định kỳ.

Tình trạng tăng calci huyết có thể xảy ra ở bệnh nhân, đặc biệt những bệnh nhân bất động có nguy cơ cao tăng calci huyết.

Bệnh nhân cần được thông báo các triệu chứng lâm sàng liên quan đến tăng calci huyết: đau cơ, đau xương, yếu cơ, lẫn lộn, mất nước, chán ăn, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, táo bón, đa niệu, và mờ hồi, đau đầu, khát nhiều, tăng huyết áp, ngủ gà. Tình trạng tăng calci huyết có thể nhanh chóng được điều chỉnh bằng cách dùng điều trị đến khi nồng độ calci huyết trở về bình thường. Sau đó, có thể bắt đầu điều trị lại với liều thấp hơn và theo dõi nồng độ calci.

Tăng calci huyết mạn tính có thể liên quan đến calci hóa mạch máu toàn thể và calci hóa các mô mềm khác. Do đó, có thể làm nặng thêm xơ vữa động mạch, xơ cứng van tim hoặc sỏi thận. Suy giảm chức năng thận thoáng qua hoặc kéo dài đã được quan sát. Vì vậy, thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận, sỏi calci ở thận hoặc bệnh tim, xơ vữa động mạch.

Dùng cùng digitalis khi có tình trạng tăng calci huyết có thể tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Những bệnh nhân còi xương kháng vitamin D (hạ phosphat huyết có tính gia đình) cần tiếp tục điều trị phosphat uống. Tuy nhiên, cần lưu ý khả năng calcitriol làm tăng hấp thu phosphat ở ruột.

Duy trì lượng dịch đưa vào phù hợp.

Thuốc có thể làm tăng nồng độ phosphat vô cơ trong máu. Ở những bệnh nhân hạ phosphat huyết (như bệnh nhân còi xương kháng vitamin D hạ phosphat huyết có tính gia đình), cần duy trì nồng độ phosphat huyết ở mức bình thường (2 - 5 mg/100 ml hoặc 0,65 - 1,62 mmol/lít) bằng cách uống các chất gắn phosphat nhưng cần lưu ý khả năng calcitriol làm tăng hấp thu phosphat ở ruột.

Thận trọng khi dùng vitamin D cho trẻ em và bệnh nhân có thể tăng tính nhạy cảm với tác dụng của thuốc.

Thận trọng khi dùng dạng tiêm với bệnh nhân còi xương kháng

vitamin D vì khoảng cách giữa liều độc và liều điều trị hẹp.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bệnh lý u hạt như sarcoidosis do tăng nguy cơ chuyển hóa vitamin D thành dạng có hoạt tính. Theo dõi nồng độ calci trong máu và nước tiểu.

Ergocalciferol: Không khuyến cáo dùng ergocalciferol cho bệnh nhân suy tuyến cận giáp. Khi dùng ergocalciferol mà có suy tuyến cận giáp, có thể dùng calci, hormon tuyến cận giáp hoặc dihydrotachysterol. Nếu xảy ra tăng glucose máu, nên ngừng dùng ergocalciferol ngay.

Alfacalcidol: Ở bệnh nhân bệnh xương do thận hoặc suy thận nặng, một chất gắn phosphat nên được dùng cùng alfacalcidol để đề phòng tăng phosphat huyết và nguy cơ calci hóa lạc chỗ.

Calcitriol: Khi điều trị bằng calcitriol, nên ngừng dùng các hợp chất vitamin D khác. Calcitriol là chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất của vitamin D nên không kê đơn bất kỳ sản phẩm nào có chứa vitamin D khi điều trị calcitriol để tránh gây ra ngộ độc vitamin D. Bệnh nhân chuyển từ dạng vitamin D tác dụng dài (như ergocalciferol hoặc colecalciferol) sang dùng calcitriol, có thể cần vài tháng để nồng độ ergocalciferol trong máu trở về bình thường, tránh nguy cơ tăng calci huyết. Ngừng ngay calcitriol khi nồng độ calci huyết tăng đến 1 mg/100 ml (250 micromol/lít) trên bình thường (9 - 11 mg/100 ml hoặc 2 250 - 2 750 micromol/lít), hoặc nồng độ creatinin tăng > 120 micromol/lít cho đến khi nồng độ calci trở về bình thường.

Paricalcitol: Ước chế quá mức PTH có thể làm tăng nồng độ calci huyết và dẫn đến bệnh xương chuyển hóa. Theo dõi bệnh nhân, điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân.

Các dạng dùng ngoài da (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol)

Thận trọng khi dùng trên da mặt do nguy cơ kích ứng.

Tránh tiếp xúc với mắt.

Hạn chế hoặc tránh tiếp xúc với tia UV khi điều trị với calcipotriol. Rửa tay sạch sau khi bôi thuốc để tránh tiếp xúc với vùng da không tổn thương. Mỗi ngày không bôi quá 35% diện tích cơ thể.

Do nguy cơ ảnh hưởng lên chuyển hóa calci, không dùng cùng các chất làm tăng hấp thu (như acid salicylic). Không băng ép sau khi bôi thuốc.

Trong trường hợp kích ứng nặng hoặc dị ứng do tiếp xúc, nên ngừng điều trị và có biện pháp điều trị thích hợp.

Mặc dù không có trường hợp tăng calci huyết đáng kể trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trường hợp hấp thu qua da đã xảy ra và dùng quá liều dạng bôi tại chỗ có thể dẫn đến ADR toàn thân như tăng calci huyết và nước tiểu.

Dùng điều trị ở bệnh nhân tăng calci huyết. Theo dõi nồng độ calci ở bệnh nhân suy thận. Nên tránh dùng cho bệnh nhân suy gan, thận nặng. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị dạng vẩy nến khác vì tăng calci huyết đã được báo cáo ở bệnh nhân vẩy nến mụn mủ toàn thân hoặc vẩy nến đỏ da toàn thân bong vẩy.

Thời kỳ mang thai

Tăng calci huyết trong thời kỳ mang thai có thể gây dị dạng (hẹp van động mạch chủ, bệnh võng mạc và chậm phát triển tinh thần và thể lực) và suy cận giáp cho thai nhi.

Tính an toàn của vitamin D và các thuốc tương tự ở người mang thai chưa được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy vitamin D và các thuốc tương tự có thể gây bất thường cho thai. Chưa có bằng chứng vitamin D gây quái thai ở người kể cả khi dùng liều cao. Tuy nhiên, các dữ liệu về sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai còn hạn chế, chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích mang lại vượt trội so với nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin D và các chất tương tự tiết vào sữa. Vì vậy, không nên dùng vitamin D cho người cho con bú. Nếu mẹ dùng thuốc, phải giám sát chặt chẽ tăng calci huyết và các dấu hiệu nhiễm độc vitamin D ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Miễn dịch: Quá mẫn, mày đay.

Chuyển hóa: tăng calci huyết, tăng phosphat huyết, giảm cảm giác thèm ăn, mất nước, khát nhiều, giảm cân, nhiễm acid nhẹ.

TKTW: lảo đảo, thờ ơ, rối loạn tâm thần, đau đầu, chóng mặt, yếu cơ, rối loạn cảm giác, buồn ngủ.

Tiêu hóa: đau bụng, khó chịu, tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, nôn, liệt ruột, viêm tụy.

Da và tổ chức dưới da: ban da (gồm cả ban đỏ, ban da dát sần, ban da mụn mủ), ngứa, mày đay.

Cơ và mô liên kết: đau cơ, chậm phát triển.

Tiết niệu: tăng calci niệu, sỏi thận, lắng đọng calci ở thận, suy thận (bao gồm suy thận cấp), nhiễm khuẩn tiết niệu, đa niệu, tiểu về đêm, tăng creatinin huyết.

Rối loạn chung và tại chỗ: mệt mỏi, suy nhược, rét run, lắng đọng calci.

Tim mạch: rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Paricalcitol

Nhiễm trùng: nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm thanh quản, nhiễm trùng âm đạo, cúm.

Tăng sinh lành tính và ác tính: ung thư vú.

Huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết.

Hệ miễn dịch: quá mẫn, phù thanh quản, phù mạch, mày đay.

Nội tiết: suy cận giáp, cường cận giáp.

Chuyển hóa: tăng calci huyết, tăng phosphat huyết, tăng kali huyết, chán ăn.

Tâm thần: lảo đảo, mê sảng, rối loạn giải thể nhân cách, kích động, mất ngủ, bồn chồn.

Thần kinh: đau đầu, rối loạn vị giác, hôn mê, tai biến mạch máu não, nhồi máu não thoáng qua, ngất, giật rung cơ, giảm cảm giác, dị cảm, chóng mặt.

Mắt: tăng nhãn áp, viêm kết mạc.

Tai: rối loạn tai.

Tim: ngừng tim, rối loạn nhịp, cuồng nhĩ.

Mạch: tăng nhãn áp, hạ huyết áp.

Hô hấp: phù phổi, hen, khó thở, ho, chảy máu cam.

Tiêu hóa: chảy máu trực tràng, viêm đại tràng, tiêu chảy, viêm dạ dày, khó tiêu, đau bụng, táo bón, buồn nôn, nôn, khô miệng, rối loạn tiêu hóa, khó nuốt, chảy máu tiêu hóa.

Da và tổ chức dưới da: ngứa, viêm da bong nước, hói, rậm lông, ban, tăng tiết mồ hôi.

Cơ - xương - khớp: đau khớp, cứng khớp, đau lưng, co giật cơ, đau cơ.

Sinh dục: đau vú, rối loạn cương dương.

Rối loạn chung và tại chỗ: rối loạn dáng đi, phù, phù ngoại biên, đau, đau chỗ tiêm, sốt, đau ngực, rét run, khát, suy nhược.

Xét nghiệm: kéo dài thời gian chảy máu, tăng AST, bất thường xét nghiệm.

Các dạng dùng ngoài da (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol)

Calcipotriol

Không thường gặp: viêm nang lông.

Miễn dịch: Hiếm gặp: quá mẫn, phù mạch.

Chuyển hóa: Hiếm gặp: tăng calci huyết

Da và tổ chức dưới da: Thường gặp: kích ứng da, ngứa, cảm giác bỏng rát da, ban đỏ, phản ứng bong nước, làm nặng thêm vẩy nến, viêm da tiếp xúc, bong da. Không thường gặp: khô da, ban (bao

gồm ban đỏ, ban dát sần, ban dạng sởi, ban mụn mủ). Hiếm gặp: mày đay, phù da, viêm da đầu, nhạy cảm ánh sáng.

Tiết niệu: Hiếm gặp: tăng calci niệu.

Rối loạn chung và tại chỗ: Thường gặp: đau chỗ bôi. Không thường gặp: thay đổi sắc tố tại chỗ bôi.

Tacalcitol

Chuyển hóa: Không rõ tần suất: Tăng calci huyết.

Da và tổ chức dưới da: Hiếm gặp: kích ứng da (bong rát, ban đỏ), ngứa, viêm da tiếp xúc, nặng thêm vẩy nến.

Calcitriol

Da và tổ chức dưới da: Thường gặp: ngứa, khó chịu ở da, kích ứng da, ban đỏ. Không thường gặp: khô da, vẩy nến. Không rõ tần suất: phù da, viêm da tiếp xúc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tránh điều trị quá tích cực giảm calci huyết, vì chuyển thành tăng calci huyết còn nguy hiểm hơn. Thường xuyên xác định nồng độ calci huyết thanh, nên duy trì ở mức 9 - 10 mg/decilít (4,5 - 5 mEq/lít). Nồng độ calci huyết thanh thường không được vượt quá 11 mg/decilít.

Trong khi điều trị bằng vitamin D, cần định kỳ đo nồng độ calci, phosphat, magnesi huyết thanh, nitơ urê huyết, phosphatase kiềm huyết, calci và phosphat trong nước tiểu 24 giờ.

Giảm nồng độ phosphatase kiềm thường xuất hiện trước tăng calci huyết ở người nhuyễn xương hoặc loạn dưỡng xương do thận.

Nên cho uống nhiều nước hoặc truyền dịch để làm tăng thể tích nước tiểu, nhằm tránh tạo sỏi thận ở người tăng calci niệu.

Liều lượng và cách dùng

Ergocalciferol

Người lớn

Thiếu vitamin D do kém hấp thu ở ruột hoặc bệnh gan mạn tính: Uống: không quá 40 000 IU/ngày. Tiêm bắp 300 000 - 600 000 IU, 1 năm 1 lần.

Hạ calci huyết do suy tuyến cận giáp để đạt nồng độ calci huyết bình thường: Uống, không quá 100 000 IU/ngày.

Phòng thiếu vitamin D: Uống 400 IU/ngày.

Điều trị thiếu vitamin D: Uống 800 IU/ngày, có thể dùng liều cao hơn trong trường hợp thiếu nặng.

Trẻ em

Thiếu vitamin D do kém hấp thu ở ruột hoặc bệnh gan mạn tính: Uống: Trẻ 1 - 11 tuổi: 10 000 - 25 000 IU/ngày; trẻ 12 - 17 tuổi: 10 000 - 40 000 IU/ngày. Điều chỉnh liều nếu cần.

Còi xương do thiếu vitamin D do dinh dưỡng: Uống: Trẻ 1 - 5 tháng: 3 000 IU/ngày, điều chỉnh liều nếu cần. Trẻ 6 tháng - 11 tuổi: 6 000 IU/ngày. Trẻ 12 - 17 tuổi: 10 000 IU/ngày, điều chỉnh liều nếu cần.

Bổ sung vào chế độ dinh dưỡng hoặc nhu cầu sinh lý/Phòng còi xương: Uống: trẻ sơ sinh 400 IU/ngày, trẻ em: 400 - 600 IU/ngày.

Dihydrotachysterol

Người lớn

Dùng theo đường uống.

Điều trị chuột rút do hạ calci huyết cấp tính, mạn tính và tiềm tàng do suy tuyến cận giáp:

Trường hợp cấp tính: 750 - 1 250 microgam (3 - 5 ml) mỗi ngày trong 3 ngày đầu điều trị và tiếp tục 2 - 3 ngày sau tùy vào xét nghiệm calci huyết và nước tiểu. Liều duy trì: từ 250 - 1 750 microgam (1 - 7 ml) mỗi tuần, tùy vào xét nghiệm calci huyết và nước tiểu.

Trường hợp mạn tính: Liều khởi đầu 500 microgam (2 ml) mỗi ngày hoặc 2 ngày 1 lần có thể duy trì nồng độ calci huyết bình thường ở các trường hợp mức độ vừa. Có thể phải tăng liều trong

thời kỳ hành kinh và các giai đoạn hoạt động bất thường.

Không có khuyến cáo liều đặc hiệu ở trẻ em.

Alfacalcidol

Người lớn

Bổ sung vitamin D cho bệnh nhân suy thận nặng: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch: Khởi đầu 1 microgam/ngày, điều chỉnh liều để tránh tăng calci huyết; duy trì: 0,25 - 1 microgam/ngày. Người già: Khởi đầu 0,5 microgam/ngày, điều chỉnh liều để tránh tăng calci huyết; duy trì: 0,25 - 1 microgam/ngày.

Còi xương do hạ phosphat huyết; hạ calci huyết dai dẳng do suy tuyến cận giáp hoặc giả suy cận giáp: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch: trẻ 1 tháng - 11 tuổi: 25 - 50 nanogam/kg, 1 lần/ngày, điều chỉnh liều nếu cần, tối đa 1 microgam/ngày. Trẻ 12 - 17 tuổi: 1 microgam/lần/ngày, điều chỉnh liều nếu cần.

Phòng thiếu vitamin D do bệnh thận hoặc bệnh gan ứ mật: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch: trẻ 1 tháng - 11 tuổi (< 20 kg): 15 - 30 nanogam/lần/ngày (tối đa 500 nanogam/liều). Trẻ 1 tháng - 11 tuổi (≥ 20 kg): 250 - 500 nanogam/lần/ngày, điều chỉnh liều nếu cần.

1 giọt alfacalcidol 2 microgam/ml chứa khoảng 100 nanogam alfacalcidol.

Calcitriol

Người lớn

Loạn dưỡng xương do thận: Khởi đầu 250 nanogam/ngày, điều chỉnh liều 250 nanogam mỗi 2 - 4 tuần nếu cần, liều thông thường 0,5 - 1 microgam/ngày.

Loạn dưỡng xương do thận trên bệnh nhân có nồng độ calci huyết bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ: Khởi đầu 250 nanogam, 2 ngày 1 lần, điều chỉnh liều 250 nanogam mỗi 2 - 4 tuần nếu cần, liều thông thường 0,5 - 1 microgam/ngày.

Loãng xương do mãn kinh: uống 250 nanogam, 2 lần/ngày, theo dõi nồng độ calci và creatinin huyết.

Trẻ em

Còi xương do thiếu vitamin D/Còi xương do giảm phosphat huyết/Hạ calci huyết dai dẳng do suy cận giáp/giả suy cận giáp: Uống. Trẻ 1 tháng - 11 tuổi: khởi đầu 15 nanogam/kg, 1 lần/ngày (tối đa 250 nanogam/lần), tăng lên 5 nanogam/kg/ngày, mỗi 2 - 4 tuần nếu cần (tối đa 250 nanogam/lần).

Trẻ 12 - 17 tuổi: Khởi đầu 250 nanogam, 1 lần/ngày (tối đa 250 nanogam/lần), tăng lên 5 nanogam/kg/ngày, mỗi 2 - 4 tuần nếu cần (tối đa 250 nanogam/lần); liều thông thường: 0,5 - 1 microgam/ngày.

Colecalciferol

Người lớn:

Phòng thiếu vitamin D: Uống 400 IU/ngày

Điều trị thiếu vitamin D: Uống 800 IU/ngày.

Liều dùng có thể cao hơn tùy từng bệnh nhân.

Trẻ em: Uống 400 IU/ngày. Liều dùng có thể cao hơn tùy từng bệnh nhân.

Calcifediol

Viên nang giải phóng kéo dài

Nuốt nguyên viên thuốc.

Liều khởi đầu: Uống 30 microgam/lần/ngày vào buổi tối khi đi ngủ. Nên bắt đầu điều trị khi nồng độ calci dưới 9,8 mg/dl. Theo dõi nồng độ calci, phospho, 25-hydroxyvitamin D, iPTH (intact PTH) 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều.

Tăng liều đến 60 microgam/lần/ngày sau 3 tháng nếu iPTH dưới mục tiêu điều trị. Đảm bảo rằng nồng độ calci huyết < 9,8 mg/dl, phospho < 5,5 mg/dl và 25-hydroxyvitamin D < 100 nanogam/ml trước khi tăng liều.

Duy trì liều nếu iPTH duy trì ở mức thấp bất thường, nồng độ calci tăng hơn giới hạn bình thường hoặc 25-hydroxyvitamin D trên 100 nanogam/ml.

Dung dịch

Có thể pha với nước để uống.

Người lớn:

Nhuyễn xương (do dinh dưỡng 2 - 5 giọt/ngày hoặc do kém hấp thu 4 - 10 giọt/ngày).

Điều trị thiếu vitamin D: 2 - 5 giọt/ngày.

Phòng rối loạn calci do corticoid (1 - 4 giọt/ngày) hoặc thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày.

Phòng thiếu vitamin D do suy thận: 2 - 6 giọt/ngày.

Trẻ em:

Còi xương: 2 - 4 giọt/ngày.

Phòng rối loạn calci do corticoid (1 - 4 giọt/ngày) hoặc thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày.

Phòng thiếu vitamin D do suy thận: 2 - 6 giọt/ngày.

Paricalcitol

Uống

Dùng 3 lần/tuần, ít nhất 2 ngày 1 lần.

Phòng và điều trị cường cận giáp thứ phát ở người lớn và trẻ em 10 tuổi trở lên do:

Suy thận mạn giai đoạn 3 và 4

Người lớn:

Liều ban đầu: iPTH ban đầu \leq 500 picogram/ml: uống 1 microgam/ngày hoặc 2 microgam, 3 lần/tuần; iPTH ban đầu $>$ 500 picogram/ml: uống 2 microgam/ngày hoặc 4 microgam, 3 lần/tuần.

Điều chỉnh liều: Nếu iPTH giữ nguyên, tăng hoặc giảm $<$ 30% so với ban đầu: Tăng liều 1 microgam/ngày hoặc 2 microgam 3 lần/tuần. Nếu iPTH giảm \geq 30% và \leq 60%, duy trì liều. Nếu iPTH giảm $>$ 60% hoặc iPTH $<$ 60 picogram/ml so với ban đầu: giảm liều 1 microgam/ngày hoặc 2 microgam 3 lần/tuần.

Trẻ em 10 - 16 tuổi: Liều ban đầu: uống 1 microgam, 3 lần/tuần.

Điều chỉnh liều: Tăng liều 1 microgam, 3 lần/tuần mỗi 4 tuần hoặc giảm liều 1 microgam 3 lần/tuần ở bất kỳ thời điểm nào dựa vào iPTH, nồng độ calci và phospho huyết.

Suy thận mạn giai đoạn 5 ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc.

Người lớn: Liều ban đầu (microgam) = iPTH ban đầu (picogram/ml) chia 80, uống 3 lần/tuần. Điều chỉnh liều: dựa vào iPTH, nồng độ calci và phospho huyết.

Trẻ em 10 - 16 tuổi: Liều ban đầu (microgam) = iPTH ban đầu (picogram/ml) chia 120, uống 3 lần/tuần.

Truyền tĩnh mạch

Phòng và điều trị cường cận giáp thứ phát ở bệnh nhân từ 5 tuổi trở lên suy thận mạn đang lọc máu. Đảm bảo rằng nồng độ calci huyết không quá giới hạn trên của mức bình thường khi bắt đầu điều trị.

Người lớn:

Liều khởi đầu 0,04 - 0,1 microgam/kg (2,8 - 7 microgam), không quá 2 ngày 1 lần.

Liều duy trì để đạt nồng độ iPTH trong giới hạn cho phép và nồng độ calci trong giới hạn bình thường.

Theo dõi nồng độ calci thường xuyên (ví dụ: 2 lần/tuần) và iPTH mỗi 2 - 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc chỉnh liều.

iPTH trên mục tiêu điều trị và tăng hoặc giảm $<$ 30%: tăng 2 - 4 microgam mỗi 2 - 4 tuần.

iPTH trên mục tiêu điều trị và giảm 30 - 60%: không thay đổi liều.

iPTH trên mục tiêu điều trị và giảm $>$ 60%: giảm liều theo đáp ứng lâm sàng.

iPTH đạt mục tiêu điều trị và ổn định: không thay đổi liều.

Liều tối đa ở người lớn là 0,24 microgam/kg/ngày.

Trẻ em:

Liều khởi đầu: Tiêm tĩnh mạch bolus liều 0,04 microgam/kg nếu iPTH ban đầu $<$ 500 picogram/ml hoặc 0,08 microgam/kg nếu

iPTH ban đầu \geq 500 picogram/ml.

Liều duy trì để đạt nồng độ iPTH trong giới hạn cho phép và nồng độ calci trong giới hạn bình thường.

Theo dõi nồng độ calci thường xuyên (ví dụ: 2 lần/tuần) và iPTH mỗi 2 - 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc chỉnh liều.

iPTH trên mục tiêu điều trị và giảm $<$ 30%: tăng liều 0,04 microgam/kg, mỗi 2 - 4 tuần.

iPTH \geq 150 picogram/ml và giảm 30 - 60%: không thay đổi liều.

iPTH \geq 150 picogram/ml và giảm $>$ 60%: giảm liều 0,04 microgam/kg, mỗi tuần hoặc giảm 50% nếu liều giảm bằng 0.

Các dạng dùng ngoài da (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol)

Calcitriol

Bôi trên vùng da bị vẩy nến 2 lần/ngày, một lần vào buổi sáng, 1 lần vào buổi tối trước khi đi ngủ và sau khi tắm rửa. Không nên bôi quá 35% diện tích bề mặt cơ thể hàng ngày. Không bôi quá 30 g thuốc mỗi ngày. Các dữ liệu lâm sàng hạn chế khi dùng liệu trình này quá 6 tuần. Không có kinh nghiệm lâm sàng sử dụng cho trẻ em.

Calcipotriol

Bôi lên vùng da bị vẩy nến 1 - 2 lần/ngày.

Điều trị vẩy nến da đầu ở người lớn: Bôi lên vùng da đầu 2 lần/ngày.

Nếu dùng kết hợp cả dạng mỡ bôi và dạng dung dịch dùng cho da đầu, không dùng quá 100 g thuốc mỡ; 60 ml dung dịch và tổng lượng calcipotriol không quá 5 mg.

Tacalcitol

Bôi lên vùng da bị vẩy nến 1 lần 1 ngày, thường bôi vào buổi tối khi đi ngủ. Không dùng quá 10 g thuốc mỡ hoặc 10 ml dung dịch mỗi ngày khi dùng cùng nhau và tổng lượng tacalcitol không quá 280 microgam 1 tuần.

Tương tác thuốc

Lượng calci đưa vào: Bệnh nhân cần được hướng dẫn chế độ ăn phù hợp, tránh việc không kiểm soát lượng calci đưa vào, đặc biệt các chất bổ sung calci.

Vitamin D và các chất tương tự: Phối hợp các chế phẩm chứa vitamin D và chất tương tự vitamin D với nhau có thể tăng nguy cơ tăng calci huyết. Nên tránh dùng kết hợp nhiều loại chất tương tự vitamin D.

Các chế phẩm chứa magnesi (như thuốc kháng acid chứa magnesi): Vitamin D có thể tăng sự hấp thu của magnesi nên tăng nguy cơ tăng magnesi huyết, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu.

Các chế phẩm chứa nhôm (như thuốc kháng acid chứa nhôm): Không nên dùng kéo dài các chế phẩm chứa nhôm cùng vitamin D vì làm tăng nồng độ nhôm trong máu và độc tính trên xương của nhôm có thể xảy ra.

Các chất nhựa gắn acid mật: Dùng cùng chất nhựa gắn acid mật đường uống (như cholestyramin) có thể giảm hấp thu vitamin D đường uống. Nên uống trước ít nhất 1 giờ hoặc 4 - 6 giờ sau khi uống chất nhựa gắn acid mật để giảm thiểu nguy cơ tương tác.

Các thuốc làm giảm hấp thu chất béo như orlistat, dầu parafin có thể giảm hấp thu vitamin D.

Digitalis: Tăng calci huyết ở bệnh nhân đang dùng digitalis có thể gây rối loạn nhịp tim, tăng độc tính của glycosid trợ tim. Bệnh nhân dùng glycosid trợ tim có thể nhạy cảm với nồng độ calci huyết cao và nên theo dõi điện tâm đồ và nồng độ calci huyết. Khuyến cáo giảm liều hoặc ngừng điều trị khi nồng độ calci trong nước tiểu quá 7,5 mmol/24 giờ.

Verapamil: rung nhĩ do verapamil xảy ra khi bổ sung calci và vitamin D gây tăng calci huyết.

Thuốc chống co giật: Nhu cầu vitamin D có thể tăng ở bệnh nhân dùng thuốc chống co giật (như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon) do tác dụng cảm ứng enzym làm tăng chuyển

hóa vitamin D nên bệnh nhân có thể cần liều vitamin D cao hơn.

Rifampicin, isoniazid: Rifampicin có thể làm giảm hiệu quả của vitamin D do cảm ứng enzym gan. Isoniazid có thể giảm hiệu quả của vitamin D do ức chế hoạt hóa chuyển hóa.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân dùng các thuốc làm tăng calci huyết như thuốc lợi niệu thiazid, estrogen, steroid đồng hóa, hormon tuyến cận giáp và các chất tương tự có thể tăng nguy cơ tăng calci huyết.

Thuốc lợi niệu thiazid: Dùng vitamin D cùng thuốc lợi niệu thiazid làm tăng nguy cơ tăng calci huyết vì làm giảm bài tiết calci trong nước tiểu. Theo dõi nồng độ calci trong máu và nước tiểu cho bệnh nhân điều trị dài hạn.

Liệu pháp thay thế hormon giáp có thể tăng độ thanh thải vitamin D.

Có mối quan hệ đối kháng giữa vitamin D (tăng hấp thu calci) và glucocorticoid (ức chế hấp thu calci). Dùng cùng glucocorticoid có thể làm giảm tác dụng của vitamin D.

Các chất gây độc tế bào (actinomycin, imidazol ảnh hưởng đến hoạt tính của vitamin D bằng cách ức chế chuyển 25-hydroxyvitamin D thành 1,25-dihydroxyvitamin D bởi các enzym 25 hydroxyvitamin D-1-hydroxylase.

Ketoconazol là chất ức chế không đặc hiệu một số enzym CYP450. Các dữ liệu *in vivo* và *in vitro* cho thấy ketoconazol có thể ảnh hưởng đến các enzym chuyển hóa vitamin D. Thận trọng khi dùng cùng ketoconazol.

Vitamin D có thể ảnh hưởng đến vận chuyển phosphat ở ruột, thận và xương. Điều chỉnh liều các chất gắn phosphat theo nồng độ phosphat huyết.

Không nên truyền phosphat để giảm nồng độ calci máu ở bệnh nhân quá liều vitamin D vì nguy cơ calci hóa ác tính.

Các dạng dùng ngoài da (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol)

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân đang bổ sung calci hoặc dùng liều cao vitamin D. Thông tin về tương tác với các thuốc toàn thân của các thuốc chứa vitamin D dùng tại chỗ còn hạn chế.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân dùng các thuốc làm tăng calci huyết như thuốc lợi niệu thiazid, estrogen, steroid đồng hóa, hormon tuyến cận giáp và các chất tương tự có thể tăng nguy cơ tăng calci huyết.

Không có kinh nghiệm về sử dụng các thuốc này đồng thời với các thuốc khác điều trị vẩy nến tại cùng một vị trí và cùng một thời điểm.

Thuốc có thể gây kích ứng nhẹ, vì vậy, dùng phối hợp các chất lột da, chất làm se da hoặc các sản phẩm gây kích ứng có thể làm tăng khả năng gây kích ứng.

Quá liều và xử trí

Khoảng cách giữa liều điều trị và liều gây độc rất hẹp. Liều của một thuốc tương tự vitamin D để gây quá liều vitamin D thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh. Uống hàng ngày 1,25 - 2,5 mg ergocalciferol kéo dài ở người lớn hoặc hàng ngày 25 microgam ở trẻ em có thể dẫn đến quá liều vitamin D. Calcitriol và dihydrotachysterol ít có nguy cơ gây tăng calci huyết và tích lũy thuốc ở các mô so với ergocalciferol.

Quá liều cấp hoặc mạn tính vitamin D có thể dẫn đến tăng calci huyết và nước tiểu. Với bệnh nhân quá liều mạn tính, calci có thể tích lũy trong nhiều mô, bao gồm động mạch, thận, dẫn đến tăng huyết áp, suy thận.

Triệu chứng: Cần thông báo cho người bệnh về những nguy hiểm và triệu chứng quá liều vitamin D. **Triệu chứng sớm** của tăng calci huyết gồm có: Yếu cơ, mệt mỏi, ngủ gà, đau đầu, chán ăn, khô mồm, có vị kim loại, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, chóng mặt, ù tai, mất phối hợp động tác, phát ban, giảm trương lực cơ, đau cơ,

xương. **Triệu chứng muộn** do hậu quả của tăng calci huyết: Vô niệu, sỏi thận, tổn thương thận (đái nhiều, đái đêm, uống nhiều, nước tiểu giảm cô đặc), đa niệu, khát nhiều, chán ăn, kích ứng, giảm cân, tiểu về đêm, nhiễm toan nhẹ, tăng urê huyết có hồi phục, calci hóa mạch máu toàn thể, lắng đọng calci ở thận, viêm kết mạc, viêm tụy, sợ ánh sáng, sô mũi, ngứa, tăng thân nhiệt, giảm ham muốn tình dục, tăng BUN, albumin niệu, tăng cholesterol máu, tăng AST, ALT, calci hóa lạc chỗ, tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim.

Xử trí: Phải thường xuyên định lượng nồng độ calci huyết và phải duy trì calci huyết ở mức 9 - 10 mg/dl (4,5 - 5 mEq/l), không được vượt quá 11 mg/dl. Phải cho uống nhiều nước để tăng lượng nước tiểu, như vậy để ngăn tạo thành sỏi thận ở người có tăng calci niệu. Trong khi điều trị bằng các thuốc tương tự vitamin D, phải định kỳ định lượng calci, phospho, magnesi, nitơ urê huyết (BUN) và phosphatase kiềm trong huyết thanh và nồng độ calci, phosphat trong nước tiểu 24 giờ. Nồng độ phosphatase trong huyết thanh giảm thường xảy ra trước khi tăng calci huyết ở người bị nhuyễn xương hoặc loạn dưỡng xương do thận. Phải ngừng ngay thuốc và calci bổ sung, duy trì chế độ ăn nghèo calci, cho uống hoặc truyền dịch tĩnh mạch. Nếu cần, dùng corticosteroid hoặc thuốc lợi tiểu thải calci như furosemid và ethacrynic acid để làm giảm nồng độ calci huyết thanh. Có thể cho thăm phân máu hoặc màng bụng.

Nếu mới uống, cho rửa dạ dày hoặc gây nôn. Nếu thuốc đã qua dạ dày, cho uống dầu khoáng để thúc đẩy đào thải qua phân.

Sau khi calci huyết trở lại bình thường, có thể cho điều trị lại nếu cần với liều thấp hơn. Liều pháp calcitriol có thể cho lại với liều uống 0,25 microgam hoặc liều tiêm tĩnh mạch 0,5 microgam thấp hơn liều trước đã gây tăng calci huyết. Một số người bệnh suy cận giáp bị tăng calci huyết trong khi điều trị bằng ergocalciferol đáp ứng nhiều hơn với thuốc sau khi chữa khỏi tăng calci huyết. Kháng tác dụng tăng calci huyết của các thuốc tương tự vitamin D có thể xảy ra ở người bệnh giảm magnesi huyết.

Cập nhật lần cuối: 2019.

VORICONAZOL

Tên chung quốc tế: Voriconazole.

Mã ATC: J02AC03.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm, dẫn chất azol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (có chứa natri benzoat, sucrose).

Viên nén: 50 mg, 200 mg.

Bột pha dung dịch truyền tĩnh mạch: 200 mg (có chứa cyclodextrin).

Dược lực học

Voriconazol là một triazol tổng hợp có tác dụng chống nấm. Ở các chủng nấm nhạy cảm với thuốc, voriconazol ức chế enzym sterol 14- α -demethylase phụ thuộc cytochrom CYP450, nên ức chế sự tổng hợp ergosterol ở màng tế bào nấm làm tăng tính thấm của màng, ức chế chuyển hóa và tăng trưởng tế bào.

Phổ tác dụng: Voriconazol có phổ tác dụng rộng, có tác dụng lên tất cả các loài *Candida* (kể cả các chủng kháng fluconazol như *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. fumata*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. parapsilosis*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*) cũng như *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*). *In vitro*, thuốc có tác dụng lên *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium* (gồm cả *F. solani*), *Cryptococcus neoformans* và *C. gatty*. Một số nấm giảm nhạy cảm với các dẫn chất azol khác (như fluconazol, itraconazol) cũng có thể giảm nhạy cảm với