

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, sổ 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

voriconazol.

Dược động học

Dược động học của thuốc dùng theo đường tĩnh mạch tương tự như khi dùng theo đường uống. Dược động học của voriconazol không tuyến tính, phụ thuộc liều do chuyển hóa bước đầu của thuốc bão hòa hoặc do sự thải trừ thuốc.

Hấp thu: Thuốc được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa; sinh khả dụng đường uống ở người lớn là 96%, ở trẻ em là 80% khi uống thuốc vào lúc đói. Nồng độ đỉnh huyết tương xuất hiện khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống. Uống thuốc cùng bữa ăn giàu mỡ làm giảm mạnh nồng độ tối đa và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC).

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc là 4,6 lít/kg ở người lớn. Sau khi uống, tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 58%. Voriconazol vào dịch não - tủy.

Chuyển hóa: Voriconazol được chuyển hóa mạnh ở gan bởi isoenzym CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4 của cytochrom P450. Chất chuyển hóa chính là N-oxid không có hoạt tính. Nửa đời thải trừ phụ thuộc liều.

Thải trừ: Khoảng 80% thuốc được đào thải qua nước tiểu, trong đó dưới 2% ở dạng không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị các loại nhiễm trùng do nấm ở người lớn và trẻ từ 2 tuổi trở lên, bao gồm:

Nhiễm *Aspergillus* lan tỏa.

Nhiễm *Candida* huyết (người bệnh không bị giảm bạch cầu trung tính).

Nhiễm *Candida* lan tỏa đã kháng fluconazol.

Nhiễm trùng nặng do *Scedoporium* spp. và *Fusarium* spp. (kể cả *Fusarium solani*) ở người bệnh không dung nạp hoặc bị tái phát sau trị liệu khác.

Dự phòng nhiễm nấm lan tỏa trên bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu có nguy cơ dị sinh cao.

Chống chỉ định

Dị ứng với voriconazol.

Phối hợp với astemizol, terfenadin, carbamazepin, cisaprid, các dẫn chất cựa loa mạch, pimozid, quinidin, rifabutin, rifampicin, sirolimus, cò St. John, các barbiturat tác dụng kéo dài.

Phối hợp với ritonavir (ở mức liều 400 mg mỗi 12 giờ), efavirenz (ở mức liều 400 mg mỗi 12 giờ hoặc cao hơn).

Thận trọng

Bệnh nhân đang dùng thuốc không được lái xe, vận hành máy móc vì thuốc có thể gây rối loạn thị giác.

Phải theo dõi chức năng thị giác nếu dùng thuốc hơn 28 ngày.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận trong quá trình điều trị.

Phải theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị. Ngừng điều trị voriconazol nếu bệnh nhân có dấu hiệu của bệnh gan tiến triển.

Phải thận trọng ở người bệnh có nguy cơ dễ bị rối loạn nhịp tim, vì thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT.

Phải điều chỉnh điện giải trước khi điều trị bằng voriconazol.

Không được dùng voriconazol theo đường tĩnh mạch đồng thời với truyền nhỏ giọt dung dịch điện giải đậm đặc hoặc sản phẩm máu, ngay cả khi dùng dây truyền riêng rẽ.

Phải thận trọng ở người có nguy cơ bị viêm tụy cấp (hóa trị liệu, cấy ghép tế bào gốc tạo máu) cần được giám sát nguy cơ viêm tụy trong thời gian dùng thuốc.

Không dùng viên nén voriconazol cho người không dung nạp galactose, người kém hấp thu glucose-galactose vì trong chế phẩm có chứa lactose. Người dùng voriconazol cần tránh tiếp xúc với

ánh nắng gắt hoặc kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Không rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Trên động vật, có ghi nhận bằng chứng thuốc gây quái thai, dị tật. Không dùng cho phụ nữ mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu thai kỳ. Nếu phải dùng cho phụ nữ đã mang thai thì phải thông báo cho người bệnh biết nguy cơ đối với thai nhi. Phụ nữ phải dùng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị bằng voriconazol.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể qua sữa do có phân tử lượng nhỏ. Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu dùng phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

TKTW: ảo giác thính giác và/hoặc thị giác, sốt, rét run, nhức đầu.

Mắt: sợ ánh sáng, giảm hoặc tăng thị lực, nhìn mờ, rối loạn nhìn màu.

Thận: tăng creatinin huyết, suy thận cấp.

Thường gặp

Tim: nhịp nhanh

Da: ngứa, phát ban, nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: giảm kali huyết, hạ đường huyết.

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

Gan: tăng phosphatase kiềm, tăng AST, tăng ALT, vàng da ứ mật.

Ít gặp

Toàn thân: dị ứng, hội chứng Stevens-Johnson, nổi ban, xanh tím, phù, phù ngoại biên, nhiễm khuẩn huyết, lupus ban đỏ dạng đĩa.

Tuần hoàn: loạn nhịp nhĩ, rung nhĩ, block nhĩ - thất, nhịp đôi, block nhánh, ngừng tim, tim chậm, tim to, bệnh cơ tim, rung thất, ngoại tâm thu trên thất, nhịp nhanh thất, hạ huyết áp thể đứng, khoảng QT kéo dài, xanh tím, loạn nhịp xoang, viêm màng trong tim, mạch giãn, tắc tĩnh mạch sâu, suy tim ứ máu.

Mắt: Rối loạn nhìn màu, mù màu, mù, mất vận động nhãn cầu, teo dây thần kinh thị, viêm thần kinh thị, phù gai thị, xuất huyết võng mạc, viêm màng mạch nhỏ.

TKTW: thiếu máu não, xuất huyết não, bệnh về não, hội chứng ngoại tháp, phù não, hội chứng Guillain-Barré, co giật, dị cảm, sáng, loạn trí, rối loạn nhân cách, trầm cảm, hôn mê, ý tưởng tự sát.

Xương: hoại tử xương, nhuyễn xương, loãng xương.

Gan - mật: viêm túi mật, sỏi mật, suy gan, viêm gan.

Lách: lách to.

Thận: bí tiểu tiện, thận ứ nước, viêm ống thận hoại tử cấp, suy thận cấp.

Tiêu hóa: loét thủng tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột, viêm phúc mạc, ia chảy, viêm đại tràng giả mạc.

Hô hấp: khó thở, thiếu oxy, đau tức ngực, tắc mạch phổi, hội chứng suy hô hấp, tràn dịch màng phổi.

Nội tiết - chuyển hóa: tăng đường huyết, đái đường, giảm dung nạp glucose, suy tuyến vỏ thượng thận.

Máu: suy tủy xương, tăng cholesterol, tăng urê, đông máu nội mạch rải rác, bệnh Moschcowitz (còn gọi là microangiopathic hemolytic anemia hay thrombotic thrombocytopenic purpura).

Da: rụng tóc, hoại tử thượng bì, hồng ban đa dạng, viêm da phỏng rộp, ung thư tế bào sừng.

Tụy: viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng voriconazol khi có các biểu hiện miễn cảm và/hoặc ADR. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Voriconazol được dùng theo đường uống, truyền tĩnh mạch.

Đường uống: Dạng viên nén bao phim thì phải uống 1 giờ trước hoặc 1 giờ sau bữa ăn; dạng hỗn dịch uống 1 giờ trước hoặc 1 - 2 giờ sau bữa ăn. Nếu quên uống thuốc thì phải uống ngay liều thuốc quên. Nhưng nếu thời gian bị quên là hơn 6 giờ thì uống theo giờ như cũ. Không uống chập 2 liều.

Đường truyền tĩnh mạch: Phải truyền chậm trong 1 - 2 giờ (không quá 3 mg/kg/giờ) và phải dùng dây truyền riêng, không truyền cùng dây với các dịch truyền khác, kể cả dịch nuôi dưỡng.

Pha truyền: Hoàn nguyên lọ 200 mg với 19 ml nước pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml; pha loãng đến nồng độ 0,5 - 5 mg/ml bằng dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%; truyền ngắt quãng trong khoảng thời gian 1 - 2 giờ, tốc độ không vượt quá 3 mg/kg/giờ.

Cần giám sát các rối loạn điện giải như hạ kali huyết, hạ magnesi huyết và hạ calci huyết trước khi bắt đầu và trong khi sử dụng liệu pháp voriconazol.

Liều dùng

Liều điều trị các nhiễm trùng do nấm:

Người lớn và trẻ em ≥ 15 tuổi:

Bắt đầu bằng liều nạp trong 24 giờ đầu, sau đó dùng liều duy trì cho các ngày tiếp theo, với cả đường uống và truyền tĩnh mạch.

Đường uống: Trên bệnh nhân có cân nặng ≥ 40 kg, liều nạp là 400 mg, mỗi 12 giờ, liều duy trì là 200 mg, mỗi 12 giờ; bệnh nhân có cân nặng < 40 kg, liều nạp là 200 mg, mỗi 12 giờ, liều duy trì là 100 mg, mỗi 12 giờ.

Đường truyền tĩnh mạch: Liều nạp là 6 mg/kg, mỗi 12 giờ, liều duy trì là 4 mg/kg, mỗi 12 giờ.

Nếu bệnh nhân không dung nạp khi dùng đường tĩnh mạch ở mức liều 4 mg/kg, mỗi 12 giờ, giảm liều xuống 3 mg/kg, mỗi 12 giờ. Trường hợp bệnh nhân chưa đáp ứng đầy đủ, có thể tăng liều duy trì đến 300 mg, mỗi 12 giờ đường uống, bệnh nhân dưới 40 kg thì liều uống có thể tăng đến 150 mg, mỗi 12 giờ. Nếu bệnh nhân không dung nạp ở liều cao hơn, có thể giảm liều duy trì xuống còn 200 mg, mỗi 12 giờ (hoặc 100 mg, mỗi 12 giờ trên bệnh nhân < 40 kg).

Thời gian điều trị nên ngắn nhất có thể, phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh, sự phục hồi miễn dịch và đáp ứng với thuốc. Trường hợp thời gian dùng kéo dài trên 180 ngày (6 tháng) cần đánh giá lại lợi ích nguy cơ.

Trẻ em (2 đến < 12 tuổi) và trẻ vị thành niên (12 - 14 tuổi có cân nặng < 50 kg):

Đường uống: Không khuyến cáo dùng liều nạp, dùng liều duy trì là 9 mg/kg, mỗi 12 giờ.

Đường truyền tĩnh mạch: Liều nạp trong 24 giờ đầu là 9 mg/kg, mỗi 12 giờ; sau đó dùng liều duy trì 8 mg/kg, mỗi 12 giờ.

Nên bắt đầu liệu pháp điều trị bằng đường tĩnh mạch, chuyển sang đường uống chỉ khi có cải thiện lâm sàng đáng kể. Liều 8 mg/kg đường tĩnh mạch cho nồng độ xấp xỉ 2 lần so với liều 9 mg/kg đường uống.

Liều dự phòng nhiễm nấm lan tỏa trên bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu có nguy cơ dị sinh cao:

Phác đồ dự phòng nên khởi đầu vào ngày cấy ghép và có thể duy trì đến 100 ngày. Thời gian dự phòng nên ngắn nhất có thể, phụ thuộc vào nguy cơ nhiễm nấm lan tỏa do giảm bạch cầu trung tính hoặc suy giảm miễn dịch, có thể duy trì đến 180 ngày sau cấy ghép trong trường hợp vẫn tiếp tục suy giảm miễn dịch. Liều dự phòng tương tự liều điều trị trên các nhóm bệnh nhân.

Chú ý:

Suy thận:

Đối với đường uống: Dược động học của thuốc qua đường uống không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận suy giảm, nên không cần

hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.

Đối với đường truyền tĩnh mạch: Người bệnh có $Cl_{cr} < 50$ ml/phút nên chuyển sang đường uống, vì chế phẩm voriconazol truyền tĩnh mạch có chứa sulfobutyl ether beta-cyclodextrin natri có thể bị tích lại ở người bệnh bị suy thận vừa hoặc nặng. Nếu dùng đường tĩnh mạch trên những bệnh nhân này cần phải theo dõi chặt chẽ creatinin huyết thanh; nếu thấy creatinin huyết tăng thì chuyển sang dùng thuốc theo đường uống.

Trên bệnh nhân thẩm tách máu: Lượng voriconazol bị đào thải qua thẩm tách là không đáng kể nên không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân thẩm tách máu.

Suy gan: Không cần thiết hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan cấp nhưng cần hiệu chỉnh trên bệnh nhân suy gan mạn.

Chỉ dùng voriconazol cho người bệnh bị suy gan nặng nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ và phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan. Chưa có khuyến cáo về mức liều cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Ở người bệnh bị xơ gan nhẹ hoặc vừa (Child Pugh A và B): Có thể giữ nguyên mức liều tấn công uống hoặc truyền tĩnh mạch nhưng phải giảm 50% liều duy trì uống hoặc truyền tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Voriconazol được chuyển hóa qua cytochrom P450 isoenzym CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4. Việc sử dụng các thuốc ức chế hoặc cảm ứng các isoenzym này có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ voriconazol trong huyết tương. Ngược lại, nồng độ các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4 có thể tăng do voriconazol.

Không dùng đồng thời voriconazol với bất kỳ thuốc nào sau đây:

Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin và terfenadin do voriconazol có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này dẫn có khả năng kéo dài khoảng QT.

Carbamazepin, các barbiturat tác dụng kéo dài (phenobarbital, mephobarbital) do các thuốc này làm giảm đáng kể nồng độ của voriconazol.

Các dẫn xuất chẹn lỵa mạch, sirolimus do voriconazol làm tăng nồng độ của các thuốc này, có thể dẫn đến ngộ độc.

Efavirenz, rifampicin, ritonavir, cò St. John's, do thuốc này làm giảm đáng kể nồng độ của voriconazol.

Voriconazol làm tăng nồng độ/tác dụng của: Alfetanil, alfuzosin, almotriptan, alosetron, các alcaloid chống ung thư (alcaloid vinca), aprepitant, benzodiazepin, boceprevir, bortezomib, bontentan, brentuximab, brinzolamid, budesonid (theo đường mũi, toàn thân, hít theo đường miệng), buspiron, busulfan, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, carvedilol, ciclesonid, cilostazol, cinacalcet, cisaprid, colchicin, conivaptan, thuốc tránh thai (estrogen, progestin), các corticosteroid (hít theo đường miệng, toàn thân), crizotinib, cyclosporin, các cơ chất của CYP2C9, các cơ chất của CYP3A4, diclofenac (tại chỗ và toàn thân), dienogest, docetaxel, dofetilid, dronedaron, dutasterid, eletriptan, eplerenon, dẫn xuất chẹn lỵa mạch, erlotinib, eszopiclon, etravirin, everolimus, fentanyl, fesoterodin, fluticason (đường mũi, hít theo đường miệng), fosaprepitant, fosphenytoin, gefitinib, guanfacin, halofantrin, thuốc ức chế HMG-CoA reductase, ibuprofen, iloperodon, imatinib, irinotecan, ixabepilon, lapatinib, losartan, lovastatin, lumefantrin, lurasidon, các kháng sinh macrolid, maravioc, meloxicam, methadon, methylprednisolon, nilotinib, nisoldipin, oxycodon, paricalcitol, pazopanib, phenytoin, các thuốc ức chế phosphodiesterase, pimecrolimus, pimozid, các thuốc ức chế protease, các thuốc làm khoảng QT kéo dài, quinidin, quinin, ramelteon, ranolazin, repaglinid, thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase, các dẫn xuất rifamycin, rivaroxaban, romidepsin, salmeterol, saxagliptin, sildenafil, silodosin,

simvastatin, sirolimus, solifenacin, sorafenib, các sulfonil urê, sunitilic, tacrolimus (toàn thân, tại chỗ), tadalafil, tamsulosin, telaprevir, tetrabenazin, thioridazin, venlafacin, vilazodon, các thuốc kháng vitamin K, ziprasidon, zolpidem, artemether, nisoldipin, rifabutin, tolvaptan, toremifen, vandetanib.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của voriconazol: Alfuzosin, artemether, boceprevir, cloramphenicol, cloroquin, ciprofloxacin, thuốc tránh thai (estrogen, progestin), các thuốc ức chế CYP2C9, các thuốc ức chế CYP2C19, etravirin, fluconazol, gadobutrol, nước bưởi, lumefantrin, các kháng sinh macrolid, nilotinib, các thuốc ức chế protease, các thuốc ức chế bơm proton, quetiapin, quinin, telaprevir.

Voriconazol làm giảm nồng độ/tác dụng của: amphotericin B, prasugrel, saccharomyces boulardii, ticagrelor.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của voriconazol: các barbiturat, carbamazepin, các thuốc kích thích CYP2C19, các thuốc kích thích CYP2C9, darunavir, didanosin, etravirin, fosphenytoin, lopinavir, peginterferon alpha-2b, phenytoin, các thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase, các dẫn xuất rifampicin, ritonavir, cô St. John, sucralfat, telaprevir, tocilizumab, rifabutin.

Tương kỵ

Voriconazol tương kỵ với dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, các sản phẩm máu, natri bicarbonat, tygecyclin, các dịch bồi phụ điện giải nồng độ đậm đặc.

Không truyền cùng dây truyền voriconazol với các dịch trên.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã ghi nhận 3 trường hợp quá liều trên bệnh nhi với liều dùng của voriconazol cao gấp 5 lần liều khuyến cáo đường tĩnh mạch. Trong đó đã ghi nhận 1 trường hợp có phản ứng sợ ánh sáng trong thời gian 10 phút. Hiện chưa có thuốc giải độc do quá liều voriconazol.

Xử trí: Ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Rửa dạ dày, cho uống than hoạt. Nếu có co giật dùng barbiturat, benzodiazepin. Theo dõi các dấu hiệu TKTW và cân bằng nước - điện giải, enzym gan.

Cập nhật lần cuối: 2018.

WARFARIN NATRI

Tên chung quốc tế: Warfarin sodium.

Mã ATC: B01AA03.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 2,5 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7,5 mg; 10 mg.

Bột đông khô pha tiêm: lọ 5 mg, hòa với 2,7 ml nước cất pha tiêm để có dung dịch chứa warfarin natri 2 mg/ml.

Hỗn dịch uống: 1 mg/ml (150 ml).

Dược lực học

Warfarin natri là thuốc chống đông máu nhóm coumarin, tác động gián tiếp. Warfarin ngăn cản tổng hợp một số yếu tố đông máu ở gan, bao gồm yếu tố II (prothrombin), VII (proconvertin), IX (yếu tố Christmas hoặc thành phần thromboplastin huyết tương) và X (yếu tố Stuart-Prower) bằng cách ức chế tái sinh vitamin K dạng khử từ dạng oxy hóa nhờ ức chế enzym vitamin K epoxid reductase. Vitamin K dạng khử cần thiết cho quá trình gamma-carboxyl hóa protein tiền thân của các yếu tố đông máu II, VII, IX, X. Không có vitamin K dạng khử, quá trình carboxyl hóa này không thể xảy ra và các protein này không thể trở thành các yếu tố đông máu có hoạt tính. Warfarin cũng ức chế các protein C và

S chống đông máu. Không giống heparin, warfarin không có tác dụng chống đông máu *in vitro*.

Warfarin không dị hóa các yếu tố đông máu nên hiệu quả của thuốc chỉ được thấy rõ khi các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K đã được hoạt hóa và đang lưu hành trong máu thoái giáng hết. Sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin, nồng độ trong máu của yếu tố VII đã hoạt hóa (nửa đời huyết tương 4 - 7 giờ) bị ức chế đầu tiên, tiếp theo là yếu tố IX (nửa đời huyết tương 20 - 24 giờ) và X (nửa đời huyết tương 48 - 72 giờ) và cuối cùng là yếu tố II (nửa đời huyết tương 60 giờ hoặc lâu hơn). Khi ngừng liệu pháp warfarin hoặc cho dùng vitamin K₁, nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu hoạt động phụ thuộc vitamin K trở lại nồng độ trước khi điều trị.

Liệu pháp warfarin ngăn cản hình thành cục máu đông khi có ứ trệ và có thể ngăn cục máu đông đã hình thành và không có hoặc dụng trực tiếp trên cục máu đông đã hình thành và không có hoặc có rất ít tác dụng đến bệnh sinh của cục huyết khối động mạch do tương tác giữa tiểu cầu và thành mạch bất thường. Vì warfarin tác động đến sự tổng hợp các yếu tố đông máu liên quan đến cả hai hệ thống đông máu nội và ngoại sinh, nên thuốc có thể kéo dài thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (aPTT).

Dược động học

Hấp thu: Warfarin natri hấp thu nhanh và rất tốt ở đường tiêu hóa, nhưng tỷ lệ hấp thu thay đổi nhiều giữa các cá thể. Hấp thu phụ thuộc vào tốc độ hòa tan. Tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc có thể thay đổi giữa các chế phẩm viên nén trên thị trường. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu, nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Warfarin cũng hấp thu qua da.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ. Ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh đạt được 90 phút sau khi uống. Tuy nhiên, nồng độ warfarin trong huyết tương không nhất thiết liên quan đến tác dụng chống huyết khối và do đó không phải là một yếu tố hữu ích trong việc điều chỉnh liều lượng thuốc. Nếu tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh có thể đạt được sớm hơn so với đường uống nhưng không làm tăng thêm tác dụng chống đông hoặc cho tác dụng sớm hơn. Sau khi uống đủ liều warfarin, thuốc tác dụng sớm đến tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (trong vòng 24 giờ). Thuốc có tác dụng điều trị rõ ràng khi các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K đã được hoạt hóa bị thoái giáng hết. Tác dụng chống huyết khối có thể chưa có cho tới 2 - 7 ngày sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin. Tương tự như vậy, sau khi ngừng warfarin, cần một thời gian cho tới khi nồng độ của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K trong máu trở lại bình thường. Thời điểm khởi phát tác dụng chống huyết khối là tương tự nhau đối với warfarin uống, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch.

Phân bố: 99% warfarin gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy ngoài gan, thuốc được phân bố vào phổi, lách và thận. Warfarin qua nhau thai và nồng độ thuốc trong huyết tương bào thai có thể bằng nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Ở người, dữ liệu còn ít, cho thấy thuốc không vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Warfarin được dùng dưới dạng hỗn hợp racemic, đồng phân S là dạng có hoạt tính chủ yếu. Thuốc được chuyển hóa qua hệ cytochrom P450 ở gan. Đồng phân R-warfarin được chuyển hóa bởi CYP1A2 và CYP3A4. Chất chuyển hóa có một số hoạt tính chống đông nhưng yếu hơn thuốc mẹ và được đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Đồng phân S-warfarin được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2C9 thành dạng không hoạt tính và được đào thải qua mật. S-warfarin tác dụng mạnh hơn và được chuyển hóa nhanh hơn R-warfarin. CYP2C9 có tính đa dạng về di truyền. Các isoenzym CYP khác tham gia vào chuyển hóa warfarin gồm