



mũi hoặc nổi mề đay) liên quan đến acid acetylsalicylic hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAID).

- Bệnh nhân bị viêm loét tiêu hóa tiến triển hoặc có tiền sử viêm loét/xuất huyết tiêu hóa tái phát (hai hay nhiều đợt viêm loét hoặc xuất huyết đã được chứng minh).
- Bệnh nhân có tiền sử hoặc hiện có loét/ thủng hoặc xuất huyết tiêu hóa, bao gồm cả bệnh liên quan đến NSAID.
- Bệnh nhân có vấn đề về đông máu.
- Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc suy tim nặng (NYHA độ IV).
- Sử dụng đồng thời với các thuốc khác có chứa NSAID, bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2) và liều acid acetylsalicylic trên 75mg mỗi ngày - tăng nguy cơ phản ứng bất lợi.
- Trong ba tháng cuối của thai kỳ do nguy cơ đóng sớm ống động mạch của thai nhi và có thể có tăng áp động mạch phổi.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

Không dùng quá liều khuyến cáo.

Không dùng thuốc cho đến khi đã thử dùng trước tiên ibuprofen hoặc paracetamol riêng lẻ để giảm đau theo hướng dẫn.

Nên tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng dai dẳng hoặc nặng thêm hoặc cần dùng thuốc quá 3 ngày.

Để thuốc tránh xa tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.

#### **Paracetamol:**

Nguy cơ quá liều paracetamol cao hơn ở bệnh nhân gan do rượu không xơ gan. Nên tham vấn y tế ngay lập tức trong trường hợp quá liều, ngay cả khi bệnh nhân vẫn cảm thấy khỏe, do nguy cơ tổn thương gan nghiêm trọng xảy ra muộn.

Không dùng cùng với bất kỳ thuốc nào khác có chứa paracetamol. Nên tham vấn y tế ngay lập tức nếu điều này xảy ra, ngay cả khi vẫn cảm thấy khỏe vì có thể dẫn đến quá liều.

Cần thận trọng nếu dùng đồng thời paracetamol với flucloxacillin do tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion cao (HAGMA), đặc biệt ở bệnh nhân suy thận nặng, nhiễm trùng huyết, suy dinh dưỡng và các nguyên nhân khác gây thiếu hụt glutathione (ví dụ nghiện rượu mãn tính), cũng như những người sử dụng liều paracetamol tối đa hàng ngày. Nên theo dõi chặt chẽ, bao gồm đo nồng độ 5-oxoproline trong nước tiểu.

#### **Ibuprofen:**

Có thể giảm thiểu tác dụng không mong muốn bằng cách dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất, cần thiết để kiểm soát các triệu chứng, và uống thuốc cùng với thức ăn.

#### **Người cao tuổi:**

Người cao tuổi tăng tần suất gặp các phản ứng bất lợi với NSAID, đặc biệt là xuất huyết và thủng đường tiêu hóa có thể gây tử vong.

Cần thận trọng ở bệnh nhân:

#### **Rối loạn hô hấp:**

Ở bệnh nhân bị hoặc có tiền sử hen suyễn hoặc dị ứng, NSAID đã được báo cáo là gây co thắt phế quản.

#### **SLE và bệnh mô liên kết hỗn hợp:**

Bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và bệnh mô liên kết hỗn hợp có thể tăng nguy cơ

0107  
CỘ  
CỘ  
DƯ  
CỘN  
CHUC

mắc bệnh viêm màng não vô khuẩn.

*Ảnh hưởng đến tim mạch và mạch máu não:*

Ở bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và/ hoặc suy tim sung huyết nhẹ đến trung bình, nên theo dõi và tư vấn thích hợp vì tình trạng giữ nước, tăng huyết áp và phù đã được báo cáo liên quan đến liệu pháp NSAID.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy sử dụng ibuprofen, đặc biệt ở liều cao (2400 mg/ngày), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Nhìn chung, các nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy liều thấp ibuprofen ( $\leq 1200$  mg/ngày) có liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối động mạch.

Bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được, suy tim sung huyết (NYHA độ II-III), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi và/ hoặc bệnh mạch máu não chỉ nên điều trị bằng ibuprofen sau khi đã cân nhắc cẩn thận và tránh dùng liều cao (2400 mg/ngày). Cần cân nhắc cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị lâu dài cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về biến cố tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá), đặc biệt nếu cần dùng liều cao ibuprofen (2400 mg/ngày).

*Suy tim, thận và gan:*

NSAID có thể làm giảm hình thành prostaglandin phụ thuộc vào liều và dẫn đến suy thận. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất gặp tác dụng này là người bị suy giảm chức năng thận, suy tim, rối loạn chức năng gan, người đang dùng thuốc lợi tiểu và người cao tuổi. Nên theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân này.

*Ảnh hưởng đến tiêu hóa:*

NSAID nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn), vì bệnh có thể nặng thêm.

Chảy máu, loét và thủng đường tiêu hóa, có thể gây tử vong đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng NSAID, có hoặc không có các triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử các biến cố nghiêm trọng trên đường tiêu hóa trước đó.

Nguy cơ chảy máu, loét hoặc thủng đường tiêu hóa tăng lên khi tăng liều NSAID ở bệnh nhân có tiền sử loét, đặc biệt nếu có biến chứng chảy máu hoặc thủng và ở người cao tuổi. Những bệnh nhân này nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có thể. Nên cân nhắc điều trị phối hợp với các thuốc bảo vệ dạ dày (như misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton) cho những bệnh nhân này, cũng như bệnh nhân cần dùng đồng thời acid acetylsalicylic liều thấp hoặc các thuốc khác có khả năng làm tăng nguy cơ trên đường tiêu hóa.

Bệnh nhân có tiền sử nhiễm độc đường tiêu hóa, đặc biệt là người cao tuổi, nên báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở bụng (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa), nhất là trong giai đoạn đầu điều trị.

Cần thận trọng ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nguy cơ loét hoặc chảy máu như corticosteroid đường uống, thuốc chống đông warfarin, thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu acid acetylsalicylic.

Nên ngừng điều trị khi có xuất huyết hoặc loét đường tiêu hóa ở bệnh nhân đang dùng thuốc chứa ibuprofen.

*Phản ứng da nghiêm trọng:*

Các phản ứng da nghiêm trọng, một số gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, hiếm khi được báo cáo liên quan đến sử dụng NSAID. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất bị các phản ứng này trong giai đoạn đầu

điều trị, trong đa số trường hợp các phản ứng khởi phát trong tháng đầu điều trị. Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo có liên quan đến các sản phẩm chứa ibuprofen. Nên ngừng dùng thuốc này khi xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của phản ứng da nghiêm trọng như phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

*Che dấu triệu chứng của các bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn:*

Thuốc này có thể che giấu các triệu chứng nhiễm trùng, dẫn đến bắt đầu điều trị muộn và do đó làm nhiễm trùng nặng thêm. Điều này đã được quan sát thấy trong viêm phổi mắc phải tại cộng đồng và các biến chứng bệnh thủy đậu. Khi thuốc này được sử dụng để hạ sốt hoặc giảm đau liên quan đến nhiễm trùng, nên theo dõi nhiễm trùng. Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng dai dẳng hoặc nặng thêm.

*Suy giảm khả năng sinh sản ở phụ nữ:*

Có một số hạn chế bằng chứng cho thấy các thuốc ức chế tổng hợp cyclooxygenase/prostaglandin có thể làm giảm khả năng sinh sản ở phụ nữ do ảnh hưởng đến sự rụng trứng và không được khuyến cáo ở phụ nữ đang cố gắng thụ thai. Tác dụng này có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Phụ nữ khó thụ thai hoặc đang điều trị vô sinh nên cân nhắc ngừng dùng thuốc.

## **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

### **Phụ nữ có thai:**

Không có kinh nghiệm sử dụng thuốc này ở phụ nữ có thai.

Một lượng lớn dữ liệu trên phụ nữ có thai cho thấy không có dị tật hay độc tính đối với thai nhi/ trẻ sơ sinh.

Các nghiên cứu dịch tễ học về sự phát triển thần kinh ở trẻ tiếp xúc với paracetamol trong tử cung cho kết quả không thuyết phục. Nếu cần thiết về mặt lâm sàng, có thể dùng paracetamol trong thời kỳ mang thai, tuy nhiên nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất với tần suất thấp nhất có thể.

Các bất thường bẩm sinh đã được báo cáo liên quan đến sử dụng NSAID ở người, tuy nhiên tần suất thấp và dường như không tuân theo mô hình rõ ràng nào. Theo những tác dụng đã biết của NSAID đối với hệ tim mạch thai nhi (nguy cơ đóng ống động mạch), chống chỉ định trong ba tháng cuối thai kỳ. Thời gian bắt đầu chuyển dạ có thể bị trì hoãn, và thời gian tăng cùng với xu hướng chảy máu gia tăng ở cả mẹ và con. Không nên sử dụng NSAID trong hai quý đầu của thai kỳ hoặc khi chuyển dạ trừ khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Do đó nếu có thể, nên tránh dùng thuốc này trong sáu tháng đầu thai kỳ và chống chỉ định trong ba tháng cuối thai kỳ.

### **Phụ nữ cho con bú:**

Ibuprofen và các chất chuyển hóa có thể được bài tiết vào sữa mẹ một lượng rất nhỏ (0,0008% liều dùng cho mẹ). Không có tác dụng có hại nào đối với trẻ được biết đến.

Paracetamol được bài tiết vào sữa mẹ nhưng với một lượng không đáng kể về mặt lâm sàng. Dữ liệu sẵn có đã được công bố không chống chỉ định cho con bú. Do đó, không cần phải ngừng cho con bú để dùng thuốc này trong thời gian ngắn ở liều khuyến cáo.

## **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi và rối loạn thị giác có thể xảy ra sau khi dùng NSAID. Nếu bệnh nhân gặp các tác dụng như vậy thì không nên lái

70-C  
RY  
AN  
HAM  
HE CA  
PHA  
MY-T

xe hoặc vận hành máy móc.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:**

### **Tương tác của thuốc:**

Cũng như các thuốc chứa paracetamol, chống chỉ định kết hợp thuốc này với các thuốc khác chứa paracetamol do làm tăng nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời paracetamol với flucloxacillin vì dùng đồng thời có liên quan đến nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion cao, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố rủi ro.

*Cũng như các thuốc chứa ibuprofen và NSAID, chống chỉ định kết hợp thuốc này với:*

- Acid acetylsalicylic: Sử dụng đồng thời ibuprofen và acid acetylsalicylic thường không được khuyến cáo do khả năng làm tăng tác dụng phụ, trừ khi acid acetylsalicylic liều thấp (không quá 75mg/ngày) được chỉ định bởi bác sĩ.
- Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp lên sự kết tập tiểu cầu khi dùng đồng thời. Mặc dù còn chưa chắc chắn về việc ngoại suy các dữ liệu này đối với tình trạng lâm sàng, nhưng không thể loại trừ khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên, kéo dài có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của acid acetylsalicylic liều thấp. Không có tác dụng liên quan lâm sàng nào được coi là có khả năng xảy ra khi sử dụng ibuprofen không thường xuyên.
- Các NSAID khác bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2, vì có thể làm tăng nguy cơ tác dụng bất lợi.

*Cũng như các thuốc chứa paracetamol, thuốc này nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với:*

- Cholestyramin: Tốc độ hấp thu paracetamol bị giảm bởi cholestyramin. Do đó, không nên dùng cholestyramin trong vòng một giờ nếu cần giảm đau tối đa.
- Metoclopramid và domperidon: Metoclopramid và domperidon làm tăng hấp thu paracetamol, tuy nhiên nên tránh dùng đồng thời.
- Warfarin: Tác dụng chống đông của warfarin và các coumarin khác có thể tăng khi sử dụng paracetamol thường xuyên trong thời gian dài, làm tăng nguy cơ chảy máu; sử dụng không thường xuyên không có tác dụng đáng kể.

*Cũng như các thuốc chứa ibuprofen và NSAID, thuốc này nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với:*

- Thuốc chống đông máu: NSAID có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông như warfarin.
- Thuốc hạ huyết áp (thuốc ức chế men chuyển và thuốc đối kháng angiotensin II) và thuốc lợi tiểu: NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc này. Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (bệnh nhân mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bị tổn thương), dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng angiotensin II và thuốc ức chế cyclooxygenase có thể làm suy giảm thêm chức năng thận gồm suy thận cấp, thường có thể hồi phục. Các tương tác này nên được xem xét ở bệnh nhân dùng một coxib đồng thời với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng angiotensin II. Do đó, việc kết hợp nên được sử dụng một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó. Thuốc lợi tiểu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do NSAID.
- Thuốc chống kết tập tiểu cầu và thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI): Tăng

nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

- Glycosid tim: NSAID có thể làm nặng thêm tình trạng suy tim, giảm mức lọc cầu thận và tăng nồng độ glycosid trong huyết tương.
- Cyclosporin: Tăng nguy cơ độc với thận.
- Corticosteroid: Tăng nguy cơ loét hoặc xuất huyết đường tiêu hóa.
- Lithi: Giảm thải trừ lithi.
- Methotrexat: Giảm thải trừ methotrexat.
- Mifepriston: Không nên sử dụng NSAID trong 8-12 ngày sau khi dùng mifepriston, vì NSAID có thể làm giảm tác dụng của mifepriston.
- Kháng sinh quinolon: Dữ liệu trên động vật cho thấy, NSAID có thể làm tăng nguy cơ co giật liên quan đến kháng sinh quinolon. Bệnh nhân dùng NSAID và quinolon có thể tăng nguy cơ co giật.
- Tacrolimus: Có thể tăng nguy cơ nhiễm độc thận khi dùng NSAID cùng với tacrolimus.
- Zidovudin: Tăng nguy cơ nhiễm độc huyết nếu dùng NSAID đồng thời với zidovudin. Có bằng chứng về việc tăng nguy cơ tụ máu khớp và tụ máu ở bệnh nhân máu khó đông HIV (+) điều trị đồng thời với zidovudin và ibuprofen.

**Tương kỵ của thuốc:** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các thử nghiệm lâm sàng với thuốc này không chỉ ra bất kỳ tác dụng không mong muốn nào khác so với khi dùng ibuprofen hoặc paracetamol riêng lẻ.

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng bất lợi từ dữ liệu cảnh giác được mà bệnh nhân dùng ibuprofen hoặc paracetamol đơn lẻ gặp phải khi sử dụng ngắn hạn và dài hạn.

Các tác dụng bất lợi liên quan đến sử dụng ibuprofen hoặc paracetamol riêng lẻ được lập thành bảng, theo hệ cơ quan và tần suất gặp. Tần suất được quy ước như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng bất lợi được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

| Hệ cơ quan                          | Tần suất     | Tác dụng bất lợi   |
|-------------------------------------|--------------|--|
| Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết | Rất hiếm gặp | Rối loạn tạo máu.  |
| Rối loạn hệ thống miễn dịch         | Ít gặp       | Quá mẫn với mỳ đay và ngứa.  |
|                                     | Rất hiếm gặp | Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng. Các triệu chứng có thể bao gồm: sưng mắt, lưỡi và họng, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp (phản vệ, phù mạch hoặc sốc nặng). |
| Rối loạn tâm thần                   | Rất hiếm gặp | Lú lẫn, trầm cảm và ảo giác.   |
| Rối loạn hệ thần kinh               | Ít gặp       | Nhức đầu, chóng mặt.   |
|                                     | Rất hiếm gặp | Viêm màng não vô khuẩn, dị cảm, viêm dây thần kinh thị giác và buồn ngủ.   |
| Rối loạn mắt                        | Rất hiếm gặp | Rối loạn thị giác.   |
| Rối loạn tai và mê                  | Rất hiếm gặp | Ù tai và chóng mặt.  |



|                                      |              |  |
|--------------------------------------|--------------|--|
| đạo                                  |              |  |
| Rối loạn tim                         | Rất hiếm gặp | Suy tim và phù.  |
| Rối loạn mạch                        | Rất hiếm gặp | Tăng huyết áp.   |
| Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất  | Rất hiếm gặp | Phản ứng hô hấp gồm hen suyễn, cơn hen kịch phát, co thắt phế quản và khó thở.   |
| Rối loạn tiêu hóa                    | Thường gặp   | Đau bụng, nôn mửa, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu và khó chịu ở bụng.   |
|                                      | Ít gặp       | Loét, thủng hoặc xuất huyết tiêu hóa, phân đen, nôn ra máu, loét miệng, viêm đại tràng kịch phát và bệnh Crohn, viêm dạ dày, viêm tụy, đầy hơi và táo bón.                     |
| Rối loạn gan mật                     | Rất hiếm gặp | Chức năng gan bất thường, viêm gan và vàng da.   |
| Rối loạn da và mô dưới da            | Thường gặp   | Tăng tiết mồ hôi.  |
|                                      | Ít gặp       | Phát ban da.   |
|                                      | Rất hiếm gặp | Các phản ứng nghiêm trọng gồm hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban da dạng và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Da tróc vảy, ban xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng.                    |
|                                      | Không rõ     | Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS). Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng. |
| Rối loạn thận và tiết niệu           | Rất hiếm gặp | Nhiễm độc thận ở nhiều dạng khác nhau bao gồm viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, suy thận cấp và mạn tính.   |
| Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ | Rất hiếm gặp | Mệt mỏi và khó chịu.   |
| Cận lâm sàng                         | Thường gặp   | Alanin aminotransferase tăng, gamma-glutamyltransferase tăng và xét nghiệm chức năng gan bất thường với paracetamol. Creatinin huyết tăng, urê huyết tăng.                     |
|                                      | Ít gặp       | Aspartat aminotransferase tăng, phosphatase kiềm huyết tăng, creatin phosphokinase huyết tăng, hemoglobin giảm và tiểu cầu tăng.   |

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.*

#### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

##### **Paracetamol:**

Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn dùng từ 10g paracetamol (tương đương 20 viên) trở lên. Nuốt phải 5g paracetamol (tương đương 10 viên) trở lên, có thể dẫn đến tổn thương gan nếu bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau:

a) Đang điều trị dài ngày bằng carbamazepin, phenobarbiton, phenytoin, primidon,

1074  
CỘNG HÒA  
CỐ Đ  
HƯỚNG  
ĐANG N  
AB  
V.G

rifampicin, St. John's wort hoặc các thuốc khác gây cảm ứng men gan.

b) Thường xuyên uống nhiều rượu.

c) Suy giảm glutathion do rối loạn ăn uống, xơ nang, nhiễm HIV, đói, suy mòn.

**Triệu chứng:**

Các triệu chứng quá liều paracetamol trong 24 giờ đầu gồm xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Tổn thương gan có thể trở nên rõ ràng từ 12 đến 48 giờ sau khi uống, vì các xét nghiệm chức năng gan trở nên bất thường. Sự bất thường trong chuyển hóa glucose và nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Trong trường hợp ngộ độc nặng, suy gan có thể tiến triển thành bệnh não, xuất huyết, hạ đường huyết, phù não và tử vong. Suy thận cấp với hoại tử ống thận cấp, biểu hiện bằng đau thắt lưng, tiểu ra máu và protein niệu, có thể phát triển ngay cả khi không có tổn thương gan nặng. Rối loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo.

**Cách xử trí:**

Điều trị ngay là cần thiết để xử trí quá liều paracetamol. Mặc dù thiếu các triệu chứng ban đầu, bệnh nhân cần được nhanh chóng đưa đến bệnh viện để được chăm sóc y tế ngay lập tức. Các triệu chứng có thể giới hạn ở buồn nôn hoặc nôn và có thể không phản ánh mức độ nghiêm trọng của quá liều hoặc nguy cơ tổn thương các cơ quan. Các biện pháp xử trí phải phù hợp với các hướng dẫn điều trị đã được thiết lập.

Nên cân nhắc điều trị bằng than hoạt nếu đã dùng quá liều trong vòng 1 giờ. Nên đo nồng độ paracetamol sau khi uống 4 giờ hoặc muộn hơn (nồng độ trước đó không đáng tin cậy).

Điều trị bằng N-acetylcystein có thể áp dụng đến 24 giờ sau khi uống paracetamol; tuy nhiên hiệu quả bảo vệ tối đa đạt được lên đến 8 giờ sau khi uống. Hiệu quả giải độc của thuốc giảm mạnh sau thời gian này.

Nếu cần thiết, bệnh nhân nên được tiêm tĩnh mạch N-acetylcystein theo lịch dùng thuốc đã thiết lập. Nếu không xảy ra hiện tượng nôn trớ, methionin đường uống có thể là một lựa chọn thay thế thích hợp cho những vùng xa bệnh viện.

Bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng gan nghiêm trọng sau 24 giờ uống thuốc, nên được xử trí theo các hướng dẫn đã được thiết lập.

**Ibuprofen:**

Trẻ em uống trên 400mg/kg ibuprofen có thể gặp các triệu chứng. Ở người lớn, tác dụng đáp ứng theo liều ít rõ ràng hơn.

Thời gian bán thải khi dùng quá liều là 1,5-3 giờ.

**Triệu chứng:**

Hầu hết bệnh nhân uống một lượng đáng kể NSAID sẽ xuất hiện buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị hoặc hiếm hơn là tiêu chảy. Û tai, nhức đầu và xuất huyết tiêu hóa cũng có thể xảy ra. Trường hợp nhiễm độc nặng, độc tính xảy ra chủ yếu ở hệ thần kinh trung ương, biểu hiện là buồn ngủ, đôi khi bị kích thích và mất phương hướng hoặc hôn mê. Đôi khi bệnh nhân xuất hiện co giật. Trường hợp ngộ độc nghiêm trọng, có thể xảy ra nhiễm toan chuyển hóa và thời gian prothrombin/INR kéo dài, có thể do ảnh hưởng đến các yếu tố đông máu. Suy thận cấp và tổn thương gan có thể xảy ra khi mất nước đồng thời. Có thể xảy ra cơn hen kịch phát ở bệnh nhân hen.

**Các xử trí:**

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bao gồm duy trì đường thở thông thoáng và theo dõi tim, các dấu hiệu sống cho đến khi ổn định. Cân nhắc uống than hoạt nếu bệnh nhân uống một lượng có thể gây độc trong vòng 1 giờ. Nếu co giật thường xuyên hoặc kéo dài, nên điều trị bằng

096  
G T  
HẮC  
PH  
3HỆ  
PH  
-N-

diazepam hoặc lorazepam tiêm tĩnh mạch. Dùng thuốc giãn phế quản cho trường hợp hen suyễn.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:**

Nhóm dược lý: Thuốc giảm đau chống viêm không steroid dẫn xuất acid propionic.

Mã ATC: M01AE51

Tác dụng dược lý của ibuprofen và paracetamol khác nhau ở vị trí và phương thức tác dụng. Các phương thức hỗ trợ này tạo ra tác dụng hiệp đồng, dẫn đến tác dụng hạ sốt và giảm đau mạnh hơn so với khi sử dụng riêng lẻ.

Ibuprofen là một NSAID mà hiệu quả của nó đã được chứng minh trong các mô hình viêm thực nghiệm trên động vật thông thường bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin. Prostaglandin làm nhạy cảm các đầu dây thần kinh hướng tâm cảm giác đau với các chất trung gian như bradykinin. Do đó, ibuprofen tạo ra tác dụng giảm đau bằng cách ức chế ngoại vi isoenzym cyclooxygenase-2 (COX-2), sau đó làm giảm độ nhạy cảm của các đầu dây thần kinh nhận cảm giác đau. Ibuprofen cũng đã được chứng minh là có thể ức chế sự di chuyển của bạch cầu đến các vùng bị viêm. Ibuprofen có tác dụng rõ rệt trong tùy sống do ức chế COX một phần. Tác dụng hạ sốt của ibuprofen được tạo ra bởi sự ức chế trung ương của các prostaglandin ở vùng dưới đồi. Ibuprofen ức chế có hồi phục sự kết tập tiểu cầu. Ở người, ibuprofen làm giảm đau do viêm, sưng tấy và sốt.

Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp lên sự kết tụ tiểu cầu khi sử dụng đồng thời. Một số nghiên cứu dược lực học cho thấy, khi dùng liều đơn ibuprofen 400mg trong vòng 8 giờ trước hoặc trong vòng 30 phút sau khi dùng liều acid acetylsalicylic giải phóng nhanh (81mg), tác dụng của acid acetylsalicylic đối với sự hình thành thromboxan hoặc kết tập tiểu cầu giảm. Mặc dù còn chưa chắc chắn về việc ngoại suy các dữ liệu này đối với tình trạng lâm sàng, không thể loại trừ khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên, kéo dài có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của acid acetylsalicylic liều thấp. Không có tác dụng liên quan lâm sàng nào được coi là có khả năng xảy ra khi sử dụng ibuprofen không thường xuyên.

Cơ chế tác dụng chính xác của paracetamol vẫn chưa được xác định đầy đủ; tuy nhiên có bằng chứng hỗ trợ giả thuyết về tác dụng giảm đau trung ương. Các nghiên cứu sinh hóa cho thấy tác dụng ức chế hoạt tính COX-2 trung ương. Paracetamol cũng có thể kích thích hoạt động của các con đường giáng hóa 5-hydroxytryptamin (serotonin), ức chế truyền tín hiệu đau trong tùy sống. Bằng chứng cho thấy paracetamol ức chế rất yếu các isoenzym COX-1 và COX-2 ngoại vi.

Hiệu quả lâm sàng của ibuprofen và paracetamol đã được chứng minh trong các cơn đau liên quan đến nhức đầu, đau răng, đau bụng kinh và sốt; hơn nữa hiệu quả đã được chứng minh ở bệnh nhân bị đau và sốt liên quan đến cảm lạnh và cúm và trong các mô hình đau như đau họng, đau cơ hoặc chấn thương mô mềm và đau lưng.

Thuốc này đặc biệt thích hợp cho những cơn đau cần giảm đau mạnh hơn ibuprofen 400mg hoặc paracetamol 1000mg đơn lẻ và giảm đau nhanh hơn ibuprofen.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

Ibuprofen được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và liên kết nhiều với protein huyết tương. Ibuprofen khuếch tán vào dịch khớp. Nồng độ ibuprofen trong huyết tương từ thuốc này được phát hiện sau 5 phút với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1-2 giờ sau khi uống lúc đói. Khi uống thuốc cùng với thức ăn, nồng độ đỉnh ibuprofen trong huyết tương

thấp hơn và chậm hơn trung bình 25 phút, nhưng mức độ hấp thu tổng thể là tương đương. Ibuprofen được chuyển hóa ở gan thành hai chất chuyển hóa chính và được bài tiết chủ yếu qua thận dưới dạng tự hoặc dưới dạng liên hợp chính cùng một lượng không đáng kể ibuprofen không đổi. Quá trình bài tiết qua thận diễn ra nhanh và hoàn toàn. Thời gian bán thải khoảng 2 giờ.

Trong một số nghiên cứu hạn chế, ibuprofen xuất hiện trong sữa mẹ với nồng độ rất thấp. Không thấy có khác biệt đáng kể về dữ liệu dược động học của ibuprofen ở người cao tuổi. Paracetamol được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Liên kết với protein huyết tương không đáng kể ở nồng độ điều trị thông thường, mặc dù liên kết này phụ thuộc vào liều. Nồng độ paracetamol trong huyết tương từ thuốc này được phát hiện sau 5 phút với nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống 0,5-0,67 giờ lúc đói. Khi uống thuốc cùng với thức ăn, nồng độ đỉnh paracetamol trong huyết tương thấp hơn và chậm hơn trung bình 55 phút, nhưng mức độ hấp thu tổng thể là tương đương.

Paracetamol được chuyển hóa ở gan và bài tiết qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid và sulfat, với khoảng 10% dưới dạng liên hợp glutathion. Dưới 5% được bài tiết dưới dạng paracetamol không đổi. Thời gian bán thải khoảng 3 giờ.

Một lượng nhỏ chất chuyển hóa hydroxyl hóa, thường được tạo ra với một lượng rất nhỏ bởi các chất oxy hóa chức năng hỗn hợp ở gan và được giải độc bằng cách liên hợp với glutathion ở gan, có thể tích lũy khi dùng quá liều paracetamol và gây tổn thương gan.

Không thấy có khác biệt đáng kể về dữ liệu dược động học của paracetamol ở người cao tuổi. Dữ liệu sinh khả dụng và dược động học của ibuprofen và paracetamol không thay đổi khi sử dụng dưới dạng kết hợp đơn liều hay liều lặp lại.

Thuốc này được bào chế theo công thức giải phóng đồng thời cả ibuprofen và paracetamol, để các hoạt chất tạo ra tác dụng hiệp đồng.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Vi 10 viên. Hộp 5 vi, 10 vi.

Hộp 1 lọ x 100 viên, 200 viên.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** TCCS.

*Sản xuất tại:*

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA**

Địa chỉ: Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa,

Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Điện thoại: 024.62627788

Website: [www.abipha.com.vn](http://www.abipha.com.vn)