

mg/50 mg) cho trẻ với liều như sau: Trẻ từ khi sinh đến hết 6 tuần tuổi: 1/4 viên/lần, 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ. Trẻ từ trên 6 tuần tuổi đến hết 12 tuần tuổi: Sử dụng liều điều trị theo cân nặng của trẻ. Sirô zidovudin (10 mg/ml) dùng như sau: Trẻ từ khi sinh đến hết 6 tuần tuổi: cân nặng < 2,0 kg: Uống 2 mg/kg/lần, 2 lần/ngày; cân nặng 2,0 đến < 2,5 kg: Uống 10 mg/lần, 2 lần/ngày; cân nặng ≥ 2,5 kg: Uống 15 mg/lần, 2 lần/ngày. Trẻ từ trên 6 tuần đến dưới 6 tháng tuổi: Sử dụng liều điều trị 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ mới sinh không dùng được đường uống nên dùng zidovudin truyền tĩnh mạch liều 1,5 mg/kg trong hơn 30 phút, mỗi 6 giờ 1 lần.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận: Liều dùng cho bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 15$ ml/phút) và bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu ngắt quãng (chu kỳ) hoặc lọc màng bụng là 100 mg đường uống, mỗi 6 - 8 giờ (300 - 400 mg mỗi ngày). Liều dùng cho bệnh nhân suy thận nặng đường tĩnh mạch là 1 mg/kg/lần, 3 - 4 lần/ngày (tương đương liều uống 300 - 400 mg).

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan: Dữ liệu trên bệnh nhân xơ gan cho thấy có sự tích lũy zidovudin ở bệnh nhân suy gan do giảm quá trình glucoronid hóa. Điều chỉnh liều khi cần thiết theo từng bệnh nhân cụ thể.

Tương tác thuốc

Ribavirin: Đợt cấp của thiếu máu do ribavirin đã được báo cáo khi dùng zidovudin trong liệu trình điều trị HIV mặc dù cơ chế chính xác chưa rõ. Dùng phối hợp ribavirin với zidovudin không được khuyến cáo do làm tăng nguy cơ thiếu máu. Nên cân nhắc thay thế zidovudin trong liệu pháp phối hợp điều trị thuốc kháng retrovirus. Điều này đặc biệt quan trọng với bệnh nhân có tiền sử thiếu máu do zidovudin.

Methadon: Methadon có thể làm tăng nồng độ zidovudin trong máu nên theo dõi chặt chẽ độc tính của zidovudin khi phối hợp.

Rifampicin: Các dữ liệu hạn chế cho thấy dùng zidovudin với rifampicin làm giảm AUC của zidovudin $48 \pm 38\%$. Điều này có thể làm mất phần nào hoặc toàn bộ hiệu quả của zidovudin. Vì vậy, nên tránh phối hợp rifampicin và zidovudin.

Stavudin: Zidovudin khi phối hợp stavudin có thể có tác dụng đối kháng *in vitro*. Nên tránh phối hợp stavudin với zidovudin.

Probenecid: Probenecid làm tăng AUC của zidovudin khoảng 106% (dao động từ 100 - 170%). Bệnh nhân dùng cả 2 thuốc nên được theo dõi chặt chẽ độc tính trên huyết học.

Lamivudin: Khi dùng zidovudin với lamivudin, C_{max} của zidovudin tăng khoảng 28%, nhưng AUC không thay đổi đáng kể. Zidovudin không ảnh hưởng đến dược động học của lamivudin.

Phenytoin: Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ phenytoin khi phối hợp với zidovudin.

Atovaquon: Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi dùng zidovudin với atovaquon, nhất là khi dùng atovaquon kéo dài.

Acid valproic, fluconazol: Khi dùng cùng zidovudin có thể làm tăng AUC và giảm độ thanh thải zidovudin. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để phát hiện độc tính của zidovudin khi dùng cùng các thuốc này.

Peginterferon alpha 2a: Bệnh nhân điều trị thuốc này với zidovudin làm tăng nguy cơ thiếu máu. Vì vậy, không khuyến cáo phối hợp 2 thuốc này với nhau.

Các thuốc có khả năng độc với thận hoặc ức chế tủy xương: Dùng zidovudin cùng các thuốc có khả năng độc với thận hoặc ức chế tủy xương (như pentamidin, dapson, pyrimethamin, cotrimoxazol, amphotericin, flucytosin, ganciclovir, interferon, vincristin, vinblastin và doxorubicin) có thể tăng nguy cơ ADR của zidovudin. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận và các chỉ số huyết học, nếu cần, nên giảm liều. Tránh sử dụng cùng doxorubicin do đối kháng tác dụng.

Viên nén clarithromycin thông thường làm giảm hấp thu zidovudin. Nên tránh điều này bằng cách uống zidovudin và clarithromycin cách nhau ít nhất 2 giờ.

Tương kỵ

Không được trộn dung dịch tiêm zidovudin với các dịch sinh học hoặc dung dịch keo (thí dụ chế phẩm máu, dung dịch có chứa protein).

Quá liều và xử trí

Những trường hợp quá liều cấp cả ở trẻ em lẫn người lớn, đã được thông báo ở mức liều lên tới 50 g.

Triệu chứng: buồn nôn, nôn. Thay đổi về máu thường là nhất thời và không nặng. Một số người bệnh có những triệu chứng TKTW không đặc hiệu như: nhức đầu, chóng mặt, ngủ lơ mơ, ngủ lịm và lú lẫn.

Xử trí: Rửa dạ dày trong vòng 1 giờ hoặc cho dùng than hoạt. Điều trị hỗ trợ: Truyền máu, dùng vitamin B₁₂ giúp dự phòng thiếu máu, có thể điều trị co giật bằng diazepam hoặc lorazepam. Tăng thải trừ: Dùng nhiều liều than hoạt có thể có hiệu quả. Thăm tách máu có thể loại được các chất chuyển hóa nhưng không có hiệu quả với zidovudin và nói chung không phải là cách thường dùng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ZIPRASIDON

Tên chung quốc tế: Ziprasidone.

Mã ATC: N05AE04.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần không điển hình.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg.

Dung dịch tiêm bắp: 20 mg/ml.

Dược lực học

Ziprasidon là thuốc chống loạn thần không điển hình, dẫn chất benzisothiazolyl piperazin. Thuốc có tác dụng chống loạn thần theo cơ chế đối kháng với thụ thể dopamin D₂ và thụ thể serotonin (5-HT_{2A}) ở vùng não giữa - hệ viền và não giữa - vỏ não trên TKTW làm giảm các triệu chứng dương tính và triệu chứng âm tính của bệnh tâm thần phân liệt. Ziprasidon thể hiện ái lực gắn mạnh với thụ thể dopamin D₂ và D₃, các thụ thể serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} và thụ thể alpha₁-adrenergic. Thuốc ức chế thụ thể alpha₁-adrenergic do vậy có nguy cơ gây tụt huyết áp tư thế. Thuốc có ái lực trung bình trên thụ thể histamin H₁, điều này giải thích nguy cơ an thần gây ngủ khi dùng thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, ziprasidon hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong máu sau uống 6 - 8 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 60%. Thức ăn làm tăng 2 lần mức độ hấp thu thuốc.

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình của thuốc là 1,5 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ khoảng trên 99%, chủ yếu là albumin và alpha₁- acid glycoprotein.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa nhiều ở gan thông qua phản ứng oxy hóa, phản ứng khử và methyl hóa dưới tác dụng của CYP3A4 và CYP1A2. Các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc gồm benzisothiazol (BITP) sulphoxid, BITP-sulphon, ziprasidon sulphoxid và S-methyl-dihydroziprasidon.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu qua phân khoảng 66% dưới dạng chuyển hóa, chỉ dưới 4% dưới dạng nguyên vẹn. Thuốc thải trừ qua thận khoảng 20% dưới dạng chuyển hóa, ít hơn 1% dưới

dạng nguyên vẹn. Độ thanh thải của thuốc 7,5 ml/phút/kg. Nửa đời thải trừ của thuốc sau uống vào khoảng 7 giờ.

Chỉ định

Điều trị cơn kích động cấp trong bệnh tâm thần phân liệt (tiêm bắp).
Điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Điều trị đợt cấp của giai đoạn hưng cảm hoặc giai đoạn hỗn hợp trong rối loạn cảm xúc ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực (đơn trị liệu).

Điều trị duy trì rối loạn lưỡng cực, phối hợp với lithi hoặc valproat.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ziprasidon.

Bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT.

Bệnh nhân trong thời gian gần đây có nhồi máu cơ tim cấp.

Bệnh nhân có suy tim mất bù.

Phối hợp với các thuốc gây kéo dài khoảng QT.

Thận trọng

Tránh dùng ziprasidon trên các bệnh nhân cao tuổi mắc các bệnh lý tâm thần có liên quan đến sa sút trí nhớ. Thuốc có thể làm tăng nguy cơ tử vong trên các bệnh nhân này.

Thuốc gây kéo dài khoảng QT, tránh sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có các bệnh lý tim mạch, hạ kali huyết hoặc hạ magesi huyết, bệnh nhân có kéo dài khoảng QT bẩm sinh hoặc phối hợp với các thuốc kéo dài khoảng QT.

Việc điều trị với các thuốc chống loạn thần có thể đi kèm các triệu chứng của hội chứng an thần kinh ác tính (NMS) có thể dẫn đến tử vong. Các triệu chứng bao gồm sốt cao, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần, rối loạn thần kinh thực vật (mạch hoặc huyết áp bất thường, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, loạn nhịp tim). Các dấu hiệu đi kèm bao gồm tăng creatinin phosphokinase, myoglobin niệu (do tiêu cơ vân), suy thận cấp. Việc chẩn đoán hội chứng này tương đối phức tạp. Trước khi chẩn đoán, cần loại trừ các trường hợp có biểu hiện lâm sàng cho các bệnh nặng như viêm phổi, nhiễm trùng toàn thân, hội chứng ngoại tháp không được điều trị hoặc điều trị không đầy đủ. Lưu ý, chẩn đoán phân biệt với ngộ độc các thuốc kháng cholinergic, đột quỵ, sốt do thuốc, bệnh lý TKTW nguyên phát.

Thuốc có thể gây các phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng DRESS (tăng bạch cầu ưa acid kèm các triệu chứng toàn thân). Ngừng điều trị với ziprasidon nếu nghi ngờ xuất hiện các hội chứng trên.

Thuốc có thể gây hội chứng rối loạn vận động muộn không hồi phục. Để hạn chế tối đa nguy cơ này, chỉ kê đơn điều trị kéo dài với các thuốc chống loạn thần cho các bệnh nhân mắc các bệnh lý đã biết có đáp ứng với thuốc, chỉ sử dụng nếu các biện pháp điều trị thay thế an toàn hơn không có sẵn hoặc bệnh nhân không đáp ứng, nên sử dụng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc tiếp tục điều trị cần được định kỳ đánh giá lại.

Thuốc có thể gây rối loạn chuyển hóa như rối loạn lipid huyết, tăng cân, tăng đường huyết, cần kiểm soát cân nặng và đường huyết trong quá trình sử dụng thuốc.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có tăng đường huyết và đái tháo đường do thuốc có nguy cơ làm tăng đường huyết. Theo dõi các dấu hiệu tăng đường huyết trên tất cả các bệnh nhân như khát nhiều, đái nhiều, ăn nhiều và mệt mỏi. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đái tháo đường cần kiểm soát đường huyết trước và trong suốt quá trình điều trị.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gây tăng thân nhiệt do thuốc có thể làm gián đoạn cơ chế điều nhiệt.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ ngã. Thuốc gây buồn ngủ, hạ huyết áp thể đứng, giảm nhận cảm, giảm vận động. Điều này có thể dẫn đến ngã, kèm theo gãy xương hoặc các chấn thương khác. Cần đánh giá nguy cơ ngã

trước khi khởi đầu điều trị với thuốc và trong suốt quá trình điều trị. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết như tiền sử nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, suy tim, bệnh mạch não hoặc các yếu tố nguy cơ gây tụt huyết áp (mất nước, giảm thể tích tuần hoàn, dùng các thuốc hạ huyết áp) do thuốc có thể gây tụt huyết áp thể đứng đi kèm chóng mặt, nhịp tim nhanh, ngất.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có giảm bạch cầu trước điều trị và tiền sử giảm bạch cầu do thuốc. Cần thường xuyên kiểm tra công thức máu trong suốt vài tháng đầu điều trị. Ngừng thuốc nếu xuất hiện các triệu chứng giảm bạch cầu mà không do các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sốt hoặc các triệu chứng nhiễm khuẩn đi kèm. Tiến hành điều trị theo hướng dẫn nếu các triệu chứng này xuất hiện. Ngừng điều trị với ziprasidon nếu số lượng bạch cầu trung tính giảm dưới 1 000 tế bào/mm³.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc có các yếu tố nguy cơ làm giảm ngưỡng động kinh (như suy giảm trí nhớ trong bệnh Alzheimer) do thuốc làm tăng nguy cơ động kinh.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cho viêm phổi hít phải do thuốc có thể làm giảm nhu động thực quản và hô hấp. Thuốc có thể gây viêm phổi do hít phải, đây là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tàn phế hoặc tử vong ở người già đặc biệt trên các bệnh nhân suy giảm trí nhớ trong bệnh Alzheimer. Thuốc gây tăng prolactin huyết có thể tiến triển thành tăng tiết sữa, mất kinh, vú to ở nam, bất lực, giảm mật độ xương.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân đang tiến hành các hoạt động cần sự tỉnh táo như lái tàu xe hoặc vận hành máy móc do thuốc gây buồn ngủ, suy giảm nhận thức và hoạt động.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tự sát như mắc các rối loạn tâm thần hoặc rối loạn lưỡng cực, do thuốc có thể làm tăng ý nghĩ và hành vi tự sát. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. Chỉ kê đơn với liều đủ có tác dụng và giám sát chặt chẽ bệnh nhân để tránh quá liều.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có thể gây ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp tới sự phát triển bào thai như tăng nguy cơ bất thường về cấu trúc như thông liên thất, bất thường bẩm sinh trên tim mạch và thận, giảm cân nặng của thai nhi, chậm hóa xương. Chưa đủ dữ liệu nghiên cứu trên người, thận trọng khi dùng ziprasidon cho phụ nữ mang thai, cân nhắc lợi ích - nguy cơ.

Các trẻ sơ sinh phải được theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng ziprasidon cho mẹ ở giai đoạn cuối thai kỳ. Thuốc có thể gây hội chứng ngoại tháp, hội chứng cai thuốc với các triệu chứng như kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, suy hô hấp, ngủ lơ mơ, rối loạn ăn uống cho trẻ sau sinh. Một số trường hợp các triệu chứng này tự hết, trong một số trường hợp khác cần hỗ trợ y tế chuyên sâu và kéo dài thời gian nằm viện.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ ziprasidon và sản phẩm chuyển hóa của nó có được bài xuất vào sữa hay không. Không nên cho con bú nếu bắt buộc phải điều trị cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Toàn thân: đau bụng, hội chứng cúm, sốt, đột nhiên ngã, phù mắt, ớn lạnh, phản ứng nhạy sáng, đau hông, hạ thân nhiệt.

Tim mạch: nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, hạ huyết áp thể đứng.

Tiêu hóa: chán ăn, nôn.

Cơ - xương - khớp: đau cơ.

Hô hấp: khó thở.

Thần kinh: bồn chồn, hội chứng ngoại tháp, run, loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, thái độ thù địch, co giật, dị cảm, lú lẫn, chóng mặt, giảm chức năng vận động, tăng động, dáng đi bất thường, tăng cảm giác, mất điều vận, mất trí nhớ, cứng cơ, mê sảng, hạ huyết áp, rối loạn ngôn ngữ, hội chứng cai thuốc, hội chứng rối loạn vận động tự động, chứng múa giật, múa vờn, chứng song thị, mất phối hợp động tác, bệnh lý thần kinh.

Khác: viêm da do nấm.

Ít gặp

Tim mạch: nhịp tim chậm, đau thắt ngực, rung nhĩ, block nhĩ thất độ I, block nhánh trên điện tâm đồ, tai biến mạch não, kéo dài khoảng QT, ngất.

Tiêu hóa: xuất huyết trực tràng, khó nuốt, phù lưỡi.

Máu: thiếu máu, bầm tím, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid, bệnh hạch bạch huyết.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: khát, tăng transaminase, phù ngoại vi, tăng đường huyết, tăng creatinin phosphokinase, tăng phosphat kiềm, tăng cholesterol huyết, mất nước, tăng lactic dehydrogenase, albumin niệu, hạ kali huyết.

Cơ - xương - khớp: viêm bao gân.

Thần kinh: liệt.

Hô hấp: viêm phổi, chảy máu cam.

Da: ban dát sần, mày đay, rụng tóc, chàm, viêm da tróc vảy, viêm da tiếp xúc, viêm da bóng nước.

Mắt, tai: viêm kết mạc, khô mắt, ù tai, viêm mi mắt, đục thủy tinh thể, chứng sợ ánh sáng.

Tiết niệu, sinh dục: liệt dương, xuất tinh bất thường, mất kinh, tiểu ra máu, rong kinh, tăng tiết sữa ở nữ, tiểu nhiều, bí tiểu, băng huyết, rối loạn chức năng sinh dục nam, rối loạn cực khoái, glucose niệu.

Hiếm gặp

Tim mạch: phù phổi, tim to, nhồi máu não, tai biến mạch máu não, huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm cơ tim, xoắn đỉnh.

Tiêu hóa: chảy máu lợi, vàng da, úc phân, tăng gamma glutamyl transpeptidase, nôn ra máu, vàng da úc mật, viêm gan, gan to, bạch sản miệng (dát hoặc mảng màu trắng trong miệng), gan nhiễm mỡ.

Nội tiết: suy giáp, cường giáp, viêm tuyến giáp.

Máu: giảm tiểu cầu, thiếu máu nhược sắc, tăng lympho bào, tăng bạch cầu đơn nhân, tăng bạch cầu ưa base, phù mạch bạch huyết, tăng hồng cầu, tăng tiểu cầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng BUN tăng creatinin, tăng lipid huyết, giảm cholesterol huyết, tăng kali huyết, giảm hoặc tăng Clor huyết, giảm đường huyết, hạ natri huyết, giảm protein huyết, giảm dung nạp glucose, gút, tăng acid uric huyết, hạ calci huyết, phản ứng tụt đường huyết, hạ magnesi huyết, nhiễm kiềm hô hấp, tăng tạo keton.

Cơ - xương - khớp: bệnh cơ.

Thần kinh: rung giật cơ, rung giật nhãn cầu, vẹo cổ, mất cảm giác quanh miệng, tư thế uốn cong người, tăng phản xạ, cứng hàm.

Hô hấp: ho ra máu, co thắt thanh quản.

Mắt, tai: chảy máu mắt, suy giảm tầm nhìn, viêm giác mạc, viêm kết - giác mạc.

Tiết niệu, sinh dục: vú to, xuất huyết âm đạo, tiểu đêm, giảm niệu, rối loạn chức năng sinh dục nữ, tiểu ra máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi điện tâm đồ và các triệu chứng lâm sàng trong quá trình điều trị với ziprasidon nếu bệnh nhân có các dấu hiệu của xoắn đỉnh như chóng mặt, hồi hộp, tim đập nhanh, ngất. Ngừng điều trị nếu khoảng QT vượt quá 500 miligiây.

Ngừng điều trị với ziprasidon nếu bệnh nhân có dấu hiệu của hội chứng an thần kinh ác tính do thuốc (NMS), rối loạn vận động muộn, sử dụng các biện pháp điều trị phù hợp nếu cần.

Ngừng điều trị nếu bệnh nhân có các dấu hiệu hội chứng DRESS hoặc các phản ứng da nghiêm trọng khác. Sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và corticoid nếu cần.

Bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính cần được kiểm soát các triệu chứng sốt và dấu hiệu nhiễm trùng. Điều trị triệu chứng nếu các dấu hiệu trên xảy ra. Trên các bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính giảm mạnh (dưới 1 000 tế bào/mm³), cần ngừng điều trị và theo dõi số lượng bạch cầu đến khi hồi phục hoàn toàn. Trong một số trường hợp, điều trị với lithi có thể hiệu quả trong một số trường hợp giảm bạch cầu nặng. Cần thêm các nghiên cứu lâm sàng để chứng minh hiệu quả của phương pháp điều trị trên.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng cho người lớn

Điều trị cơn kích động cấp trong tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu: Tiêm bắp với liều 10 - 20 mg, có thể lặp lại 10 mg mỗi 2 giờ hoặc 20 mg mỗi 4 giờ nếu cần, tối đa 40 mg/ngày. Không khuyến cáo tiêm bắp 3 ngày liên tiếp, chuyển từ dạng tiêm bắp sang dạng uống ngay khi có thể.

Điều trị tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu: 20 mg, uống ngày 2 lần vào bữa ăn, nếu không đáp ứng có thể tăng dần liều, khoảng cách thời gian mỗi lần tăng liều không ít hơn 2 ngày, (vì nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng từ 1 - 3 ngày); tối đa 80 mg, ngày 2 lần. Cần theo dõi việc cải thiện triệu chứng trong một vài tuần trước khi quyết định hiệu chỉnh liều. Liều duy trì: Sử dụng mức liều thấp nhất mà vẫn còn hiệu quả, việc sử dụng mức liều trên 20 mg, ngày 2 lần không làm tăng hiệu quả điều trị. Cần định kỳ đánh giá lại bệnh nhân để xác định sự cần thiết của việc điều trị duy trì.

Điều trị đợt cấp của giai đoạn hưng cảm hoặc giai đoạn hỗn hợp trong rối loạn cảm xúc ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực (đơn trị liệu): Liều khởi đầu, uống 40 mg, ngày 2 lần vào bữa ăn. Có thể tăng liều lên 60 - 80 mg, ngày 2 lần vào ngày tiếp theo, sau đó hiệu chỉnh liều tiếp dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả điều trị trong khoảng liều 40 - 80 mg, ngày 2 lần.

Điều trị duy trì rối loạn lưỡng cực, phối hợp với lithi hoặc valproat: Uống 40 - 80 mg, ngày 2 lần vào bữa ăn. Cần định kỳ đánh giá lại bệnh nhân để xác định sự cần thiết của việc điều trị duy trì.

Hiệu chỉnh liều trên một số đối tượng đặc biệt: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Trẻ em ≤ 18 tuổi: Tính an toàn và hiệu quả của ziprasidon trên trẻ ≤ 18 tuổi chưa được chứng minh.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh phối hợp: Không nên phối hợp ziprasidon với các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT (như dofetilid, sotalol, quinidin, các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia khác và nhóm III, mesoridazin, thioridazin, clorpromazin, droperidol, pimozid, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, halofantrin, mefloquin, pentamidin, arsenic trioxyd, levomethadyl acetat, dolasetron mesylat, probucol hoặc tacrolimus) do thuốc làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Các thuốc tác dụng trên TKTW: Phối hợp làm tăng tác dụng của ziprasidon trên TKTW.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp: Phối hợp làm tăng nguy cơ hạ áp. Levodopa và các chất chủ vận dopamin: Phối hợp với ziprasidon làm đối kháng, giảm tác dụng của các thuốc trên.

Carbamazepin: Carbamazepin gây cảm ứng enzym chuyển hóa CYP3A4 của ziprasidon, làm giảm AUC của ziprasidon 35%.

Ketoconazol: Gây ức chế CYP3A4, làm tăng AUC và C_{max} của ziprasidon 35 - 40%.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trong một nghiên cứu trên 5 400 bệnh nhân dùng thuốc, các trường hợp quá liều do vô tình hoặc cố ý, chỉ 10 trường hợp được ghi nhận. Hầu hết các trường hợp đều sống sót mà không để lại di chứng. Trên bệnh nhân quá liều một lượng lớn thuốc 3 240 mg, chỉ một số triệu chứng sau đã được ghi nhận như an thần, khó nói, tăng huyết áp tạm thời. Các ADR có thể đi kèm với quá liều là: hội chứng ngoại tháp, buồn ngủ, run, lo âu.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Duy trì thông khí nhân tạo để đảm bảo cung cấp đầy đủ oxygen cho bệnh nhân. Rửa dạ dày, cho uống than hoạt, thuốc nhuận tràng để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Tình trạng giảm tỉnh táo, co giật, phản ứng loạn trương lực ở đầu và cổ sau khi quá liều có thể làm tăng nguy cơ hít phải dịch nôn. Cần kiểm soát chức năng tim mạch và theo dõi điện tâm đồ để phát hiện tình trạng loạn nhịp. Cần lưu ý một số thuốc điều trị loạn nhịp như disopyramid, procainamid, quinidin có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT của ziprasidon. Tránh sử dụng các thuốc này nếu cần điều trị loạn nhịp.

Cần bù dịch để điều trị tụt huyết áp và trụ tuần hoàn. Nếu cần sử dụng các thuốc tác dụng lên hệ phó giao cảm để hỗ trợ về mạch, tránh sử dụng epinephrin, dopamin hoặc bretylium, do có thể làm nặng thêm tình trạng tụt huyết áp. Trong trường hợp hội chứng ngoại tháp nặng, cần sử dụng các thuốc kháng cholinergic. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nếu quá liều. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp ziprasidon.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ZOLPIDEM

Tên chung quốc tế: Zolpidem.

Mã ATC: N05CF02.

Loại thuốc: An thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 5 mg và 10 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 6,25 mg và 12,5 mg.

Viên nén đặt dưới lưỡi: 1,75 mg; 3,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Dung dịch xịt miệng: 5 mg/7,7 ml.

Được lực học

Zolpidem tartrat là một dẫn chất của imidazopyridin có tác dụng an thần, gây ngủ. Thuốc có tác dụng tăng cường hoạt tính chất trung gian thần kinh loại ức chế GABA (acid gamma-aminobutyric) thông qua tác dụng chủ vận chọn lọc lên thụ thể benzodiazepin 1 (BZ₁), tăng mở kênh Cl⁻, gây ức cực màng tế bào, ức chế hiệu điện thế hoạt động, giảm dẫn truyền các xung động thần kinh loại kích thích do vậy có tác dụng an thần, gây ngủ. Do tính chọn lọc trên thụ thể BZ₁ hơn thụ thể BZ₂, zolpidem ít có tác dụng giải lo, giãn cơ và chống co giật (các tác dụng này chủ yếu liên quan đến thụ thể BZ₂). Zolpidem tác dụng nhanh và ngắn. Với liều gây ngủ thông thường, zolpidem rút ngắn thời gian khởi phát giấc ngủ, kéo dài thời gian ngủ, duy trì giấc ngủ sâu (giai đoạn 3 và 4). Tính gắn chọn lọc của zolpidem vào thụ thể BZ₁ có thể làm giảm tiềm năng lạm dụng thuốc và làm giảm nguy cơ quen thuốc.

Được động học

Hấp thu: Zolpidem hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Sau khi uống từ 30 phút đến 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70%. Thời gian khởi phát tác dụng

30 phút, thời gian duy trì tác dụng trung bình 6 - 8 giờ.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc khoảng 0,54 lít/kg. Zolpidem qua được sữa mẹ. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 92%. Chưa biết zolpidem có qua nhau thai không.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan thông qua phản ứng methyl hóa và thủy phân nhờ CYP3A4 (~60%), CYP2C9 (~22%), CYP1A2 (~14%), CYP2D6 (~3%), CYP2C19 (~3%) tạo thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính.

Thải trừ: Các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua thận (48 - 67%) và phân (29 - 42%). Zolpidem có nửa đời thải trừ trung bình 2,5 giờ (từ 1,4 - 4,5 giờ); nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài ở người cao tuổi, kéo dài hơn ở bệnh nhân suy gan (9,9 giờ) và suy thận.

Chỉ định

Điều trị chứng mất ngủ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Chứng ngừng thở khi ngủ. Suy hô hấp cấp.

Chứng nhược cơ.

Suy gan nặng.

Loạn thần.

Thận trọng

Mất ngủ có thể là một biểu hiện của một bệnh thực thể và/hoặc một bệnh tâm thần, nên trước khi điều trị triệu chứng mất ngủ, phải thăm khám cẩn thận người bệnh. Nếu sau 7 - 14 ngày điều trị bằng zolpidem mà không đỡ, cần phải đánh giá lại, xác định nguyên nhân và điều trị căn nguyên. Không nên dùng thuốc quá 2 - 3 tuần. Thuốc có thể gây nguy cơ giảm hoạt động tâm thần vận động vào ngày hôm sau. Nên tránh dùng thuốc trong vòng 8 giờ trước khi lái xe hoặc các hoạt động cần tỉnh táo, tránh dùng thuốc cao hơn liều khuyến cáo, tránh phối hợp thuốc với rượu và các thuốc ức chế TKTW khác hoặc các thuốc làm tăng nồng độ zolpidem trong máu. Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy hô hấp do thuốc gây ức chế hô hấp.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân suy gan, người cao tuổi, bệnh nhân rối loạn tâm thần.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử nghiện thuốc hoặc nghiện rượu do thuốc có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc cả về thể chất và tinh thần. Nguy cơ này tăng lên phụ thuộc liều và thời gian điều trị. Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân trong quá trình điều trị với zolpidem.

Người bệnh trầm cảm thường có nguy cơ tự sát cao, tránh kê đơn với một lượng lớn zolpidem cho bệnh nhân. Ngoài ra, mất ngủ có thể là một triệu chứng của trầm cảm, bệnh nhân cần được đánh giá lại nếu mất ngủ kéo dài, dai dẳng.

Thận trọng khi sử dụng thuốc kéo dài do nguy cơ dung nạp thuốc. Cần giảm liều từ từ trước khi ngừng thuốc để tránh hiện tượng cai thuốc. Các triệu chứng cai thuốc thường gặp: đau đầu, đau cơ, lo âu căng thẳng, mệt mỏi, lú lẫn, kích động, mất ngủ trầm trọng trở lại. Một số trường hợp nặng có thể có: mất nhân cách, nhạy cảm với âm thanh, ánh sáng, tê bì chân tay, hoang tưởng hoặc co giật. Thuốc có thể gây suy giảm trí nhớ. Hiện tượng này thường xảy ra vài giờ sau uống thuốc. Để giảm nguy cơ bệnh nhân nên đảm bảo sẽ ngủ đủ liên tục 8 giờ.

Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi. Thuốc có thể làm tăng nguy cơ cho các triệu chứng trên tâm thần và phản ứng nghịch thường như mệt mỏi, mất ngủ, kích động, tức giận, ác mộng, hoang tưởng, rối loạn tâm thần, hành vi bất thường và các ảnh hưởng bất lợi khác có thể xảy ra khi dùng thuốc. Ngừng thuốc nếu các triệu chứng trên xảy ra.

Thuốc có thể gây mộng du với các triệu chứng như đi lại, lái xe, ăn, gọi điện thoại trong khi ngủ. Tình trạng này tăng lên khi phối