CK.0000072867

BỘ Y TẾ



TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỘ Y TẾ

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH

(Tái bản lần thứ hai)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2015

Chủ biên

GS.TS. LÊ NGỌC TRỌNG

TS. ĐỖ KHÁNG CHIẾN

Biên soạn

GS. ĐÀM TRUNG BẢO

DSCK I. NGUYỄN THỊ PHƯƠNG CHÂM

DSCKII. VŨ CHU HÙNG

GS.TSKH. HOÀNG TÍCH HUYỀN

GS. ĐẶNG HANH PHỨC

DSCKII. NGUYỄN XUÂN THU

DSCK II. VŨ NGỌC THUÝ

BSCK II. NGUYỄN VĂN TIỆP

Hiệu đính

DS. ĐỖ QUÝ DIỆM

GS.TSKH. HOÀNG TÍCH HUYỀN

Thư ký biên soạn

DSCKI. NGUYỄN THỊ PHƯƠNG CHÂM

Thư ký

BS. ĐẶNG THU HÀ

DS. PHẠM THANH HUYỀN

ThS.BS. TRƯƠNG LÊ VÂN NGỌC

ThS. LƯƠNG NGỌC PHƯƠNG

ThS. ĐẶNG QUANG TẤN

BS. HOÀNG THU THỦY

BS. NGUYỄN HẢI YẾN

Xây dựng phần mềm

KS. DƯƠNG CHÍ ĐỨC

KS. NGUYỄN TRỌNG NGHĨA

KS. NGUYỄN HOÀNG NGUYÊN

TS. PHẠM XUÂN VIẾT

LỜI NÓI ĐẦU

Thực hành kê đơn tốt, thực hành dược tốt và thực hành chăm sóc người bệnh tốt là các khâu nhằm đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn cho người bệnh. Khi điều trị cho người mắc đồng thời nhiều bệnh thì không thể tránh được phải dùng đồng thời nhiều thuốc. Nhưng sử dụng đồng thời nhiều thuốc cùng lúc có thể gây ra một trạng thái bệnh lý do tương tác thuốc - thuốc. Mặt khác cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên một số bệnh nhân đặc biệt như suy gan, suy thận, suy mạch vành, người cao tuổi, phụ nữ có thai và cho con bú... Làm thế nào để vừa đạt được hiệu quả điều trị, nhưng tránh được tương tác bất lợi để đảm bảo an toàn cho người bệnh, có nghĩa là đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn. Yêu cầu này đòi hỏi các nhà chuyên môn về y tế cần thận trọng trong tất cả các khâu sử dụng thuốc cho người bệnh: Trước hết bác sĩ kê đơn phải đảm bảo đơn không có các nguy cơ đã biết; tiếp theo là dược sĩ có trách nhiệm phát hiện các tương tác thuốc nguy hiểm khi đọc đơn thuốc; cuối cùng là điều dưỡng phải nhận biết những dấu hiệu lâm sàng của một hay nhiều tác dụng nguy hại khi người bệnh dùng thuốc và đảm bảo đưa thuốc vào dịch tiêm truyền, pha nhiều thuốc trong cùng một bơm tiêm những hoạt chất tương hợp về phương diện lý hoá. Như vậy bác sĩ, dược sĩ và điều dưỡng đều cần có thông tin về tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định. Bác sĩ, dược sĩ và điều dưỡng không phải lúc nào cũng có thể nhớ hết được tất cả mọi thông tin về tương tác thuốc và các chú ý khi chỉ định. Do đó cần có một cuốn sách để tra cứu, giúp tránh những sai sót do thiếu thận trọng ít nhiều có thể gây ra nguy hiểm, hoặc giúp ta kiểm tra lại khi có nghi ngờ trong điều trị.

Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định là cuốn sách giúp bác sĩ thực hành kê đơn tốt, dược sĩ thực hành dược tốt và điều dưỡng thực hành dùng thuốc đúng cách, theo dõi phát hiện biểu hiện bất thường của người bệnh khi dùng thuốc. Đặc biệt trong những trường hợp bắt buộc cần kết hợp thuốc cho người bệnh thì bác sĩ có thể tiên đoán và chuẩn bị xử trí khi có tương tác bất lợi xảy ra. Khi nghiên cứu về *Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định* bác sĩ, dược sĩ và điều dưỡng có thể đánh giá được nguy cơ đối với người bệnh ở từng trường hợp cụ thể, nhằm thực hiện sử dụng thuốc hợp lý, an toàn cho người bệnh.

Vì khuôn khổ của cuốn sách (về thời điểm và tài liệu tham khảo khi biên soạn có hạn) nên những thuốc không có trong sách hoặc phần mềm này không có nghĩa là không có chú ý khi chỉ định và không có tương tác thuốc. Tương tác thuốc trong cuốn sách này chỉ đề cập đến tương tác thuốc - thuốc, không đề cập đến tương tác thuốc - thức ăn hoặc các loại tương tác khác.

Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định là cuốn sách để tra cứu nhanh, thuận lợi trong thực hành, đồng thời là cơ sở dữ liệu cho phần mềm kèm theo, do đó về cấu trúc cuốn sách có một số đặc điểm khác so với một cuốn sách thông thường (mỗi tương tác thuốc được trình bày hai lần, mỗi lần ở một họ tương tác với nhau).

Phần mềm dùng trên hệ điều hành Windows cho phép tìm và phát hiện những tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định của tất cả các thuốc ghi trong sách, không phụ thuộc vào phân loại thuốc tra cứu nằm trong bao nhiêu họ, trong khi cuốn sách in chỉ cho phép tìm hiểu các thuốc có trong hai họ của cuốn sách.

Mặc dù được tổ chức biên soạn công phu và thẩm định chặt chẽ, nhưng chắc chắn cuốn ***Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định*** không tránh khỏi thiếu sót. Ban biên soạn xin chân thành cám ơn sự đóng góp quý báu của các chuyên gia y, dược trong quá trình biên soạn và sự góp ý của các bạn đồng nghiệp trong quá trình sử dụng để cuốn sách được hoàn thiện hơn trong những lần tái bản sau.

BAN BIÊN SOẠN

MỤC LỤC

Lời nói đầu 5

Hướng dẫn sử dụng sách và phần mềm 9

. Tra cứu thông tin 9

1. Tra sách tìm thông tin 9

2. Tra trên phần mềm tìm thông tin 9

I. Mức độ tương tác và chú ý khi chỉ định 10

3. Mức độ chú ý khi chỉ định 10

4. Mức độ tương tác thuốc 10

II. Đánh giá nguy cơ tương tác thuốc 10

Phần một 13

Khái niệm về tương tác thuốc 13

I Tương tác thuốc - thuốc 14

1. Tương tác dược động học 14

2. Tương tác dược lực học 22

I. Tương tác thuốc - thức ăn 26

1. Ảnh hưởng của thức ăn tới động học, tác dụng và độc tính của thuốc 26

2. Ảnh hưởng của thức uống tới động học, tác dụng và độc tính của thuốc 28

II. Tương tác thuốc - trạng thái bệnh lý 30

Phần hai 35

Nội dung tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định 35

Phần tra cứu 1109

Mục lục tra cứu các nhóm thuốc 1109

Mục lục tra cứu tên thuốc và biệt dược 1115

Tài liệu tham khảo 1159

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG SÁCH VÀ PHẦN MỀM

Trước khi sử dụng sách cần đọc kỹ phần mở đầu, hướng dẫn sử dụng và khái niệm về tương tác thuốc để nắm chắc thông tin nhằm sử dụng tốt nhất cuốn sách

I. TRA CỨU TÌM THÔNG TIN

1. Tra sách tìm thông tin

Khi biết thuốc thuộc nhóm nào xin sử dụng *Mục lục tra cứu nhóm thuốc* để tìm số trang của họ thuốc. Nếu không nhớ thuốc thuộc nhóm nào chỉ biết tên thuốc hoặc tên biệt dược xin sử dụng *Mục lục tra cứu thuốc và biệt dược* để tìm số trang của thuốc. Tìm đến trang đã biết, tìm thuốc trong mục *Các thuốc trong nhóm*, tìm tiếp mục *Chú ý khi chỉ định* để có thông tin về thuốc này. Muốn tìm tương tác của hai thuốc khi biết thuốc thứ 1 (hoặc thứ 2) thuộc nhóm nào xin sử dụng Mục lục tra cứu nhóm thuốc và tìm thuốc trong mục Các thuốc trong nhóm và mục Tương tác thuốc tìm thuốc thứ 2 (dùng cùng lúc với thuốc thứ 1) để tìm tương tác giữa thuốc thứ 1 và thuốc thứ 2

Ví dụ: Tìm chú ý khi sử dụng của acyclovir và tương tác giữa acyclovir với theophylin.

Trước tiên sử dụng Mục lục tra cứu nhóm thuốc (hoặc Mục lục thuốc và biệt dược) tìm số trang có nhóm thuốc (hoặc tên thuốc acyclovir), tiếp theo tra mục Chú ý khi chỉ định để tìm thông tin về phần này. Tìm trong mục Tương tác thuốc ta thấy dòng dưới có chữ in đậm đầu dòng Tương tác cần thận trọng : mức độ 2, có nghĩa là các thuốc viết đầu dòng đậm phía dưới (có thuốc theophylin) sẽ có tương tác cần thận trọng (mức độ 2) với acyclovir, thông tin này cho ta biết acyclovir tương tác với theophylin ở mức độ 2 và cần thận trọng khi dùng kết hợp hai thuốc này.

2. Tra trên phần mềm tìm thông tin

Phần mềm cho phép cập nhật thông tin nhanh hơn sách và tra cứu gần như tức thì. Thứ tự tìm kiếm như sau:

Trước hết cần nhấn chuột vào phần tên gốc hay tên biệt dược (tuỳ theo thuốc mang tên gốc hay tên biệt dược). *Gõ tên thuốc* cần tìm, nhấn chuột vào tên thuốc tương ứng trong danh mục phía dưới. Với một thuốc nếu cửa sổ "Đơn thuốc" xuất hiện một chấm vàng ở bên trái tên thuốc chứng tỏ có chống chỉ định. *Đánh dấu tên thuốc* đó và nhấn chuột vào mục Chú ý khi chỉ định sẽ xuất hiện các mức độ chú ý khi chỉ định. *Gõ tiếp tên thuốc khác*, nhấn chuột vào tên thuốc tương ứng trong danh mục phía dưới. *Nếu xuất hiện một chấm đỏ* ở bên trái của hai thuốc trong phần Đơn thuốc là có tương tác thuốc. *Nhấn chuột* vào mục Tương tác thuốc sẽ xuất hiện phần phân tích và xử lý tương tác. *Nếu đơn thuốc có nhiều thuốc và xuất hiện nhiều tương tác*, đánh dấu mỗi tương tác sẽ cho kết quả phân tích và xử lý mỗi tương tác phía dưới.

II. MỨC ĐỘ TƯƠNG TÁC VÀ CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH

Mức độ chú ý khi chỉ định (gồm các thận trọng và chống chỉ định khi dùng thuốc) và mức độ tương tác thuốc được xếp theo 4 mức độ:

1. Mức độ chú ý khi chỉ định:

Mức độ 1: Cần theo dõi

Mức độ 2: Thận trọng

Mức độ 3: Cân nhắc nguy cơ / lợi ích

Mức độ 4: Chống chỉ định

2. Mức độ tương tác thuốc:

Mức độ 1: Tương tác cần theo dõi

Mức độ 2: Tương tác cần thận trọng

Mức độ 3: Cân nhắc nguy cơ / lợi ích

Mức độ 4: Phối hợp nguy hiểm

Mức độ chú ý khi chỉ định và mức độ tương tác thuốc khác nhau với các dạng bào chế khác nhau (dạng thuốc nhỏ mắt khác dạng tiêm tĩnh mạch). Các thuốc dùng theo đường toàn thân có nhiều khả năng gây tương tác. Các thuốc dưới dạng bào chế dùng tại chỗ nguy cơ gây tương tác cần được đánh giá theo các yếu tố liên quan khi sử dụng thuốc (trạng thái sinh lý, bệnh lý của bệnh nhân, liều lượng, đường dùng thuốc).

III. ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ TƯƠNG TÁC THUỐC

Đánh giá và xử lý tương tác thuốc cần xem xét có nguy cơ bị rối loạn sự cân bằng trong điều trị hay không? (người bệnh mắc các bệnh đái tháo đường, tăng cholesterol máu, gút (gout), tăng huyết áp, dùng thuốc kháng vitamin K, tim mạch, hen, động kinh... là những người bệnh khó kiểm soát cân bằng điều trị). Người thầy thuốc cần lập lại trạng thái cân bằng ở người bệnh, cần đưa huyết áp về giá trị bình thường, đưa tỷ lệ prothrombin về một giá trị nào đó, tìm liều thuốc thích hợp cho một người động kinh... Trong tình huống này cần đặc biệt phải cảnh giác khi phối hợp thuốc và cần cung cấp thông tin cho người bệnh về các nguy cơ khi tự dùng thuốc; những thay đổi trong chế độ ăn uống khi điều trị. Nguyên tắc đầu tiên người thầy thuốc cần phải tuân thủ là không làm đảo lộn trạng thái cân bằng của người bệnh.

Một tương tác thuốc không phải lúc nào cũng nguy hiểm. Đôi khi chỉ cần chú ý thận trọng đặc biệt cũng đủ làm giảm nguy cơ (theo dõi điều trị về mặt sinh học, dùng liều thích hợp, phân bố các lần dùng thuốc, hướng dẫn người bệnh tự theo dõi khi dùng thuốc, cung cấp thông tin cho người bệnh về tự dùng thuốc...).

Một tương tác thuốc không phải lúc nào cũng nghiêm trọng. Có thể xử lý được tương tác thuốc theo nhiều cách:

- Thay thuốc khác không có hoặc có tương tác mức độ thấp hơn;
- Theo dõi nồng độ của một thuốc (trong các thuốc) trong huyết tương. Điều này có thể thực hiện ở những cơ sở chuyên sâu;
- Điều chỉnh liều khi có sự tăng hoặc giảm tác dụng của một thuốc;
- Thay đổi đường dùng của một thuốc này hay thuốc khác.

Ngừng điều trị đột ngột một trong những thuốc dùng đồng thời có thể xuất hiện tai biến do quá liều thuốc khác (do không còn tương tác gây giảm nồng độ thuốc trong máu của một thuốc nào đó).

Nếu phát hiện tương tác thuốc không nghiêm trọng, không có nghĩa là không cần cảnh giác. Người kê đơn cũng như người cấp phát thuốc cần phải quản lý tương tác này, đề phòng các nguy hiểm có thể xảy ra. Điều này chỉ có thể thực hiện nếu trước đó đã có sự đánh giá về nguy cơ, như vậy sự hiểu biết về các cơ chế tương tác thuốc (tương tác dược lực học hay dược động học) là rất quan trọng.

Phần một

KHÁI NIỆM VỀ TƯƠNG TÁC THUỐC

Có thể sử dụng nhiều phương pháp không dùng thuốc để phòng và chữa bệnh với một số bệnh và chứng, nhưng với nhiều bệnh cần phải dùng thuốc. Trong trạng thái đa bệnh lý, đa triệu chứng lại càng cần phải phối hợp nhiều loại thuốc. Khi sử dụng đồng thời nhiều thuốc cho người bệnh nguy cơ tương tác thuốc có thể xảy ra.

Tương tác thuốc là một phản ứng giữa một thuốc với một tác nhân thứ hai (thuốc, thực phẩm, hoá chất khác). Phản ứng đó có thể xảy ra khi tiếp xúc với cơ thể hay hoàn toàn ở bên ngoài cơ thể khi bào chế, bảo quản, thử nghiệm hay chế biến các thuốc.

Tỷ lệ các phản ứng có hại (ADR) khi kết hợp nhiều loại thuốc sẽ tăng theo cấp số nhân. Một thống kê dịch tễ học cho thấy tỷ lệ ADR là 7% ở bệnh nhân dùng phối hợp 6-10 loại thuốc, nhưng tỷ lệ này sẽ là 40% khi dùng phối hợp 16-20 loại.

Tương tác có thể gây hại, như warfarin làm chảy máu ồ ạt khi phối hợp với phenylbutazon. Bệnh nhân dùng thuốc chống trầm cảm ức chế mono amino oxydase (MAOI) lên cơn tăng huyết áp cấp tính đe dọa tính mạng nếu chế độ ăn quá nhiều tyramin (chế phẩm từ sữa, phomat; hội chứng phomat (cheese syndrome). Liều thấp cimetidin cũng có thể làm tăng nồng độ theophylin trong huyết tương tới mức gây ngộ độc (co giật). Isoniazid (INH) làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương tới ngưỡng gây độc.

Tương tác thuốc có khi làm giảm hiệu lực thuốc. Uống các tetracyclin hoặc fluoroquinolon cùng thuốc kháng acid hoặc chế phẩm của sữa sẽ tạo phức hợp và mất tác dụng kháng khuẩn.

Tương tác thuốc đôi lúc mang lại lợi ích đáng kể, như phối hợp thuốc hạ huyết áp với thuốc lợi tiểu để điều trị tăng huyết áp.

Tương tác thuốc có thể vừa lợi vừa hại (con dao 2 lưỡi), ví dụ kết hợp rifampicin với isoniazid để chống trực khuẩn lao (có lợi), nhưng dễ gây viêm gan (có hại).

Có khi tương tác thuốc dùng để chỉ những phản ứng lý, hoá gặp khi trộn lẫn thuốc trong dung dịch, gây kết tủa, vẩn đục, đổi màu, mất tác dụng..., thường gọi là tương kỵ thuốc (incompatibility). Tương tác cũng có thể để nêu ảnh hưởng của thuốc làm sai lệch những kết quả thử nghiệm về hoá sinh, huyết học.

Có hai loại tương tác thuốc: tương tác thuốc với thuốc và tương tác thuốc với thức ăn và đồ uống.

Tương tác thuốc - thuốc, bao gồm:

1. Tương tác dược động học:

- Đối kháng khi hấp thu, phân bố, chuyển hoá, đào thải thuốc
- Hiệp đồng khi hấp thu, phân bố, chuyển hoá, đào thải thuốc

2. Tương tác dược lực học:

- Tương tác đối kháng có cạnh tranh, không cạnh tranh.
- Tương tác hiệp đồng:
  + Hiệp đồng ở cùng thụ thể
  + Hiệp đồng trực tiếp, nhưng khác thụ thể
  + Hiệp đồng vượt mức

Tương tác thuốc - thức ăn, bao gồm:

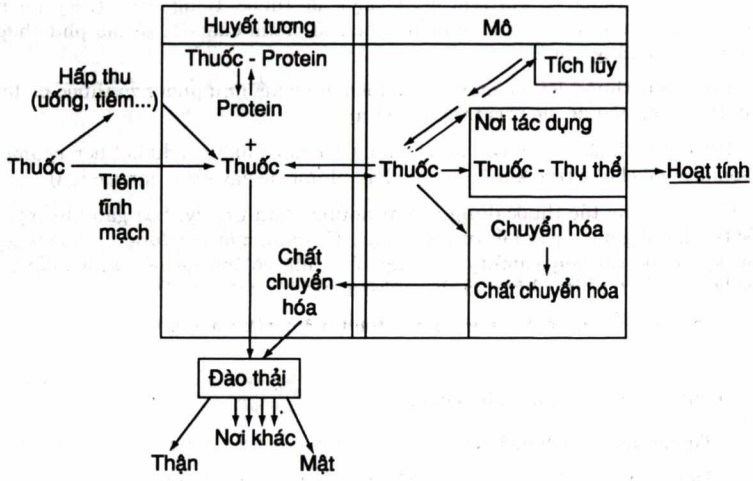
1. Ảnh hưởng của thức ăn tới động học, tác dụng và độc tính của thuốc
2. Ảnh hưởng của thức uống (nước, sữa, cà phê, nước chè, rượu ethylic...) tới động học, tác dụng và độc tính của thuốc.

Ngoài ra còn có sự tương tác cần lưu ý: Tương tác thuốc – trạng thái bệnh lý.

I. TƯƠNG TÁC THUỐC - THUỐC

1. Tương tác dược động học

Thuốc được đưa vào cơ thể bằng nhiều đường. Sau khi được hấp thu để phát huy tác dụng dược lý, thuốc được coi là vật lạ, cơ thể sẽ tìm mọi cách để thải trừ. Sơ đồ sau đây cho thấy sự vận chuyển của thuốc trong cơ thể từ lúc hấp thu đến khi bị thải trừ:



Trong quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, tích lũy và đào thải, thuốc phải vượt qua nhiều màng sinh học để sang vị trí mới. Có ba giai đoạn chính:

- ***Hấp thu:*** Thuốc từ nơi tiếp nhận (uống, tiêm dưới da, tiêm bắp, đặt trực tràng...) được chuyển vào đại tuần hoàn.
- ***Phân bố:*** Trong máu, thuốc kết hợp với protein - huyết tương; phần không kết hợp sẽ chuyển vào các mô, rồi gắn với thụ thể đặc hiệu, vào vị trí đích để phát huy hoạt tính.
- ***Chuyển hóa và đào thải:*** Thuốc được chuyển hóa, chất chuyển hóa sẽ thải qua thận, qua mật hoặc qua các nơi khác.

Trong mỗi giai đoạn trên ở trong cơ thể người, các thuốc sẽ gặp nhau và tương tác lẫn nhau, để cho kết quả lâm sàng, hoặc có lợi, hoặc có hại. Thuốc còn gặp thức ăn, đồ uống, nên còn có tương tác *thuốc - thức ăn*.

1.1. Đối kháng do ảnh hưởng tới dược động học

1.1.1. Cản trở hấp thu qua ống tiêu hóa

Nhôm hydroxyd cản trở hấp thu phosphat, INH, doxycyclin... carbonat làm giảm hấp thu sắt qua ống tiêu hóa.

Thuốc chống toan dạ dày làm tăng pH trong dịch ống tiêu hóa, nên ngăn cản sự hấp thu của những thuốc là acid yếu (phenylbutazon, ketoconazol, aspirin, sulfamid, một số barbiturat, coumarin chống đông...).

Thuốc kháng cholinergic, thuốc ức chế histamin H_2 (như cimetidin), thuốc ức chế bơm proton (như omeprazol) cũng làm tăng pH dạ dày, nên làm giảm hòa tan, giảm hấp thu ketoconazol (uống). Khi cần, phải uống ketoconazol trước 2 giờ.

Thuốc kháng sinh diệt vi khuẩn có ích ở ruột, ngăn cản tổng hợp các vitamin E, K. Thuốc nhuận tràng loại muối (magnesi sulfat, natri sulfat), cisaprid, metoclopramid làm tăng nhu động của ống tiêu hóa, nên làm giảm hấp thu nhiều thuốc (vì bị tống nhanh khỏi ruột).

Thuốc ngừa thai (uống) bị liên hợp ở gan (chuyển hóa pha II; xem ở các trang sau), rồi tới ruột, theo chu kỳ ruột - gan, quay trở lại gan để duy trì hiệu lực. Dùng kháng sinh phổ rộng có thể làm rối loạn hệ vi khuẩn trong ruột, những vi khuẩn có ích bị tiêu diệt nên không đủ để phá dạng liên hợp của thuốc ngừa thai như thường lệ, thuốc không theo chu kỳ để quay trở lại gan được, phải thải theo phân. Hậu quả có thể là mang thai ngoài ý muốn.

Với thuốc uống dài ngày, mỗi ngày nhiều lần (như thuốc chống đông máu), thì ảnh hưởng tới tốc độ hấp thu không quan trọng, vì tổng lượng hấp thu không thay đổi đáng kể. Nhưng với các thuốc dùng liều duy nhất hằng ngày, cần hấp thu nhanh (như thuốc ngủ, giảm đau), cần có nhanh nồng độ cao trong máu, thì tương tác nào làm chậm tốc độ hấp thu qua ống tiêu hóa (tác dụng đối kháng) sẽ dễ làm giảm hoạt tính của thuốc.

Bảng 1: Một số ví dụ Tương tác thuốc theo đường uống

Thuốc tương tác	Thuốc bị ảnh hưởng	Hậu quả của tương tác khi uống
Metoclopramid	Digoxin	Giảm hấp thu digoxin do bị tống nhanh khỏi ruột
Cholestyramin Colestipol	Digoxin, thyroxin Warfarin, tetracyclin, acid mật, chế phẩm chứa sắt	- Giảm hấp thu digoxin, thyroxin, tetracyclin, acid mật - Warfarin do bị cholestyramin và colestipol hấp phụ, cần uống cách nhau ≥ 4 giờ
Thuốc chống toan dạ dày; thuốc ức chế H_2	Ketoconazol	Giảm hấp thu ketoconazol do làm tăng pH dạ dày và làm giảm tan rã ketoconazol
Thuốc chống toan dạ dày chứa Al^{3+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}; sữa	Kháng sinh nhóm fluoroquinolon (như ciprofloxacin)	Tạo phức hợp ít hấp thu. Uống cách nhau 2 giờ
Thuốc chống toan dạ dày chứa Al^{3+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Bi^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}; sữa	Kháng sinh nhóm tetracyclin	Tạo chelat (phức càng cua) vững bền, ít tan và giảm hấp thu tetracyclin
Thuốc chứa Al^{3+}	Doxycyclin, minocyclin	Tạo chelat giảm hấp thu
Ranitidin	Paracetamol	Ranitidin làm tăng pH dạ dày, nên làm giảm hấp thu paracetamol ở ruột
Propanthelin	Paracetamol	Propanthelin làm giảm tháo sạch dạ dày, làm giảm hấp thu paracetamol ở ruột

1.1.2. Đối kháng ở khâu chuyển hóa

Có thuốc vào cơ thể, rồi thải nguyên vẹn, không qua chuyển hóa (như bromid, saccharin, lithi, một số kháng sinh nhóm aminoglycosid...). Có thuốc khi uống bị trung hòa ngay bởi dịch vị, như natri bicarbonat. Nhưng nhiều thuốc sau khi hấp thu, phải được chuyển hóa, rồi mới thải. Những chất vừa được chuyển hóa (metabolit) sẽ có tính phân cực (polarity) cao, ít tan trong lipid hơn chất mẹ, dễ tan trong nước hơn, nên khó khuếch tán thụ động qua các màng sinh học trong cơ thể, do đó dễ thải hơn. Kết quả thông thường là sau khi chuyển hóa, thuốc sẽ mất tác dụng, mất độc tính.

Gan giữ vai trò quan trọng nhất trong chuyển hóa thuốc. Nhiều enzym xúc tác cho chuyển hóa thuốc nằm ở màng lưới nội bào không hạt của tế bào gan (**S**mooth - surfaced **E**ndoplasmic **R**eticulum; **SER**). Ở các hệ enzym của dịch cơ thể cũng có một số enzym xúc tác cho chuyển hóa thuốc, như huyết tương có esterase giúp thủy phân ester (procain, cocain, acetylcholin, suxamethonium...).

- ***Những phản ứng giảng hóa***

Đây là những phản ứng oxy hóa, khử hoặc thủy phân (gọi chung là phản ứng pha I).

- *Phản ứng oxy hóa*

+ Oxy hóa thuốc qua sự xúc tác enzym của lưới nội bào không hạt của tế bào gan. Thông thường, các yếu tố có hoạt tính enzym oxy hóa thuốc thuộc loại này gọi là "microsom".

Những loại phản ứng chính gồm: hydroxyl hóa ở nhân thơm hoặc ở chuỗi thẳng, oxy hóa N^- mất alkyl, oxy hóa O^- mất alkyl...

Hệ enzym quan trọng nhất cho chuyển hóa pha I là cytochrom P_{450} (viết tắt: CYP), là một họ lớn của microsom, gồm các isoenzym chuyển electron, qua đó xúc tác cho sự oxy hóa của rất nhiều thuốc. Những electron này do enzym NADPH – cytochrom P_{450} - reductase vận chuyển từ NADPH đưa tới cytochrom P_{450}. Các enzym cytochrom P_{450} được sắp xếp vào 14 họ gen của động vật có vú và 17 dưới lớp (subfamlies), được viết theo quy ước sau:

Ví dụ: CYP_3A_4, trong đó CYP = cytochrom P_{450}; còn 3 là họ; A = dưới lớp; 4 = gen đặc hiệu.

Với động vật có vú và người, các enzym quan trọng nhất cho chuyển hóa thuốc là CYP_1A_2, CYP_2C_9, CYP_2C_{19}, CYP_2D_6, CYP_3A_4.

Tính đặc hiệu của các CYP này rất quan trọng để cắt nghĩa về tương tác ở khâu chuyển hóa thuốc.

+ Phản ứng oxy hóa khác: ví dụ oxy hóa rượu và aldehyd nhờ xúc tác của alcol dehydrogenase và aldehyd dehydrogenase.

- *Phản ứng thủy phân*

Các ester, amid bị thủy phân nhờ xúc tác của esterase, amidase.

- ***Những phản ứng liên hợp (phản ứng pha II)***

Sau khi giáng hóa ở pha I, chất chuyển hóa vừa tạo thành có thể liên hợp với các chất sẵn có trong cơ thể (như các acid glucuronic, acetic, sulfuric, mercapturic hoặc glycocol, glutathion), để cuối cùng cho chất liên hợp ít tan trong lipid hơn, tính phân cực mạnh hơn, dễ tan trong nước hơn, để cuối cùng là hoàn thiện khâu thải qua thận, qua mật... và mất độc tính.

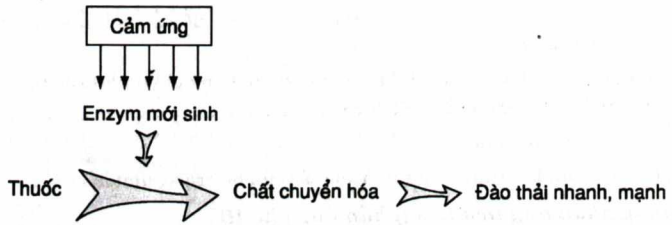
Nhiều thuốc có thể ức chế các dưới lớp của cytochrom P_{450} (pha I) và enzym UDP - glucuronyl - transferase (xúc tác cho sự liên hợp của thuốc với acid glucuronic ở phản ứng chuyển hóa pha II), có thuốc lại gây cảm ứng, làm tăng sinh CYP và UDP - glucuronyl - transferase, cho nên trong từng giai đoạn của sự chuyển hóa kể trên, các thuốc có thể tương tác với nhau để cho, hoặc tác dụng đối kháng, hoặc tác dụng hiệp đồng có lợi hoặc có hại cho người bệnh, tùy thuộc cách tương tác của thuốc.

- ***Cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan***

Barbiturat (như phenobarbital), doxycyclin, spironolacton, rifampicin, glutethimid, carbamazepin, phenytoin, nghiện thuốc lá, DDT... gây cảm ứng cytocrom P_{450} (CYP), sẽ làm tăng lượng CYP mới sinh (chứ không làm tăng lượng CYP đã có), kết quả là làm cho nhiều thuốc khác chuyển hóa mạnh qua gan (cũng là tăng thanh lọc) và mất nhanh tác dụng.

Bảng 2. Một số ví dụ về Cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc ở gan

Thuốc gây cảm ứng enzym	Thuốc bị giảm tác dụng, do bị chuyển hóa nhanh ở gan
Phenobarbital	Phenytoin, warfarin, dicoumarol, theophylin, primidon, thuốc chống trầm cảm ba vòng, lidocain, vitamin D, corticoid tổng hợp, griseofulvin, aminazin, desipramin, nortriptylin, diazepam, sulfamid chống tiểu đường, cyclophosphamid, doxycyclin, metronidazol, estrogen, bilirubin, digitoxin v.v...
Rifampicin	Thuốc kháng vitamin K, corticoid, cyclosporin, digitoxin, INH, quinidin, sulfamid chống tiểu đường, hormon steroid, phenytoin, ketoconazol, theophylin.
Barbiturat, carbamazepin, phenytoin, rifampicin	Thuốc uống ngừa thai, corticoid
Nghiện thuốc lá (chứa hydrocarbon đa vòng)	Haloperidol, theophylin, diazepam, pentazocin, propoxyphen, clopromazin.



Ví dụ, phụ nữ bị lao dùng rifampicin hoặc bị động kinh dùng phenobarbital, phenytoin, carbamazepin dễ "vỡ kế hoạch" do hoạt chất của thuốc chống thụ thai bị tăng nhanh chuyển hóa, mất tác dụng ngừa thai (rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepin là những thuốc gây cảm ứng mạnh CYP và UDP - glucuronyl - transferase ở gan).

Rifampicin có thể làm INH tăng nhanh chuyển hóa qua CYP, tạo nên những chất chuyển hóa gây độc.

Pyridoxin (vitamin B_6) gây cảm ứng dopa - decarboxylase làm tăng phản ứng khử carboxyl của levodopa, nên levodopa bị chuyển thành dopamin ở tại ngay mô ngoại biên (nhược điểm!). Dopamin sẽ không vượt qua được hàng rào máu - não để chữa bệnh Parkinson. Cần phối hợp levodopa với carbidopa (là chất ức chế decarboxylase ngoại biên) để bảo vệ levodopa, tránh bị hủy sớm bởi vitamin B_6 ở mô ngoại biên.

- ***Ngăn cản tái hấp thu qua ống thận***

Kiềm hóa nước tiểu sẽ làm tăng đào thải những thuốc là acid yếu. Ngược lại, acid hóa nước tiểu sẽ làm tăng thải những thuốc là kiềm yếu.

Natri bicarbonat (kiềm) giúp tăng thải phenobarbital, salicylat (acid); amoni clorid (acid) làm tăng thải amphetamin (kiềm). Ví dụ, 54,5% của liều dùng dextroamphetamin (kiềm) sẽ thải trong vòng 16 giờ nếu nước tiểu được giữ ở pH ~ 5, nhưng chỉ thải 2,9% cũng trong thời gian này, nếu pH nước tiểu là ~ 8.

1.2. Hiệp đồng do ảnh hưởng tới dược động học

Tác dụng hiệp đồng:

Thuốc A có tác dụng là *m*, thuốc B có tác dụng là *n*. Gọi là hiệp đồng (hợp lực), nếu khi kết hợp A với B, tác dụng cuối cùng có thể là:

$= m + n$ là hiệp đồng cộng (additiv effect);

$> m + n$ là hiệp đồng vượt mức (synergism).

Cũng có khi A không có tác dụng giống B, nhưng A vẫn làm tăng tác dụng của B, ta nói A làm tăng tiềm lực (potentiation) của B.

1.2.1. Ảnh hưởng tới hấp thu

Adrenalin làm co mạch ngoại biên tại chỗ: Tiêm dưới da procain trộn lẫn adrenalin, thì thuốc gây tê procain sẽ chậm hấp thu (nhờ tác dụng hiệp đồng với adrenalin), tác dụng gây tê sẽ kéo dài. Insulin trộn lẫn protamin và kẽm (protamin - zinc - insulin; PZI) sẽ chậm hấp thu nơi tiêm, kéo dài tác dụng chống tiểu đường. Procain làm chậm hấp thu penicilin G khi tiêm dưới da (penicilin - procain). Uống dầu parafin nhuận tràng làm tăng hấp thu nhiều thuốc tan trong lipid và gây độc (như thuốc chống giun sán).

1.2.2. Đẩy nhau ra khỏi protein huyết tương

Nguy cơ của tương tác loại này chủ yếu xảy ra với những thuốc kết hợp mạnh ≥ 90% tại cùng những vị trí ở phân tử protein huyết tương (đẩy nhau có cạnh tranh; competitive displacement), ví dụ với warfarin, diazepam, furosemid, dicloxacilin, propranolol, phenytoin v.v...

Aspirin, phenylbutazon đẩy warfarin khỏi protein huyết tương, hàm lượng dạng tự do (không gắn) của warfarin khi đó tăng gấp ba, tác dụng chống đông máu nhân lên hệ số 3.

Sulfamid kìm khuẩn, cloramphenicol, các salicylat, thuốc chống viêm không steroid ở huyết tương đẩy bilirubin sang dạng tự do, gây vàng da trẻ sơ sinh, bilirubin dạng tự do có thể vào tới thần kinh trung ương, gây vàng da nhân não (Kernicterus).

Acid valproic đẩy phenytoin khỏi nơi gắn ở protein huyết tương, lại còn ức chế chuyển hóa của phenytoin. Tương tác giữa hai thuốc này có thể gây phản ứng có hại nghiêm trọng, vì nồng độ dạng tự do (không gắn) của phenytoin trong huyết thanh tăng lên rõ rệt.

Phenylbutazon, các salicylat, aspirin cũng tương tác với tolbutamid và các sulfamid chống đái tháo đường cũng theo cơ chế này và dễ gây choáng do làm hạ glucose máu.

1.2.3. Ngăn cản chuyển hóa

Một số thuốc chính, như INH, iproniazid, cloramphenicol, cimetidin, quercetin, levodopa, enoxacin, disulfiram, erythromycin, allopurinol, ciprofloxacin, dextropropoxyphen, clarithromycin, fluconazol, fluoxetin, ketoconazol, diltiazem, verapamil, metronidazol, phenylbutazon, miconazol, itraconazol, nefazodon, paroxetin, ritonavir... ức chế được enzym microsom gan (CYP và /hoặc UDP - glucuronyl - transferase), làm cho nhiều thuốc khác khó chuyển hóa qua gan, nên kéo dài tác dụng (và tăng độc tính). Ví dụ cimetidin (Tagamet) làm chậm chuyển hóa (và làm chậm thanh lọc) qua gan của warfarin, diazepam, clordiazepoxid (Librium), phenytoin, theophylin, carbamazepin, lidocain, metronidazol... Thuốc ức chế MAO, furazolidon, ức chế được enzym MAO, gây tích lũy tyramin không được chuyển hóa, làm tăng huyết áp đột ngột.

Cần đặc biệt lưu ý khi kê đơn với các nhóm thuốc sau (để tránh tương tác bất lợi nghiêm trọng):

- *Thuốc có phạm vi an toàn hẹp*

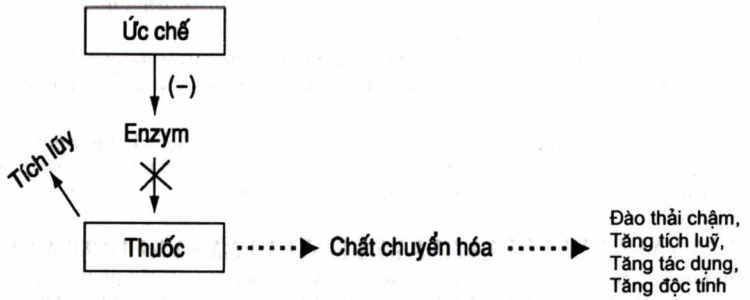
  Thuốc chống loạn nhịp tim (ví dụ: quinidin), thuốc chống ung thư (như methotrexat), digoxin, lithium, theophylin, warfarin...

- *Thuốc chuyển hóa mạnh qua enzym gan*

  Alprazolam, astemizol, amitriptylin, carbamazepin, cisaprid, clozapin, corticoid, cyclosporin, desipramin, diazepam, imipramin, phenytoin, theophylin, triazolam, warfarin.

- *Thuốc ức chế mạnh enzym gan* (đã nêu ở trên).

- *Thuốc gây cảm ứng mạnh enzym gan* (nêu ở các phần sau).



Bảng 3. Một số ví dụ về Tương tác do ức chế enzym chuyển hóa thuốc

Thuốc ức chế enzym	Thuốc bị ức chế	Hậu quả lâm sàng
Clopropamid, disulfiram, latamoxef, metronidazol	Rượu ethylic	Phản ứng "giống disulfiram" do tăng nồng độ acetaldehyd
Metronidazol, phenylbutazon, cloramphenicol, sulphinpyrazon, cimetidin	Uống thuốc chống đông máu	Dễ chảy máu
Allopurinol (do ức chế xanthin -oxydase)	Azathioprin, mercaptopurin	Tăng độc tính của azathioprin và của mercaptopurin, cần giảm 1/3-1/4 liều thường dùng
Erythromycin, TAO	Corticoid	Tăng tác dụng và độc tính của corticoid
INH, cloramphenicol, cimetidin, cumarin	Phenytoin	Tăng tác dụng và độc tính của phenytoin
Cloramphenicol, phenylbutazon, cumarin	Tolbutamid	Giảm đường huyết đột ngột
Thuốc ức chế MAO	Tyramin (trong thức ăn)	Cơn tăng huyết áp do tích lũy tyramin (không chuyển hóa được qua MAO)
Nefazodon, clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol v.v...	Astemizol, cisaprid	Độc với tim (xoắn đỉnh, loạn nhịp thất)
Ritonavir	Thuốc chống loạn nhịp tim, astemizol, cisaprid, benzodiazepin	Tăng độc tính, cần theo dõi chặt và điều chỉnh liều
Erythromycin	Carbamazepin, theophylin	Tăng độc tính
Ciprofloxacin, enoxacin, grepafloxacin, cimetidin	Theophylin	Tăng độc tính
Cimetidin	Diazepam, propranolol, metoprolol	Tác dụng tăng và kéo dài
Nước quả bưởi	Felodipin, nifedipin, cyclosporin, một số benzodiazepin (như triazolam)	Tăng sinh khả dụng, tăng tác dụng và độc tính

1.2.4. Giảm đào thải qua thận

Kiềm hóa nước tiểu làm tăng tái hấp thu các thuốc là kiềm yếu qua đoạn thẳng (pars recta) của ống lượn gần. Acid hóa nước tiểu làm tăng tái hấp thu qua ống thận của các thuốc là acid yếu.

Ví dụ:

– Kiềm hóa nước tiểu bằng natri bicarbonat, acetazolamid, thuốc lợi niệu nhóm thiazid, hoặc uống thuốc chống toan (liều cao, dùng dài ngày) sẽ làm giảm thải

trừ (tác dụng hiệp đồng), làm tăng tác dụng và độc tính của các thuốc là kiềm nhẹ (như amphetamin, phenylbutazon, oxyphenbutazon, indomethacin, sulfinpyrazon).

– Có khi có cơ chế tương tác nằm ở khâu đào thải tích cực qua ống thận (active tubular transport) qua cạnh tranh ở cùng chất vận chuyển (carrier), thuốc nào chiếm được carrier sẽ bị đào thải, làm cho thuốc kia quay trở lại dịch kẽ của cơ thể để tăng tích lũy và phát huy tác dụng bền, có khi tăng độc tính.

+ Probenecid cạnh tranh trên cùng carrier ở ống thận với penicilin G, ampicilin, carbenicilin, cephalosporin, nên probenecid đẩy ngược những thuốc này trở lại dịch kẽ và làm chậm đào thải tích cực của chúng (lợi ích điều trị của kháng sinh β-lactam). Probenecid cũng làm chậm thải dapson, rifampicin, nitrofurantoin, methotrexat, salicylat, clorpropamid, acid nalidixic, indomethacin qua ống lượn, cũng theo cơ chế cạnh tranh cùng carrier.

+ Các salicylat và một số thuốc chống viêm không steroid (như ketoprophen) cạnh tranh với methotrexat cùng carrier ở ống thận, làm tăng độc tính của methotrexat, có thể gây tử vong do tương tác có hại.

+ Quinidin cũng làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh, một phần do cơ chế cạnh tranh tại carrier ở ống thận.

2. Tương tác dược lực học

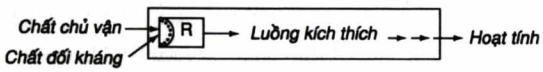
Tương tác dược lực học là khi thuốc A gây ảnh hưởng tới đáp ứng sinh học của thuốc B hoặc tới độ nhạy cảm của mô trong cơ thể khi dùng cùng thuốc B. Những thuốc gặp tương tác này sẽ có tác dụng đối kháng hoặc hiệp đồng với nhau, nhiều khi có hậu quả lâm sàng tai hại. Ví dụ, bệnh nhân tăng huyết áp thường phải dùng thuốc hạ áp suốt đời: Nếu dùng cùng một số thuốc chống loạn nhịp hoặc chống đau thắt ngực có thể gây trạng thái giảm huyết áp quá mức, gây rủi ro (như khi lái xe, vận hành máy móc); khi uống rượu sẽ có tác dụng âm tính vào bệnh tăng huyết áp và gây tụt huyết áp không kiểm soát nổi; thuốc trầm cảm 3 vòng đối kháng với tác dụng hạ áp của guanethidin, α - methyldopa, clonidin; Nhiều thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương cũng tác động lên huyết áp.

2.1. Tương tác đối kháng

2.1.1. Có cạnh tranh:

Chất chủ vận (agonist) và chất đối kháng (antagonist) cạnh tranh với nhau ở cùng một nơi của thụ thể (receptor; R), ví dụ khi xét các chất chủ vận - chất đối kháng sau đây:

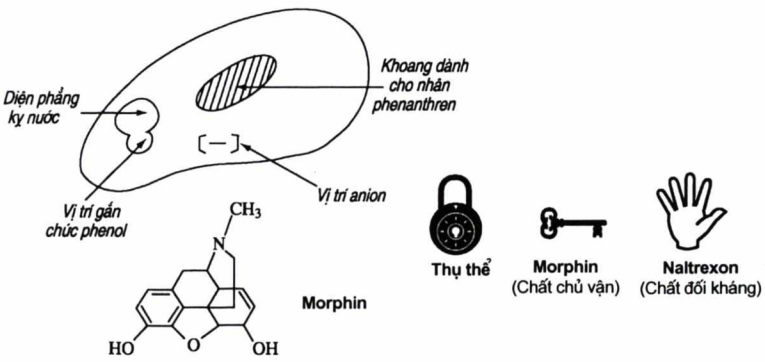
Pilocarpin - atropin (thụ thể M), histamin - phenergan (thụ thể H_1), histamin - cimetidin (thụ thể H_2), aldosteron - spironolacton (thụ thể cần cho trao đổi Na^+/K^+ ở ống lượn xa), isoproterenol - propranolol (thụ thể β):



R = Thụ thể

Có khi sử dụng kiểu tương tác này để giải độc thuốc. Ví dụ:

Để chống độc hoặc để cai nghiện morphin (hoặc heroin, các opiat khác), ta dùng naloxon (tiêm) hoặc naltrexon (uống) để đối kháng ở thụ thể morphinic:



Morphin và thụ thể của morphin

Là diện phẳng kỵ nước gắn với nhân thơm của opiat, phối hợp với một vị trí gắn chức phenol;

Là khoang thu nhận nhân phenanthren của opiat;

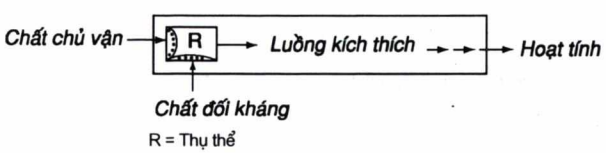
[-] Là vị trí anion, liên kết với chức amin của cấu trúc.

Morphin coi như chìa khóa để mở khóa (thụ thể), còn naloxon, naltrexon là bàn tay bịt chặt lỗ khóa.

2.1.2. Không cạnh tranh

Chất đối kháng có thể tác động lên thụ thể ở vị trí khác với chất chủ vận; chất đối kháng làm cho thụ thể biến dạng (thụ thể dị dạng), qua đó, thụ thể sẽ giảm ái lực với chất chủ vận.

– Ví dụ, một số chất kháng histamin ở thụ thể H_1 (như astemizol):



– Ví dụ khác về tác dụng đối kháng không cạnh tranh ở thụ thể:

Thuốc lợi niệu nhóm thiazid làm tăng glucose máu, nên làm giảm tác dụng hạ đường huyết của insulin và của thuốc chống tiểu đường (uống), khi đó cần điều chỉnh liều lượng.

Tác dụng kháng sinh của thuốc kháng sinh nhóm β-lactam là ở pha phân bào của vi khuẩn (ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn), tác dụng này bị hạn chế một phần nếu dùng penicilin phối hợp với tetracyclin, sulfamid, cloramphenicol, vì những thuốc sau là kìm khuẩn, làm chậm sự phân bào.

Bảng 4. *Một số ví dụ về Tương tác dược lực học, tạo tác dụng đối kháng*

Thuốc tương tác	Thuốc chịu ảnh hưởng	Kết quả của tương tác
Vitamin K	Uống thuốc chống đông	Tác dụng chống đông bị ảnh hưởng
Cafein, theophylin, cà phê, nước chè	Thuốc ngủ, an thần	Giảm buồn ngủ
Corticoid	Thuốc hạ glucose máu	Giảm tác dụng chống tiểu đường
Thuốc chống rối loạn tâm thần (loại có tác dụng phụ gây Parkinson)	Levodopa, carbidopa	Giảm tác dụng chống Parkinson

2.2. Tương tác hiệp đồng

2.2.1. Hiệp đồng ở cùng thụ thể

Ví dụ khi dùng kháng sinh cùng nhóm aminoglycosid với nhau. Trong thực tế, không dùng cách phối hợp này.

2.2.2. Hiệp đồng trực tiếp, nhưng khác thụ thể

Dùng thuốc mê cùng thuốc giãn cơ cura, khi đó tính vận động của cơ cùng bị ức chế bởi thuốc mê *(cơ chế trung ương)* và bởi cura trên bản vận động *(cơ chế ngoại biên).*

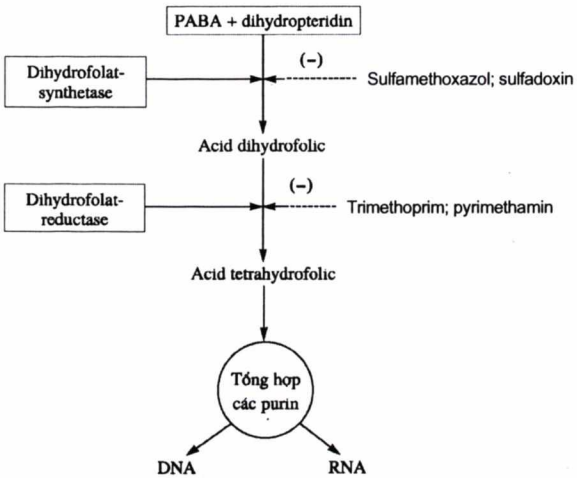
Propranolol hiệp đồng trực tiếp cùng quinidin chống loạn nhịp tim, nhưng khác thụ thể: propranolol phong bế β, thuốc kia làm ổn định màng tế bào cơ tim. Phối hợp thuốc hạ huyết áp với thuốc lợi niệu để chữa tăng huyết áp cũng là hiệp đồng trực tiếp, nhưng khác thụ thể. Aspirin dùng cùng dẫn xuất coumarin (như warfarin) làm tăng tác dụng chống đông máu: aspirin chống kết dính tiểu cầu, còn warfarin ức chế tổng hợp các yếu tố đông máu.

Clopromazin (aminazin) là ví dụ rất điển hình của tác dụng hiệp đồng trực tiếp: aminazin không chứa đựng tác dụng của những thuốc khác, nhưng lại làm tăng rất rõ tiềm lực của chúng (potentiation), ví dụ khi phối hợp aminazin với thuốc mê, thuốc giảm đau, rượu, thuốc tê, cura, thuốc ngủ, an thần, chống động kinh ..., hậu quả của tương tác này có khi rất nghiêm trọng.

2.2.3. Hiệp đồng vượt mức (tương tác có lợi)

Acid folic là coenzym giúp tạo nên các base purin, thymin và các acid amin cần cho tổng hợp DNA, RNA và protein là những nguyên liệu cần cho vi khuẩn phát triển. Sulfamid cùng với trimethoprim (hoặc pyrimethamin) ức chế hai loại enzym khác nhau ở hai khâu khác nhau, nhưng trong cùng một quá trình tổng hợp acid

tetrahydrofolic. Hai loại thuốc đó dùng chung sẽ hiệp đồng vượt mức, tương tác có lợi (chứ không phải một phép cộng thông thường), mạnh hơn hẳn khi dùng đơn độc từng loại. Đó là nguyên tắc tạo nên công thức thuốc kháng khuẩn như Bactrim (co-trimoxazol; Biseptol; tức là sulfamethoxazol + trimethoprim) hoặc chống sốt rét như Fansidar (sulfadoxin + pyrimethamin) có hiệu lực cao:



Trong một số trường hợp cần thiết nhất định, phối hợp (nhưng không trộn lẫn) các kháng sinh β-lactam với aminoglycosid (như streptomycin, gentamicin...) cũng cho tác dụng hiệp đồng vượt mức: ngoài tác dụng kháng sinh của chính nó, thì β-lactam (do ngăn cản tổng hợp vách vi khuẩn) còn tạo điều kiện để aminoglycosid dễ xâm nhập vào bên trong tế bào vi khuẩn để tiêu diệt vi khuẩn ngay tận "sào huyệt".

Tuy nhiên khi phối hợp thuốc nhóm cephalosporin với thuốc nhóm aminoglycosid cho tác dụng hiệp đồng vượt mức, nhưng gây tương tác mức độ 4 (phối hợp nguy hiểm), do đó chỉ sử dụng phối hợp này trong một số trường hợp nhiễm khuẩn nặng do *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Providencia spp., Serratia spp., Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae* và cần theo dõi chức năng thận của người bệnh (lượng nước tiểu, creatinin máu)

Acid clavulanic và sulbactam là hai phân tử β-lactam, tuy có tác dụng kháng sinh rất yếu nhưng lại có ái lực mạnh với β-lactamase. Kết hợp một β-lactam với acid clavulanic hoặc sulbactam cho tác dụng hỗ trợ có lợi vì enzym β-lactamase bị ức chế tạo điều kiện cho β-lactam được bền vững để phát huy tác dụng. Ví dụ:

Acid clavulanic + amoxicilin = Augmentin

Acid clavulanic + ticarcilin = Timentin

Sulbactam + ampicilin = Unasyn.

Phối hợp rifampicin với isoniazid cũng là hiệp đồng vượt mức: tương tác này vừa có lợi (làm tăng khả năng diệt trực khuẩn lao), vừa dễ gây phản ứng có hại (gây rối loạn chức năng gan).

Bảng 5. *Một số ví dụ về Tương tác dược lực học, tạo tác dụng hiệp đồng*

Cách phối hợp	Kết quả của tương tác
Kháng cholinergic + kháng cholinergic (thuốc chống Parkinson, butyrophenon, phenothiazin, chống trầm cảm ba vòng...)	Tăng tác dụng kháng cholinergic; Đột quỵ khi gặp nóng hoặc ẩm; Ruột ỳ co bóp, bệnh tâm thần do ngộ độc, khô miệng hỏng răng, nhìn mờ, sốt... (cần đặc biệt tránh dùng ở người cao tuổi)
Thuốc hạ huyết áp + thuốc gây giảm huyết áp (thuốc giãn mạch, phenothiazin, chống đau thắt ngực)	Tăng tác dụng làm hạ huyết áp; Giảm huyết áp tư thế đứng
Thuốc ức chế TKTƯ + thuốc ức chế TKTƯ (rượu, thuốc chống nôn, kháng histamin, thuốc an thần gây ngủ, giải lo, giảm đau, chống loạn thần...)	Làm giảm kỹ năng tâm thần - vận động, giảm tỉnh táo, buồn ngủ, sững sờ, suy hô hấp, hôn mê, mệt mỏi, tử vong. Đặc biệt, tránh dùng cho người cao tuổi.
Methotrexat + co-trimoxazol	Tạo nguyên hồng cầu khổng lồ ở tủy xương do đối kháng acid folic
Thuốc độc với thận + Thuốc độc với thận (gentamicin hoặc streptomycin, hoặc tobramycin dùng cùng cephalothin)	Tăng độc tính với thận
Thuốc phong bế thần kinh - cơ + thuốc có tác dụng phong bế thần kinh - cơ (như kháng sinh aminoglycosid)	Tăng phong bế thần kinh - cơ; Chậm bình phục; Kéo dài sự ngừng thở
Thuốc chứa K^+ + thuốc lợi niệu giữ K^+ (spironolacton, triamteren)	Tăng rõ K^+/máu
Giữa các thuốc chống viêm không steroid với nhau	Tăng tác dụng không mong muốn (như loét dạ dày - tá tràng)
Thuốc lợi niệu quai (furosemid, acid etacrynic) + aminoglycosid.	Tăng độc tính với tai (do thuốc lợi niệu làm thay đổi thành phần điện giải của nội dịch ở tai trong).
Thuốc làm tăng calci máu (hoặc làm giảm kali máu) + glycosid trợ tim	Tăng hiệu lực và độc tính của glycosid trợ tim

II. TƯƠNG TÁC THUỐC - THỨC ĂN

1. Ảnh hưởng của thức ăn tới động học, tác dụng và độc tính của thuốc

1.1. Thức ăn làm thay đổi pH của dạ dày

Khi đói (sáng sớm), dạ dày chứa ít dịch, pH rất acid (1,7 - 1,8); Khi no, pH dạ dày tăng đến ≥ 3 tùy thuộc chế độ ăn. Thuốc sẽ thay đổi hấp thu tùy thuộc pH: trong bữa ăn no, aspirin phân cực nhiều hơn lúc đói, nên giảm hấp thu ở dạ dày.

Sự tháo sạch của dạ dày có ảnh hưởng tới tốc độ di chuyển thuốc: khi no, thuốc mất 1 - 4 giờ để cùng thức ăn thoát khỏi dạ dày, nhưng lúc đói, thời gian này chỉ là 10 - 30 phút.

Khi no, thuốc sẽ nằm lâu ở dạ dày, hậu quả xấu hay ảnh hưởng tốt tùy loại thuốc:

- Với thuốc ít hấp thu ở dạ dày, thì nằm lâu ở dạ dày sẽ làm chậm hấp thu ở ruột non. Thuốc nào kết hợp được với những thành phần của thức ăn ở dạ dày để tạo phức khó tan, thì sẽ giảm cường độ hấp thu ở ruột, ví dụ các tetracyclin tạo chelat với cation calci (Ca^{2+}) trong sữa hoặc với magnesi (Mg^{2+}), sắt (Fe^{3+}), nhôm (Al^{3+}) và với các cation hóa trị 2 và 3 khác nằm trong thức ăn.
- Với thuốc mà kích thước các hạt có ảnh hưởng tới cường độ hấp thu (như griseofulvin, nitrofurantoin, spironolacton...), thì nên dùng trong bữa ăn, vì lúc đó dạ dày tăng tiết dịch và khối lượng thức ăn nhào nặn giúp những hạt thuốc được trộn đều.
- Thuốc nào tan mạnh trong lipid và do đó hấp thu tốt hơn, thì nên dùng trong bữa ăn giàu lipid, ví dụ sulfamid, phenytoin, griseofulvin...
- Thuốc nào mà độ tan kém (như propoxyphen) thì sẽ tan tốt hơn khi ăn no.
- Dạng viên bao tan trong ruột sẽ bất lợi khi uống lúc no.
- Thuốc nào ít bền ở pH acid (như ampicilin, erythromycin...) sẽ dễ bị hủy trong bữa ăn, vì nằm lâu ở dạ dày.

1.2. Chế độ ăn

Chế độ ăn thiếu protid, lipid và năng lượng sẽ làm giảm hoạt tính cytochrom P_{450}. Ngược lại, chế độ ăn giàu protid làm tăng chuyển hóa thuốc qua gan, do làm tăng tổng hợp enzym chuyển hóa thuốc. Bữa ăn sẽ làm tăng lưu lượng máu qua gan, tức làm tăng lượng thuốc qua gan và tăng chuyển hóa ban đầu (first - pass metabolism) như với morphin, nhiều hormon, thuốc phong bế beta... Bữa ăn có thể hủy hoại vi khuẩn ruột, làm ảnh hưởng tới chuyển hóa của một số thuốc qua ống tiêu hóa.

Chế độ ăn thiếu một số khoáng như thiếu kẽm (Zn^{2+}), calci (Ca^{2+}), magnesi (Mg^{2+}) cũng cản trở chuyển hóa thuốc. Thiếu vitamin C làm giảm hoạt tính của enzym chuyển hóa thuốc (tỷ lệ cao những tác dụng không mong muốn của thuốc ở người bệnh cao tuổi có thể có liên quan tới sự hao hụt vitamin C trong cơ thể).

Nhiều thuốc có ảnh hưởng tới sự thèm ăn, làm tăng (hoặc giảm) glucose máu, tăng (hoặc giảm) lipid máu, giảm chuyển hóa protid, giảm hấp thu thức ăn:

- *Tăng thèm ăn:* Insulin, hormon steroid, hormon giáp trạng, sulfonylurea (chống tiểu đường), kháng histamin H_1, một số thuốc tâm thần.
- *Giảm thèm ăn:* Glucagon, indomethacin, morphin, cyclophosphamid, glycosid trợ tim...
- *Tăng glucose máu:* Các opiat, phenothiazin, lợi niệu thiazid, probenecid, phenytoin...
- *Giảm glucose máu:* Sulfamid, aspirin, thuốc phong bế beta, phenylbutazon, barbiturat...

- *Giảm lipid máu:* Aspirin, L-asparaginase, colchicin, dextran, fenfluramin, glucagon, phenindion, sulfinpyrazon...
- *Tăng lipid máu:* Thuốc uống ngừa thai (loại estrogen - progestogen), hormon vỏ thượng thận, aminazin, rượu ethylic, thiouracil, vitamin D...
- *Giảm chuyển hóa protid:* Tetracyclin, cloramphenicol...
- *Giảm hấp thu thức ăn:* Clortetracyclin, phenindion, indomethacin, methotrexat...

1.3. Nhiều thuốc còn có tương tác với chuyển hóa vitamin và kim loại trong cơ thể

Nhiều thuốc khi dùng phải kiểm tra lượng Na^+, K^+ trong chế độ ăn, như dùng lợi niệu, corticoid, lithi, glycosid trợ tim.

Thuốc lợi niệu (đặc biệt nhóm thiazid) và corticoid gây thiếu hụt K^+, sẽ làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim nếu dùng glycosid trợ tim. Uống dài ngày thuốc nhuận tràng cũng gây hao hụt K^+. Cortisol, aldosteron, desoxycorticosteron, thuốc uống ngừa thai (chứa estrogen-progesteron), phenylbutazon gây tích nước và Na^+.

Sulfonylurea chống tiểu đường, phenylbutazon, cobalt, lithi cản trở sự xuất nhập iod ở tuyến giáp. Thuốc uống ngừa thai làm giảm hàm lượng Zn^{2+} và tăng Cu^{2+} trong huyết tương. Dùng corticoid dài ngày có thể gây loãng xương.

Rượu ethylic cản trở hấp thu vitamin B_1. Isoniazid là chất đối kháng với vitamin B_6 và PP. Rượu ethylic, thuốc uống ngừa thai ức chế hấp thu acid folic. Nhiều người bệnh dùng dài ngày thuốc chống động kinh (phenytoin, phenobarbital, primidon, các phenothiazin...) sẽ có hàm lượng thấp acid folic trong huyết thanh và trong hồng cầu, có thể bị thiếu máu hồng cầu to.

Colchicin, rượu ethylic, thuốc uống ngừa thai cản trở hấp thu vitamin B_{12} qua ống tiêu hóa. Thuốc chống đông máu loại coumarin làm hao hụt vitamin D.

Phối hợp thức ăn chứa nhiều tyramin (pho-mát, rượu vang đỏ, chuối, bia, gan gà, gan ngỗng...) với thuốc ức chế mono amino oxydase (MAOI) sẽ làm cho tyramin không giáng hóa được, gây tăng tiết catecholamin làm co mạch đột ngột, lên cơn tăng huyết áp kịch phát, có thể tử vong (*"hội chứng phó -mát", "cheese syndrome"*).

2. Ảnh hưởng của thức uống tới động học, tác dụng và độc tính của thuốc

2.1. Nước (H_2O)

Nước giúp thuốc chóng tới tá tràng là nơi thuốc dễ hấp thu. Nước làm tăng tan rã dạng bào chế, tăng độ tan hoạt chất, thúc đẩy sinh khả dụng của thuốc, như với amoxicilin, theophylin.

Thuốc chỉ lưu lại tại thực quản 5 giây nếu uống kèm 100mL nước; nhưng nếu uống thuốc với quá ít nước hoặc không dùng nước, thì thuốc lưu tại thực quản, có thể gây loét tại chỗ, làm thay đổi động học của thuốc. Ngoài ra, còn một số nguyên nhân thuận lợi, như có cản trở lưu thông trong thực quản (khối u, hẹp thực quản, thực quản bị chèn ép từ ngoài, thực quản trì trệ lười co bóp). Cần dặn dò người bệnh uống thuốc với 100 mL nước, ở tư thế đứng trong 10 phút, nhất là với những thuốc

dễ gây loét thực quản, như các tetracyclin (kể cả doxycyclin, minocyclin), chế phẩm chứa sắt (Fe^{3+}), chứa kali, aspirin, thuốc chống viêm steroid và không steroid, clindamycin, theophylin, các biphosphonat (alendronat, risedronat...) v.v...

Nước uống còn là vị bổ trợ không thể thiếu được trong nhiều trường hợp điều trị, như chữa gút, nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc giúp tăng thải thuốc qua nước tiểu (sulfamid, cyclophosphamid...).

Một số thuốc khác cần uống với nhiều nước là amoxicilin, penicilin V, erythromycin (ethylsuccinat, propionat), ketoconazol...

2.2. Sữa

Sữa chứa calci caseinat, tạo được phức hợp, do đó làm giảm tác dụng của nhiều thuốc, như tetracyclin (kể cả doxycyclin, minocyclin), cefalexin, Augmentin, lincomycin, clindamycin, muối Fe, atenolol...

Sữa chứa nhiều lipid giúp các thuốc ưa lipid dễ tan, nhưng làm chậm khuếch tán của những thuốc nào có hệ số phân tán dầu /nước cao. Sữa làm giảm sinh khả dụng của penicilin V, theophylin, một số cephalosporin. Sữa có pH khá cao, nên làm giảm sự kích ứng dạ dày của một số thuốc acid.

2.3. Cà phê, nước chè, cacao, chocolat

Cà phê, nước chè, cacao, chocolat chứa cafein, theophylin, gây hưng phấn thần kinh trung ương, nên có tương tác (hiệp đồng hoặc đối kháng) với nhiều thuốc khác. Thuốc hạ sốt giảm đau (aspirin, paracetamol...) tăng tác dụng khi uống cùng cà phê, nước chè. Do lợi niệu, nên cà phê, nước chè giúp nhiều chất tăng đào thải qua nước tiểu. Cà phê, nước chè làm giảm hấp thu và giảm tác dụng của alendronat.

Có thuốc, như aminazin, haloperidol, trộn lẫn với cà phê, nước chè sẽ có tương kỵ kết tủa, nên giảm hấp thu khi uống. Mặt khác, nhiều thuốc làm tăng độc tính của cà phê và theophylin: Phối hợp cà phê, nước chè với thuốc ức chế mono amino oxydase (MAOI) gây nhức đầu, tăng huyết áp. Cimetidin, uống thuốc ngừa thai sẽ ức chế chuyển hóa cafein và theophylin ở gan, làm tăng độc tính của cà phê, nước chè (mất ngủ, bồn chồn, mê sảng...).

2.4. Rượu ethylic

Liều cao rượu gây co thắt hạ vị, làm chậm sự tháo sạch dạ dày, nên làm giảm tốc độ hấp thu, giảm sinh khả dụng của diazepam, penicilin V, các vitamin ở ruột. Ngược lại, khi uống cùng rượu, có thuốc (như glycerin trinitrat, một số benzodiazepin...) lại tăng hấp thụ vì tăng hòa tan và lưu lượng máu ở ruột tăng lên sau khi uống rượu.

Rượu kích ứng đường tiêu hóa, làm tăng tính thấm của một số thuốc mà lúc thường rất khó thấm, như kháng sinh aminoglycosid, thuốc chống giun sán.

Ở người nghiện rượu, albumin huyết tương sút kém làm cho nhiều thuốc khó gắn vào albumin huyết tương, do đó tăng phân bố vào các mô. Rượu làm thay đổi

tính thấm của màng, giúp một số thuốc dễ khuếch tán, như thuốc thần kinh trung ương (benzodiazepin, levodopa, methaqualon) có thể gây rối loạn tâm thần. Khi đó, lưu lượng tim tăng lên do uống rượu, làm cho thuốc càng dễ khuếch tán, độc tính càng tăng.

Nghiện rượu gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan, làm tăng chuyển hóa và giảm tác dụng của nhiều thuốc khác, như barbiturat, phenytoin, carbamazepin, meprobamat, tolbutamid, propranolol...

Nhưng nếu thỉnh thoảng uống rượu, thì rượu lại ức chế chuyển hóa và làm tăng tác dụng (tăng độc tính) của một số thuốc khác, như diazepam, clordiazepoxid, phenytoin, carbamazepin, meprobamat, propoxyphen, phenobarbital, tolbutamid và dẫn xuất sulfonylurê, thuốc kháng vitamin K, tetracyclin, INH...

Những thuốc sau đây cũng không được uống cùng rượu, vì sẽ gây tương tác có hại:

Ketoconazol, hydralazin, prazosin, captopril, enalapril, ramipril, atenolol, bisoprolol, labetalol, sotalol, oxprenolol, acebutol, lithi, levodopa, dẫn xuất biguanid chống tiểu đường, thuốc kháng acid...

III. TƯƠNG TÁC THUỐC - TRẠNG THÁI BỆNH LÝ

Một số trạng thái bệnh lý, một số thuốc chính ***cấm dùng*** hoặc ***phải dùng thận trọng***.

1. Mang thai

- *Ba tháng đầu của thai kỳ hoặc người nghi có thai:* Thuốc chống gián phân (cyclophosphamid, methotrexat, vinblastin, busulfan, clorambucil...), nhiều thuốc chống nôn (cyclizin, meclozin, dimenhydrinat...), thuốc chống động kinh, chống sốt rét, thuốc nhuận tràng chứa podophylin, penicilamin, thalidomid, thuốc chống trầm cảm loại ba vòng, lithium, furosemid, rifampicin, trimethoprim (trong co-trimoxazol), pyrimethamin, thuốc chống tiểu đường ...
- *Trong suốt thai kỳ:* Kháng sinh nhóm aminoglycosid, kháng giáp trạng tổng hợp, hormon sinh dục, chất làm đồng hóa protein, iod liều cao hoặc dùng lâu, các tetracyclin, vitamin A liều cao, vaccin ...
- *Trong ba tháng cuối của thai kỳ (nhất là khi sắp chuyển dạ):* Thuốc gây mê, thuốc ngủ, kháng vitamin K, indomethacin, aspirin, thuốc an thần giải lo, chế phẩm thuốc phiện, thuốc gây metHb hoặc gây vàng da ở trẻ sơ sinh ...

2. Suy mạch vành

- *Thuốc làm tăng công năng tim:* Loại adrenergic, amphetamin, thuốc chống cao huyết áp, các xanthin (cafein, theophylin), hormon giáp trạng (liều cao), levodopa, ketamin, một số thuốc giãn mạch ...
- *Thuốc gây giảm oxygen cơ tim:* Thuốc liệt hạch, thuốc giảm glucose máu (liều cao) ...

3. Suy tim

Propranolol, verapamil, thuốc làm hạ calci/máu (mithramycin...), thuốc gây mê, dịch truyền làm tăng áp lực thẩm thấu, thuốc chứa ion Na^+, thuốc gây tích lũy nước và Na^+, thuốc ngủ, an thần giải lo (khi lưu lượng tim rất thấp), corticoid, ACTH, dẫn xuất phenylbutazon, thuốc độc với cơ tim, thuốc tương tác với điều trị suy tim (tiêm tĩnh mạch calci, thuốc gây hạ kali máu, Li^+...).

4. Người theo chế độ ăn không muối

Thuốc chứa Li^+, truyền tĩnh mạch thuốc chứa Na^+, thuốc long đờm chứa natri (natri benzoat, natri citrat...), thuốc kháng acid đường tiêu hóa chứa natri bicarbonat hoặc dinatri phosphat ...

5. Tăng huyết áp

Một số thuốc gây mê, thuốc làm tăng huyết áp cấp tính, như khi bắt đầu dùng loại adrenergic, reserpin, α-methyldopa (Aldomet) hoặc dùng clonidin khi kết thúc điều trị mạn (như thuốc uống ngừa thai, corticoid, ACTH), thuốc chứa natri, sulpirid, lithi...

6. Suy gan

Thuốc ngủ, an thần giải lo, thuốc an thần kinh, kháng histamin H_1, thuốc dễ làm chảy máu (aspirin, salicylat, kháng vitamin K, heparin, loại tiêu fibrin); thuốc gây loét ống tiêu hóa (thuốc chống viêm, reserpin); thuốc độc với gan (thuốc chống gián phân, halothan, thuốc ức chế MAO, INH dùng cùng rifampicin, ethionamid, Aldomet, vitamin A liều cao) ...

7. Viêm hoặc loét ống tiêu hóa

Acid ethacrynic, thuốc chống viêm, thuốc dễ làm chảy máu (aspirin, salicylat, indomethacin, thuốc chống đông, loại tiêu fibrin, reserpin...).

8. Động kinh

Thuốc hồi sức hô hấp (nikethamid, long não, cardiazol, doxapram ...), amphetamin và dẫn xuất, thuốc tê (liều cao), dẫn xuất phenothiazin kháng H_1, thuốc làm chảy máu (có thể gây chấn thương sọ), thuốc chống co giật, chống động kinh có tương tác với điện não đồ (như barbiturat, benzodiazepin...), thuốc an thần kinh, liều cao penicilin (tiêm tĩnh mạch), reserpin, liều cao theophylin, thuốc chống trầm cảm loại ba vòng, strychnin ...

9. Nghiện rượu

Thuốc ngủ, an thần giải lo, an thần kinh, thuốc kháng histamin H_1, thuốc chống trầm cảm loại ba vòng, thuốc ngủ gây rối loạn tâm thần (glutethimid, methaqualon, meclaqualon), thuốc gây thiếu vitamin (như ethionamid, INH, protionamid, dihydralazin, piperazin làm giảm vitamin B_6 gây co giật); thuốc làm thiếu vitamin B_1 làm trầm trọng một số bệnh thần kinh ngoại biên ở người nghiện

rượu, uống kháng sinh phổ rộng (tetracyclin, cloramphenicol, ampicilin, sulfamid), thuốc gây thiếu acid folic làm thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ (như methotrexat, thuốc chống động kinh, pyrimethamin, trimethoprim, triamteren), thuốc gây phản ứng vận mạch (clopropamid, metronidazol, tolbutamid, cephalosporin...) hoặc gây nhiễm acid lactic (như phenformin), thuốc mà chuyển hóa bị thay đổi bởi rượu ethylic.

Ở người nghiện rượu, cần tránh mọi thuốc nguy hiểm cho người động kinh, suy gan, người loét dạ dày - tá tràng.

10. Suy thận

Kháng sinh aminoglycosid, penicilin G, carbenicilin (liều cao tiêm tĩnh mạch), kháng sinh polypeptid, thuốc sát khuẩn đường tiết niệu (như nitrofurantoin), EACA, thuốc gây tê, cloramphenicol, thiamphenicol, glycosid trợ tim, acid ethacrynic, furosemid, thuốc ức chế trao đổi ở ống lượn xa (như spironolacton, triamteren), thuốc làm tăng K^+ máu, thuốc làm giảm glucose máu (sulfamid chống tiểu đường), làm nhiễm acid lactic (biguanid), dẫn xuất thủy ngân (Hg), mithramycin, chế phẩm bismuth (Bi), dẫn xuất phenacetin, sulfamid kìm khuẩn, succinylcholin ...

11. Tiểu đường

Thuốc mang thêm ose (glucose, fructose), thuốc làm tăng glucose máu (corticoid, ACTH, uống thuốc ngừa thai, thuốc lợi niệu thiazid, furosemid, phenytoin, một số thuốc chống gián phân), thuốc gây nhiễm acid chuyển hóa (thuốc ức chế β, thuốc ức chế MAO, sulfamid, perhexilin), thuốc kháng sinh như các tetracyclin, ampicilin, cloramphenicol; corticoid và ACTH, thuốc ức chế miễn dịch.

Thuốc tương tác với điều trị đái tháo đường làm tăng tiềm lực tác dụng giảm glucose máu, như:

- Với insulin: Không dùng thuốc ức chế β, thuốc ức chế MAO, sulfamid, perhexilin.
- Với sulfamid chống tiểu đường: Ngoài những thuốc kể trên với insulin, không dùng phenylbutazon, aspirin, salicylat, thuốc kháng vitamin K.

12. Suy hô hấp

Thuốc ức chế trung tâm hô hấp (chế phẩm thuốc phiện, nalorphin, barbiturat, thuốc an thần giải lo); thuốc ngăn cản dẫn truyền thần kinh cơ (kháng sinh aminoglycosid, d-tubocurarin, colistin, polymyxin B, các tetracyclin, aminazin, trimethadion, penicilamin, succinylcholin...); thuốc dùng lâu gây xơ hóa phổi (thuốc chống gián phân, mecamylamin, nitrofurantoin, oxy (O_2) nồng độ cao dùng lâu, phenytoin, cao tuyến yên nhỏ mũi...), thuốc làm co phế quản, nhất là ở người hen và viêm phế quản (loại ức chế β, kích thích β, cholinergic, N-acetylcystein, loại giải phóng histamin) ...

13. Người bí đái

- *Ở nam giới*: Các androgen và loại đồng hóa protein.

- *Ở cả hai giới*: Loại kháng cholinergic (atropin và cùng loại, thuốc chống Parkinson loại kháng cholinergic trung ương, thuốc kháng histamin H_1, thuốc an thần kinh (như loại phenothiazin), chống trầm cảm ba vòng, thuốc liệt hạch (như Arfonad)...

14. Glocom

- *Ở người glocom mạn:* Corticoid, ACTH.
- *Ở người glocom góc mống mắt - giác mạc đóng:* Atropin (nhỏ mắt hoặc toàn thân), thuốc kháng cholinergic, thuốc liệt hạch Arfonad..., loại adrenergic (tại chỗ và toàn thân), dẫn xuất amphetamin ...

15. Người ở ngoài nắng nhiều, ở nhiệt độ cao, đang sốt

- *Tiếp xúc nhiều với ánh nắng:* Thuốc có độc tính khi gặp ánh sáng (như ban đỏ ở nơi của thân thể tiếp xúc với ánh sáng).
- *Thuốc bôi ngoài:* Thuốc sát khuẩn chứa halogen (hexaclorphen, bithionol...), dẫn xuất hắc ín (benzen, toluen, anthracen...), một số chất màu (eosin, xanh methylen, fluorescein...), một số thuốc chống nấm, một số thuốc kháng histamin (promethazin, diphenhydramin...).
- *Thuốc dùng bên trong cơ thể:* Doxycylin, dẫn xuất phenothiazin, thuốc kháng histamin H_1, thuốc an thần kinh, kháng vitamin K, amiodaron, sulfamid, acid nalidixic...
- *Thuốc gây dị ứng do ánh sáng (nhạy cảm với ánh sáng):* Sulfamid, dẫn xuất phenothiazin, thuốc sát khuẩn chứa halogen, một số chất màu, griseofulvin, quinin ...
- *Thuốc gây quá tải sắc tố melanin:* Uống thuốc ngừa thai.
- *Tiếp xúc với nhiệt độ cao:* Thuốc kháng cholinergic (loại atropin), thuốc lợi niệu, thuốc làm tăng thân nhiệt (loại amphetamin, thuốc hồi sức hô hấp, thuốc chống trầm cảm loại ba vòng, aspirin, salicylat, cinchophen, thuốc ức chế MAO, thuốc an thần kinh, theophylin, chì (Pb) (vì khi đó Pb hấp thu không đúng lúc, gây ngộ độc).
- *Người đang sốt:* Mọi thuốc gây rối loạn thần kinh - tâm thần.

Hà Nội, tháng 7 năm 2006

GS.TSKH.Hoàng Tích Huyền

Phần hai

NỘI DUNG TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH

ACAMPROSAT

Thuốc có tính tiết acid gamma amino butyric, dùng trong cai rượu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACAMPROSAT viên nén bọc 333mg

- Aotal viên nén bọc 333mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Chưa có dữ liệu chính xác, không cho con bú trong khi điều trị.
- **Thời kỳ mang thai:** Chưa có dữ liệu chính xác, không dùng thuốc này trong ba tháng đầu thai kỳ.

ACETORPHAN

Thuốc chống tiêu chảy, chống tiết dịch ruột do ức chế enkephalinase. Các enkephalin có tác dụng chống tiết dịch thuần tuý ở ruột. Acetorphan được dùng trong điều trị triệu chứng các trường hợp tiêu chảy cấp tính ở người trưởng thành. Tránh dùng thuốc quá một tuần lễ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACETORPHAN nang 100mg

- Tiorfan nang 100mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú, trẻ còn bú, trẻ em, người mang thai**: Thận trọng với một thuốc mới còn thiếu các dữ liệu trong y văn.

ACICLOVIR

Thuốc kháng virus

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACICLOVIR viên nén 200 mg; kem bôi da 5%; 3%; thuốc mỡ 5% tuýp 5 g

- Acyclovir Denk viên 200 mg
- Acyclovir Stada kem bôi 50mg/g
- Acyclovir Stada viên nén 200mg, 400mg; 800mg
- Avircrem 5% kem bôi da
- Cyclovax kem bôi da và viên nén 200mg, 400mg, 800mg
- Cyclovir 3% kem da tuýp 5 g
- Cyclovir viên nén 200 mg
- Hacyclor kem bôi da 50mg/g
- Herperax viên nén 200mg
- Herperax 5% thuốc mỡ tuýp 5 g
- Herpevir viên nén 200mg
- Herpex viên nén 200mg
- Herpex 5% kem bôi
- Lovir viên nén 400mg
- Mediclovir mỡ tra mắt
- Medovir 200 mg viên
- Medovir kem bôi 5%
- Napharax kem bôi 5%
- Sudo Acyclovir thuốc mỡ 50mg/g
- Vacrax thuốc mỡ 50mg/g
- Virucid viên nén 800mg
- Zoraxin viên nén 200mg
- Zovirax viên nén 200mg; 800mg, mỡ tra mắt 3%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Người cao tuổi**: Liều lượng phải thích ứng với người cao tuổi. Phải theo dõi chức năng tạo máu và thận.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú**: Aciclovir qua được sữa mẹ. Chưa hoàn toàn chứng minh được tính không độc của thuốc đối với trẻ em bú sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Aciclovir qua nhau thai. Đã được dùng cho người mang thai, đặc biệt nữ mắc hecpet đường sinh dục, để giảm nguy cơ lây nhiễm đối với trẻ. Cần phải khẳng định thêm tính không độc của thuốc.
- **Các trường hợp khác:** Có tiền sử quá mẫn cảm với aciclovir.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid valproic

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của acid valproic có thể giảm, làm giảm tác dụng. Tương tác muộn. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Cần giám sát người bệnh về tác dụng điều trị của acid valproic khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị acyclovir. Điều chỉnh liều acid valproic khi cần.

Hydantoin (phenytoin)

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của phenytoin có thể bị giảm, làm giảm tác dụng. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Giám sát cẩn thận người bệnh về thay đổi tác dụng của phenytoin khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị acyclovir. Điều chỉnh liều của phenytoin khi cần.

Theophylin

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết tương của theophylin có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng không mong muốn. Tương tác chậm. Cơ chế có khả năng ức chế chuyển hoá oxy - hoá của theophylin.
- *Xử lý*: Giám sát cẩn thận nồng độ trong huyết tương của theophylin và theo dõi các tác dụng có hại trong khi phối hợp với acyclovir. Điều chỉnh liều theophylin nếu cần.

Zidovudin

- *Phân tích*: Tác dụng không mong muốn, như ngủ lịm và suy nhược do một cơ chế còn chưa biết.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Probenecid

- *Phân tích*: Probenecid có thể làm tăng nồng độ của acyclovir trong huyết thanh, làm tăng tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế Probenecid có thể cản trở bài tiết acyclovir qua ống thận.

- *Xử lý*: Liều lượng của acyclovir và valacyclovir có thể cần phải giảm nếu xuất hiện nhiễm độc acyclovir.

ACID ASCORBIC

Acid ascorbic và natri ascorbat được chỉ định để dự phòng và điều trị thiếu hụt vitamin C. Thiếu hụt này do thiếu dinh dưỡng và có thể gây bệnh scorbut ở giai đoạn cuối. Acid ascorbic tham gia mạnh vào các phản ứng oxy hoá - khử ở tế bào

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID ASCORBIC

- Acti-5
- Aronamin
- Ascormin ống tiêm 500mg/5mL
- Ascortonyl ống uống 5mL (kèm K và Mg aspartat)
- Aspirin C
- Aspirin UPSA-Vitamin C
- ASS+ C Pharmavit
- Ca-C 1000 Sandoz viên sủi
- Calcium Corbière C 1000 DPP
- Calcium Corbière Vitamine
- Cal-C-vita viên sủi
- Callimon viên sủi
- Cegrovit viên sủi
- Celaskon viên sủi
- Ceelin-thuốc giọt uống 100mg/1mL; siro 100mg/5mL
- Cevita ống tiêm 500mg/5mL
- Cevita ống tiêm 100mg/2mL
- C-Vitamin Pharmavit viên sủi
- Cyclo 3 forte viên
- Effemol gói thuốc
- Fervex cốm
- Gluco C viên nén
- Igatan nang

- Laroscorbine ống tiêm 1000mg/5mL
- Laroscorbine viên sủi 1g
- My vita – vitamin C viên nén sủi 75mg
- Plusssz-vitamin C viên nén sủi 60mg
- Polytonyl enfant dung dịch uống
- Rutin C viên nén
- Soda C gói bột
- Solucetyl viên sủi
- Upsa C viên nén sủi 1 g
- Vita C viên nén 100mg
- Vita-Cal C viên sủi
- Vitamin C dung dịch tiêm 10 % ống 5 mL; 500 mg/5mL
- Vitamin C ống tiêm dung dịch 5 % ống 2 mL
- Vitamin C Oberlin cốm pha dung dịch, gói 1000 mg
- Vitamin C Oberlin viên nén
- Vitamin C viên nén 100 mg; 500 mg
- Vitamin C viên sủi bọt 1000 mg
- Vitamin C Bil dung dịch tiêm

DẠNG PHỐI HỢP

- Ca-C 1000 Sandoz-viên nén sủi
- Calcium Corbière vitamin ống uống 5mL
- Gluco C viên nén ngậm
- Rutin C viên nén
- Upsa C-calcium viên nén sủi

PHỐI HỢP TRONG CÁC DẠNG CHỨA NHIỀU VITAMIN

- Astymin forte và Astymin Liquid
- Brivita (viên sủi vị cam)
- Cebitex-C 300
- Centovit
- Enervon C
- Homtamin
- My Vita multivitamin viên sủi

- Orange multivitamin viên sủi
- Opssi multivitamin viên sủi
- Plusssz multivitamin viên sủi

PHỐI HỢP VỚI THUỐC GIẢM ĐAU

- Ameflu + C
- Efferalgan-vitamin C

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thiếu hụt G_6PD**: Đối với người bệnh thiếu hụt G_6PD, có nguy cơ tan máu.
- **Sỏi thận**: Tránh dùng vitamin C liều hàng ngày vượt quá 1g khi có sỏi thận (làm giảm pH ở thận).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng acid ascorbic thường xuyên với liều cao làm acid hoá nước tiểu và có thể làm kết tủa tinh thể urat ở thận.
- *Xử lý*: Ở người bị gút, nên tránh làm acid hoá nước tiểu và thường được khuyến cáo dùng nước khoáng kiềm để tạo thuận lợi cho các tinh thể urat được hoà tan.

Các chất kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Acid ascorbic là thuốc acid hoá nước tiểu. Khi dùng các thuốc kiềm hoá nước tiểu, pH nước tiểu sẽ bị trung hoà khi dùng vitamin C liều cao (trên 2g).
- *Xử lý*: Trong một số trường hợp điều trị, có thể cần phải theo dõi pH nước tiểu bằng giấy thử acid-base. Nếu cần kiềm hoá nước tiểu, cần tránh phối hợp với vitamin C.

Sulfamid kháng khuẩn

- *Phân tích*: Nguy cơ kết tủa ở đường tiết niệu khi dùng vitamin C liều cao (trên 2g, tương tác lý - hoá về lý thuyết, cần phải chứng minh trên thực tế).
- *Xử lý:* Theo dõi pH nước tiểu (đo pH bằng giấy chỉ thị). Nếu cần kiềm hoá nước tiểu, tránh kê đơn cùng với vitamin C. Thông báo cho người bệnh biết

nguy cơ này và yêu cầu tạm ngừng dùng vitamin C liều cao trong khi điều trị bằng sulfamid.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric

- *Phân tích*: Dùng đồng thời thuốc này với vitamin C sẽ tăng đào thải acid ascorbic.
- *Xử lý*: Nhu cầu vitamin C ở người bệnh điều trị lâu dài bằng barbituric (thí dụ: động kinh) tăng lên, nên có thể kê đơn bổ sung vitamin C. Cần lưu ý người bệnh hay tự ý dùng vitamin C, do đó kê đơn hay phát thuốc phải lưu ý điều này.

Deferoxamin

- *Phân tích:* Dùng acid ascorbic hàng ngày với liều cao hơn 250 mg cùng với deferoxamin có thể làm hư hại khả năng tạo phức của deferoxamin, từ đó làm tăng độc tính của sắt đối với mô, đặc biệt mô tim, có thể dẫn tới tim mất bù.
- *Xử lý:* Không kê đơn dùng đồng thời vitamin C đối với người bệnh điều trị bằng deferoxamin. Khuyên không tự ý dùng vitamin C. Chú ý người bệnh cao tuổi điều trị bằng deferoxamin.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng các thuốc này đồng thời với acid ascorbic làm tăng thải acid ascorbic.
- *Xử lý*: Nhu cầu vitamin C ở người bệnh điều trị lâu dài bằng những thuốc này (thí dụ người động kinh) tăng lên, nên có thể bổ sung vitamin C. Cần nhớ người bệnh hay tự ý dùng vitamin C.

Thuốc chẹn beta (propranolol)

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của propranolol có thể bị giảm. Cơ chế có thể do giảm hấp thu propranolol.
- *Xử lý:* Giám sát đáp ứng lâm sàng của người bệnh và điều chỉnh liều khi cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Fluphenazin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý và điều trị của fluphenazin có thể bị giảm. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Không cần phải xử lý. Giảm dần liều fluphenazin nếu cần.

Thuốc uống ngừa thai

- *Phân tích*: Acid ascorbic làm tăng nồng độ trong huyết thanh của estrogen chứa trong viên thuốc, có thể gây ra các tác dụng không mong muốn. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế tăng khả dụng sinh học của thuốc uống ngừa thai do acid ascorbic làm tổn hại đến chuyển hoá thuốc ngừa thai.
- *Xử lý*: Nếu có tác dụng có hại xảy ra, có liên quan đến estrogen, nên nghĩ đến khả năng do phối hợp với acid ascorbic.

Warfarin

- *Phân tích*: Tác dụng chống đông máu của warfarin có thể bị giảm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Không cần can thiệp trừ khi người bệnh dùng một liều lớn (>5-10g/ ngày) acid ascorbic.

ACID CHENODESOXYCHOLIC HOẶC DẪN CHẤT

Acid này là thành phần cấu tạo bình thường của mật. Khi uống, thuốc có thể làm tan sỏi cholesterol ở túi mật với điều kiện là sỏi trong suốt với tia X (sỏi không vôi hoá)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID CHENODESOXYCHOLIC viên nén bọc 250mg

- Chenodex viên nén bọc 250mg

ACID URSODESOXYCHOLIC nang 200mg

- Ursolvan nang 200mg
- Bio-clean (phối hợp) viên bao đường

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Do đã thấy độc tính với gan của thai ở khỉ Rhesus.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Bệnh đại tràng:** Acid chenodesoxycholic dễ hấp thu ở ruột non. Có thể có phần không được hấp thu, sẽ gây bài tiết nước và các chất điện giải ở đại tràng. Khi đó thường xảy ra tiêu chảy, nên chống chỉ định dùng thuốc này ở những người có bệnh đại tràng. Tuy nhiên, acid ursodesoxycholic không kích ứng niêm mạc đại tràng nên có thể dùng được.

- **Suy gan**: Sự tạo thành acid lithocholic do các vi khuẩn ở ruột có thể dẫn đến tăng vừa phải và nhất thời các transaminase.
- **Các trường hợp khác:** Chống chỉ định dùng loại này khi có bệnh tổn thương thực thể ở ruột do nguy cơ tiêu chảy.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Aminosid uống; cholestyramin; estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; fibrat; progestogen hoặc dẫn chất; thuốc kháng acid đường uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Acid ursochenodesoxycholic làm tăng tỷ lệ acid mật/ cholesterol. Khi lập lại cân bằng giữa các thành phần của mật, thuốc có thể góp phần làm thoái triển những sỏi mật cholesterol. Tạo phức với acid ursodesoxycholic (khi dùng cùng với cholestyramin và các kháng acid), hoặc làm tăng sự bão hoà của mật (khi dùng cùng với estrogen, progestogen, fibrat, neomycin uống) sẽ làm giảm hoạt tính của acid ursodesoxycholic.
- *Xử lý*: Điều trị bằng acid ursodesoxycholic phải dài ngày (từ 6 tháng đến 1 năm). Cần tránh không phối hợp với những thuốc làm giảm tác dụng của acid ursodesoxycholic (như cholestyramin, các kháng acid, estrogen, progestrogen, fibrat, neomycin uống), trừ khi thuốc phối hợp chỉ dùng trong thời gian rất ngắn để tránh thất bại trong điều trị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Ciclosporin

- *Phân tích:* Acid ursodesoxycholic làm tăng hấp thu và tăng nồng độ trong huyết thanh của ciclosporin ở một số người bệnh, nhưng không dự đoán trước được. Acid ursodesoxycholic có vẻ không tương tác với ciclosporin.
- *Xử lý*: Thông tin còn hạn chế. Cần thận trọng giám sát tác dụng khi thêm hoặc ngừng acid ursodesoxycholic ở người đang điều trị bằng ciclosporin, để điều chỉnh liều ciclosporin khi cần.

Ciprofloxacin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của ciprofloxacin có thể bị giảm khi phối hợp với acid ursodesoxycholic. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Tuy thông tin còn ít (một trường hợp được báo cáo), nhưng cần phải giám sát tương tác này với bất cứ một kháng sinh quinolon nào khi phối hợp.

ACID CROMOGLYCIC HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Tác dụng chống dị ứng bằng cách ức chế sự mất hạt ở các dưỡng bào và các bạch cầu ưa base

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID CROMOGLYCIC dung dịch nhỏ mắt 2%; dung dịch phun mũi 2,8mg/1,4ml

- Cromal
- Opticron dung dịch nhỏ mắt 2%
- Stadaglicin (nhỏ mắt) 20mg/mL
- Stadaglicin (xịt mũi)

NEDOCROMIL bột để bơm hít 2mg/lọ

- Tilade bột để bơm hít 2mg/lọ

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai:** Vì thận trọng, không dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ.

ACID FOLIC HOẶC DẪN CHẤT

Vitamin chống thiếu máu thuộc nhóm vitamin B

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID FOLIC

- Adofex (nang phối hợp)
- Apo-Folic (viên nén 5mg)
- Astymin fort (nang phối hợp)
- Astymin liquid (siro phối hợp)
- Biofer (viên nén nhai phối hợp)
- Centrivit (viên phối hợp)
- Femaxx (nang phối hợp)
- Ferlin (thuốc giọt và siro phối hợp)
- Ferovit (nang phối hợp)

- Hepatoglobine
- Homtamin (nang phối hợp)
- Moriamin forte (nang phối hợp)
- Natalvit
- Obimin (viên nén phối hợp)
- Oramin
- Plenyl
- Plussz junior
- Plussz Multivitamin
- Polyamine forte
- Promin
- Previt (viên sủi phối hợp)
- Revigin Ginseng plus
- Saferon
- Siderfol
- Siderplex
- Tardyferon B_9 viên nén bọc 35mg (phối hợp với sắt sulfat và vitamin C) Az-vital
- Tropic (viên nén sủi bọt phối hợp)
- Vitacap (nang phối hợp)

ACID FOLINIC nang 15mg; dung dịch tiêm 3mg/ 1mL; 30 mg / 3 mL; 5 mg/5 mL

- Calcium folinat "Ebewe" nang 15mg
- Calcium folinat "Ebewe" dung dịch tiêm 3mg/ 1mL
- Calcium folinat "Ebewe" dung dịch tiêm 30mg/3mL
- Leucovorin dung dịch tiêm 3mg/ 1mL
- Leucovorin dung dịch tiêm 5mg/ 5mL

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Methotrexat

- *Phân tích*: Methotrexat là chất đối kháng của acid folic, do ức chế dihydrofolat reductase. Tương tác càng có ý nghĩa nếu dùng liều cao và điều trị dài ngày.
- *Xử lý:* Áp dụng tương tác này trong trường hợp quá liều methotrexat, dùng acid folinic (calci folinat) thay cho acid folic.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ làm giảm nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết thanh khi bổ sung acid folic. Dùng đồng thời các thuốc này với acid folic có thể làm giảm tác dụng chống co giật, do giảm tác dụng của thuốc chống động kinh trên hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học khi điều trị động kinh ở người bệnh dùng bổ sung acid folic. Điều chỉnh liều lượng thuốc chống động kinh nếu cần, trong và sau khi ngừng acid folic.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Ngoài tính chất ức chế hệ thần kinh trung ương, ở đây có sự phối hợp acid folic với một thuốc có hoạt tính kháng folic (do ức chế dihydrofolat reductase).
- *Xử lý:* Kiểm tra huyết đồ đều đặn, và khi cần, điều trị bằng bổ sung acid folinic, đặc biệt với người bệnh dùng natri valproat hoặc dẫn chất với liều cao hoặc dài ngày.

Phenytoin

- *Phân tích*: Phối hợp acid folic với phenytoin gây nguy cơ giảm nồng độ phenytoin trong huyết thanh, làm giảm tác dụng chống co giật, do làm giảm tác dụng của phenytoin ở hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học trong điều trị chống động kinh ở người bệnh có dùng bổ sung acid folic. Điều chỉnh liều lượng của phenytoin khi cần, trong và sau khi ngừng bổ sung acid folic.

Pyrimethamin hoặc trimethoprim

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng với acid folic, do ức chế dihydrofolat reductase. Tương tác càng quan trọng nếu liều dùng càng cao và điều trị càng kéo dài.
- *Xử lý:* Kiểm tra huyết đồ thường xuyên. Khi cần, bổ sung acid folinic (calci folinat), đặc biệt đối với người bệnh dùng pyrimethamin- trimethoprim liều cao hoặc điều trị dài ngày.

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích*: Chỉ triamteren trong họ thuốc lợi tiểu giữ kali là có tính đối kháng với acid folic, do ức chế dihydrofolat reductase. Tương tác này càng quan trọng nếu liều dùng càng cao và điều trị càng dài ngày.
- *Xử lý:* Kiểm tra huyết đồ và khi cần, cho dùng bổ sung acid folinic (calci folinat), đặc biệt với người bệnh dùng triamteren liều cao hoặc điều trị dài ngày, nhất là trong thời kỳ mang thai.

Sulfasalazin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Salazosulfapyridin (sulfasalazin) làm giảm hấp thu acid folic (khoảng một phần ba). Thiếu hụt folat biểu hiện ở nồng độ folat trong huyết thanh hạ thấp, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, chứng đại hồng cầu và chứng tăng hồng cầu lưới. Có khả năng do ức chế hấp thu folat ở ruột.
- *Xử lý*: Khi thấy thiếu hụt folat về lâm sàng hoặc sinh học, cần bổ sung acid folinic cho người bệnh.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Fluoro - 5 - uracil

- *Phân tích*: Dùng đồng thời với acid folinic dưới dạng calci folinat có thể làm tăng tác dụng điều trị và độc tính của fluoro - 5 - uracil.
- *Xử lý*: Có thể dùng đồng thời hai thuốc này, nhưng nếu cần thì hiệu chỉnh lại liều lượng. Chỉ kê đơn kết hợp này ở cơ sở chuyên khoa cùng với theo dõi đều đặn huyết đồ.

ACID FUSIDIC

Kháng sinh diệt khuẩn và kìm khuẩn, tác dụng trên sự tổng hợp protein và thường được dùng chủ yếu chống tụ cầu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID FUSIDIC kem bôi da 2%; thuốc mỡ 2%; gel tra mắt 1%

- Foban kem bôi da 2%
- Fucicort kem bôi da 2% (phối hợp với betamethason)
- Fucidin kem bôi da 2%
- Fucidin thuốc mỡ 2%
- Fucidin viên nén 250mg natri fusidat
- Fucithalmic gel tra mắt 1%
- Fudikin thuốc mỡ 2%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Tránh dùng acid fusidic theo đường uống trong nhiễm tụ cầu khuẩn đường tiết niệu, vì acid fusidic không thải qua nước tiểu.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan**: Vì có nguy cơ vàng da, nên cần theo dõi gan ở những người bệnh dùng thuốc này.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Một lượng thấp thuốc bài tiết qua sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Chưa chứng minh được tính không độc ở người mang thai.

Cần theo dõi: Mức độ 1

- **Trẻ em**: Nguy cơ vàng da nhân não ở trẻ còn bú, do nguy cơ cạnh tranh giữa acid fusidic và bilirubin để gắn vào albumin.

ACID HOÁ NƯỚC TIỂU (CÁC CHẤT)

Thuốc có tác dụng làm hạ thấp pH nước tiểu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMONI CLORID

- Chlorammonic viên nén bọc 500 mg
- Atussin (phối hợp) siro
- Benadryl (phối hợp)
- Komix (phối hợp)
- Zedex (phối hợp)

ACID PHOSPHORIC dung dịch uống 2,7 mg/90 mL

- Phosoforme dung dịch uống 2,7 mg/90 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Do tính acid của các chất này.
- **Trường hợp khác:** Chống chỉ định dùng một chất acid hoá nước tiểu ở tất cả những trường hợp nhiễm acid hoặc sỏi urat.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan:** Khi suy gan nặng, ion amoni ($^{+}NH_4$) bổ sung sẽ không được chuyển hoá, và dẫn đến nguy cơ tăng amoniac máu.

- **Suy thận**: Do ion amoni một phần được thải qua thận, nên có nguy cơ quá tải ở gan và trạng thái nhiễm acid tăng clor máu do thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Sulfamid kháng khuẩn

- *Phân tích*: Phản ứng hoá - lý cho phép giải thích nguy cơ kết tinh sulfamid trong ống thận, kéo theo tổn thương thận thực thể. Kết tủa càng rõ khi pH khoảng 5. Tương tác này đã được thông báo trong y văn khi phối hợp với hexamin.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp hai thuốc này. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng thường xuyên các thuốc acid hoá nước tiểu liều cao có thể dẫn đến kết tủa các tinh thể urat ở thận.
- *Xử lý*: Tránh acid hoá nước tiểu ở người bệnh thống phong (gút). Tăng bài niệu bằng cho uống nước kiềm tính để tạo điều kiện hoà tan tinh thể urat. Cần lưu ý đến vitamin C mà người bệnh hay tự ý dùng. Thông báo cho người bệnh thống phong dùng alopurinol biết nguy cơ vitamin C gây tủa urat. Nguy cơ chỉ xuất hiện với liều vitamin C dùng hàng ngày vượt quá 2g.

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Giảm tái hấp thu amphetamin ở ống thận. Các chất acid hoá nước tiểu làm tăng thải amphetamin (pH khoảng 5) qua thận. Amphetamin là một base thải qua nước tiểu. Trong môi trường acid, ít gặp thuốc này ở dạng không phân cực.
- *Xử lý*: Tương tác có lợi: Acid hoá nước tiểu nhằm tạo điều kiện thải nhanh amphetamin khi dùng quá liều. Tương tác có hại cần tránh: Khi điều trị bằng amphetamin, có thể thất bại do thải thuốc quá nhanh (nếu acid hoá nước tiểu) hoặc có thể bị loạn tâm thần do ứ thuốc (nếu kiềm hoá nước tiểu).

Barbituric

- *Phân tích*: Tăng tái hấp thu ở ống thận, có thể kéo dài tác dụng của barbituric và làm xuất hiện độc tính do quá liều.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc này, phải hiệu chỉnh liều dùng. Nếu người bệnh có biểu hiện ngủ gà khi dùng hai thuốc này, có khi phải giảm liều barbituric sau khi đã đo pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị.

Mexiletin

- *Phân tích:* Acid hoá nước tiểu có thể làm tăng thải mexiletin qua thận. Tương tác này, nêu trong các tài liệu, cho thấy có những biến đổi về ý nghĩa lâm sàng khi phối hợp thuốc.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi các tác dụng trên lâm sàng, và luôn luôn ý thức là có thể có những biến đổi tác dụng dược lý của mexiletin.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Làm tăng tái hấp thu ở ống thận.
- *Xử lý*: Tác dụng dược lý của hai thuốc tăng lên, nên khi cần phối hợp hai thuốc thì phải hiệu chỉnh liều lượng. Đo pH bằng giấy chỉ thị để biết có cần hiệu chỉnh liều lượng hay không.

Salicylat

- *Phân tích:* Nồng độ salicylat trong huyết tương tăng do giảm bài tiết qua nước tiểu khi phối hợp với các chất acid hoá.
- *Xử lý:* Tác dụng dược lý của thuốc tăng lên, nên khi cần phối hợp thì phải hiệu chỉnh liều lượng. Đo pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị để biết có cần hiệu chỉnh liều lượng hay không.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Thuốc chống trầm cảm ba vòng là base, nên các thuốc acid hoá nước tiểu có thể làm tăng bài tiết các thuốc đó qua nước tiểu. Ngược lại các thuốc kiềm hoá nước tiểu lại có tác dụng làm giảm bài tiết (tạo điều kiện tái hấp thu ở ống thận).
- *Xử lý:* Mặc dầu tương tác này có thể xảy ra theo cơ chế lý - hoá, nhưng hình như không có những biểu hiện lâm sàng đáng kể.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Trung hoà về mặt lý hoá.
- *Xử lý*: Phối hợp hai loại thuốc này có thể hợp lý hay không hợp lý tuỳ theo mục đích điều trị. Đo pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị.

ACTINOMYCIN D

Kháng sinh kìm tế bào

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DACTINOMYCIN lọ bột pha tiêm 0,5mg

- Cosmegen lọ bột pha tiêm 0,5mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Các trạng thái khác**: Người bệnh ung thư: Phải cân nhắc kỹ tuỳ theo trạng thái sinh lý - bệnh lý của người bệnh, theo khả năng theo dõi tại chỗ, và theo mục tiêu điều trị do nhà chuyên môn ấn định.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Các chất ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Dùng đồng thời với các chất ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý*: Mặc dầu các trường hợp thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, nhưng nguy cơ vẫn có khả năng xảy ra với simvastatin, pravastatin và các statin khác. Nên tránh phối hợp.

Doxorubicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Một mặt, có nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do các tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Mặt khác, đã có những thông báo về các trường hợp bệnh cơ tim.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, thì với mỗi thuốc phải dùng liều thấp; theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Khuyến nghị là tổng liều doxorubicin không vượt quá 450 mg/m^2 diện tích cơ thể.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin đã dùng, do ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Hai loại thuốc này phải dùng cách nhau khoảng 3 tháng đến một năm, tuỳ thuộc mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất; colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dactinomycin có nguy cơ làm tăng nồng độ acid uric trong huyết tương.
- *Xử lý*: Cần phải hiệu chỉnh liều lượng của thuốc thống phong để kìm hãm sự tăng nồng độ acid uric trong máu.

Carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; ganciclovir; methotrexat; vincristin hoặc thuốc tượng tự

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do những tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu cần phải phối zhợp thuốc, nên dùng liều thấp với mỗi chất. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, và do những tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt. Chỉ riêng đối với clozapin đã có thể gây mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, phải dùng liều thấp với mỗi thuốc. Với clozapin, không có gì cho phép dự báo xuất hiện mất bạch cầu hạt. Cho nên dù phối hợp hay không, đều phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ (như đối với bất cứ mọi thuốc kìm tế bào). Thông báo cho người bệnh khi chỉ sốt nhẹ, viêm họng hay loét miệng là phải ngừng dùng thuốc.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; fluoro-5-uracil; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư: Azathioprin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do các tác dụng hiệp đồng, có thể gây mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu có thể, tránh phối hợp. Nếu cần phải phối hợp, nên giảm liều mỗi chất và theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Chỉ những thầy thuốc chuyên khoa mới kê phối hợp những thuốc này, và thường phác đồ điều trị đã được quy định.

Cyclosporin

- *Phân tích*: Phối hợp giữa hai thuốc đều có tác dụng ức chế miễn dịch. Do ức chế miễn dịch quá mạnh, có nguy cơ xuất hiện u lympho giả.
- *Xử lý*: Phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch là điều phải suy nghĩ, tương quan giữa nguy cơ/ lợi ích phải cân nhắc tuỳ theo mục đích điều trị. Sự phối hợp này chỉ được thực hiện ở cơ sở chuyên khoa và có theo dõi người bệnh thật cẩn thận.

Dantrolen

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể, hoãn 1 trong 2 thuốc đó. Cần bảo đảm là người bệnh không thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chủ yếu không đặc hiệu: buồn nôn, vàng da... Việc kết hợp xuất hiện ban ngoài da, ngứa, hạch to biện minh cho căn nguyên do thuốc. Dựa vào kết quả các test sinh học, cần phân biệt nguy cơ xuất hiện viêm gan huỷ tế bào không hồi phục và viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Phối hợp với một chất kìm tế bào sẽ kéo theo kém hấp thu digitalis khoảng 50%, do thương tổn niêm mạc ruột có thể hồi phục.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận nồng độ digitalis trong huyết thanh trong suốt thời gian điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Chỉ được dùng Interleukin 2 tái tổ hợp ở cơ sở chuyên khoa do bệnh nặng. Các tương tác thuốc phải được cân nhắc vì tất cả các chức năng của cơ thể cần phải theo dõi thường xuyên. Bắt buộc phải theo dõi huyết đồ.

Mercaptopurin; pentostatin

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai chất ức chế tuỷ xương có thể gây các rối loạn về máu nghiêm trọng, tuỳ thuộc thời gian điều trị.
- *Xử lý*: Phối hợp này phải được theo dõi về mặt huyết học.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai chất ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến những rối loạn về máu nghiêm trọng, tuỳ thuộc thời gian điều trị. Cũng cần phải theo dõi chức năng thận.
- *Xử lý*: Phối hợp này phải được theo dõi về mặt huyết học và chức năng thận.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ riêng đối với phenicol đã có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp với mỗi thuốc. Không thể đoán trước xuất hiện mất bạch cầu hạt do các phenicol. Theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện như thường lệ với một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Thông báo cho người bệnh là khi chỉ sốt nhẹ, viêm họng hay loét miệng là phải ngừng điều trị với các phenicol.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các thuốc độc khác với tuỷ đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về máu.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và nếu cần, phải giảm liều.

ALOPURINOL HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc chống bệnh thống phong (gút), thuốc ức chế tổng hợp acid uric

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALOPURINOL viên nén 100mg; 300mg

- Apo-Allopurinol viên nén 100mg; 200mg; 300mg
- Domedol viên nén 300mg
- Milurit viên nén 100mg; 300mg
- Zyloric viên nén 100mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Alopurinol tham gia quá trình chuyển hoá (ức chế tổng hợp purin, và gây những bất thường trong chuyển hoá các pyrimidin) nên tránh dùng suốt trong thời kỳ cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai**: Alopurinol tham gia quá trình chuyển hoá (ức chế tổng hợp purin, và gây những bất thường trong chuyển hoá pyrimidin) nên tránh dùng trong thời kỳ mang thai.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Suy gan hoặc thận**: 3% số trường hợp dùng thuốc, có tai biến ngoài da như ngứa, ban đỏ và hiếm hơn là mày đay hay phản ứng ngoài da có tróc mảnh; các tai biến này thường gặp ở người bệnh suy gan.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Acid ascorbic

- *Phân tích*: Dùng đều đặn acid ascorbic liều cao, do làm acid hoá nước tiểu, có thể làm kết tủa urat ở thận.
- *Xử lý*: Với người bệnh thống phong (gút), cần tránh làm acid hoá nước tiểu, và khuyên nên tăng lượng nước tiểu bài tiết bằng đồ uống có tính kiềm, tạo điều kiện cho sự hoà tan các tinh thể urat. Người bệnh hay tự dùng vitamin C, nên phải cảnh báo người bệnh thống phong điều trị bằng alopurinol về nguy cơ này, nó chỉ xuất hiện với những liều vitamin C thường ngày vượt quá 2g (có sự thay đổi đáng kể pH của nước tiểu).

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Penicilin

- *Phân tích:* Nguy cơ cao có phản ứng ngoài da, đặc biệt với những penicilin nhóm A (ampicilin). Nguy cơ này đặc biệt quan trọng đối với người bệnh gút. Tuy vậy chưa xác định được nguyên nhân của hiện tượng này là do alopurinol, hay là do nồng độ acid uric cao trong máu.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc này. Nên tìm một kháng sinh loại khác có hoạt phổ tương tự đối với chủng khuẩn gây nhiễm.

Vidarabin

- *Phân tích:* Nguy cơ rối loạn thần kinh, kiểu run, hay rối loạn trong hình thành ý nghĩ. Nguy cơ độc với thần kinh và các tác dụng có hại khác, như: thiếu máu, buồn nôn, đau, ngứa.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp thuốc tuyệt đối cần thiết, phải theo dõi lâm sàng.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Asparaginase

- *Phân tích:* Asparaginase làm tăng nồng độ acid uric trong máu.
- *Xử lý*: Sự phối hợp thuốc chỉ được thực hiện tại bệnh viện. Kiểm tra liều lượng thuốc chống gút. Để tránh bệnh sỏi urat, người ta ưa dùng alopurinol hơn là các thuốc gây acid uric niệu, chúng có thể gây bệnh thận do urat.

Azathioprin hoặc mercaptopurin

- *Phân tích:* Alopurinol ức chế chuyển hoá oxy hoá của azathioprin, và mercaptopurin (do tác dụng ức chế xanthin oxydase, là enzym giáng hoá các purin thành acid uric) gây nguy cơ tích luỹ các chất kháng chuyển hoá, gồm những base puric.

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, người kê đơn phải giảm liều chất kháng chuyển hoá xuống 25 đến 30%.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời alopurinol với cyclophosphamid có thể làm tăng tác dụng ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, cần nhấn mạnh phải theo dõi huyết đồ một cách chặt chẽ.

Dactinomycin

- *Phân tích*: Nguy cơ làm tăng nồng độ acid uric trong huyết tương.
- *Xử lý*: Có thể phải hiệu chỉnh liều thuốc chống gút để khắc phục sự tăng acid uric trong máu.

Doxorubicin hoặc dẫn chất - melphalan

- *Phân tích*: Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào với một thuốc chống gút làm tăng nồng độ acid uric. Ngoài ra, tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng những tác dụng có hại của các thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp các thuốc này, nếu không, có thể thất bại trong liệu pháp chữa thống phong.

Pentostatin

- *Phân tích*: Pentostatin có thể làm tăng nồng độ acid uric. Có thể phải hiệu chỉnh liều alopurinol để khống chế tăng acid uric trong máu.
- *Xử lý:* Nên dùng alopurinol (chất ức chế tổng hợp acid uric) thay cho những chất gây urat niệu để tránh nguy cơ bệnh thận vì urat.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Alopurinol có thể ức chế bài tiết clorpropamid qua ống thận, do đó có thể gây nguy cơ hạ glucose máu nặng, vì làm tăng đáng kể nửa đời của clorpropamid.
- *Xử lý*: Cần đặc biệt cảnh giác với người suy thận dùng hai thuốc này. Theo dõi chặt chẽ glucose máu khi bắt đầu, trong thời gian và khi ngừng điều trị với alopurinol. Tương tác này mới chỉ được mô tả với clorpropamid, còn với các sulfamid hạ glucose máu khác thì chưa được nói tới. Tốt hơn hết là ghi đơn dùng một thuốc khác chống tiểu đường.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng alopurinol liều cao (ít nhất 600mg/ngày) cùng với theophylin sẽ kéo theo giảm độ thanh lọc theophylin ở thận và làm tăng nồng độ chất này trong huyết thanh.

- *Xử lý*: Phải theo dõi chặt chẽ nồng độ theophylin trong huyết thanh, và điều chỉnh liều lượng theo kết quả theo dõi. Các dấu hiệu ngộ độc theophylin gồm buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, nhức đầu, kích thích, mất ngủ, nhịp tim nhanh. Hiện tượng co giật nói chung được coi là dấu hiệu chắc chắn do nhiễm độc, và có thể là dấu hiệu đầu tiên (đặc biệt ở trẻ em). Cần nhớ là theophylin có ranh giới điều trị thấp.

Thuốc acid hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Dùng thường xuyên các thuốc acid hoá nước tiểu với liều cao có thể gây kết tủa các tinh thể urat ở thận.
- *Xử lý:* Với người bệnh thống phong (gút), cần tránh acid hoá nước tiểu. Người bệnh hay tự dùng vitamin C, nên phải cảnh báo người bệnh gút điều trị bằng alopurinol về nguy cơ kết tủa urat ở thận, nguy cơ này chỉ xuất hiện khi dùng vitamin C hàng ngày với liều trên 2g (làm tăng pH nước tiểu đáng kể). Nên dùng đồ uống tính kiềm để tăng lượng nước tiểu bài tiết và tạo điều kiện hoà tan các tinh thể urat.

Thuốc lợi tiểu thải kali; furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Các chất này làm tăng nồng độ acid uric trong máu và làm giảm tác dụng của liệu pháp chống bệnh thống phong (gút).
- *Xử lý:* Tốt nhất nên tránh sự kết hợp các thuốc này vì có thể làm cho liệu pháp chữa thống phong thất bại.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng nửa đời của thuốc chống đông máu, do ức chế chuyển hoá thuốc ở gan (tương tác dược động học về chuyển hoá ở gan).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi đều đặn hơn thời gian Quick và tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) ở người bệnh khi bắt đầu, trong quá trình và khi kết thúc điều trị bằng alopurinol. Sau khi đã hiệu chỉnh liều lượng, khuyên người bệnh dùng thuốc đều đặn, vào giờ nhất định. Không ngừng điều trị đột ngột hoặc thay đổi cách điều trị mà không có ý kiến của bác sĩ.

Thuốc uống kháng acid hoặc than hoạt tính

- *Phân tích:* Làm giảm hấp thu alopurinol theo đường tiêu hoá, nên làm giảm tác dụng của thuốc này.
- *Xử lý*: Cần để một khoảng thời gian từ một đến hai giờ giữa lúc uống thuốc kháng acid và alopurinol. Nên nhắc lại là thông thường thuốc kháng acid được dùng 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, khi mà ăn là nguyên nhân của sự tăng tiết dịch ở dạ dày. Tương tác này với alopurinol còn cần được khẳng định.

ALPROSTADIL

Prostaglandin E_1 có tác dụng chủ yếu trên cơ trơn ống động mạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALPROSTADIN ống tiêm 10 mg; 20 mg; 0,5 mg/ 1 mL

- Caverject ống tiêm 10 mg; 20 mg
- Edex A ống tiêm 0,5 mg/ 1 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

Các trạng thái khác: Không tiêm thuốc này trực tiếp vào tĩnh mạch.

Cần theo dõi: mức độ 1

Trẻ em: Dùng thận trọng cho trẻ sơ sinh có nguy cơ chảy máu. Tránh dùng cho trẻ sơ sinh suy hô hấp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc chống tăng huyết áp: Tác dụng giảm huyết áp tăng. Cần theo dõi huyết áp.

AMANTADIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Chống Parkinson và kháng virus

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMANTADIN nang 50 mg; 100 mg

- Mantadix nang 100 mg
- Contenton nang 50 mg; 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, khi chưa có đủ dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ sinh quái thai đáng kể.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trầm cảm**: Amantadin có thể gây rối loạn thần kinh tâm thần: lú lẫn kèm theo ảo giác về thị giác và thính giác, chủ yếu vào chiều tối.
- **Động kinh**: Amantadin hạ thấp ngưỡng co giật, và có thể gây cơn động kinh.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy tim**: Nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- **Suy thận**: Nguy cơ tích luỹ, do amantadin ít bị chuyển hoá, nên có mặt gần như toàn bộ trong nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc ức chế MAO không đặc hiệu; procarbazin

- *Phân tích*: Tương tác có thể gây tăng huyết áp không thường xuyên sau khi dùng thêm thuốc ức chế MAO, do một cơ chế chưa được biết.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn phối hợp thuốc, cần thận trọng xác định liều lượng và cần thông báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc tất cả những điều bất thường cho phép khẳng định một số nhận xét.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Rượu

- Phân tích: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Một số tác dụng tâm thần vận động có thể thấy, đặc biệt trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác kiểu dược lực.
- Xử lý: Tốt hơn là không nên phối hợp, vì người kê đơn không thể đảm bảo người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không dùng các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Cafein; theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Thận trọng trong phối hợp amantadin với thuốc kích thích tâm thần, nhằm tránh những tác dụng hưng thần như dễ bị kích thích, mất ngủ, và cả đến loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Việc phối hợp thuốc này đòi hỏi phải thận trọng và cảnh giác. Những tác dụng không mong muốn xuất hiện cần được chuyển về Trung tâm cảnh giác thuốc.

Kháng histamin kháng H_1 có tác dụng an thần; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Amantadin tạo điều kiện xuất hiện các tác dụng lú lẫn và ảo giác của các thuốc kháng cholinergic. Chú ý chất ketotifen (Zaditen*) và oxadomid (Tinset*) hình như không có tác dụng cholinergic.
- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ tương tác gây các tác dụng không mong muốn, điều chỉnh lại liều các chất kháng cholinergic trong khi dùng phối hợp với amantadin. Báo cho người bệnh biết những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Levodopa

- *Phân tích:* Có thể sử dụng phối hợp thuốc này trong điều trị bệnh Parkinson, nhưng lại cần tránh dùng cho người bệnh tâm thần hay có tiền sử bệnh tâm thần.
- *Xử lý*: Tránh dùng phối hợp thuốc này cho người bệnh có tiền sử bệnh tâm thần và phải hỏi người bệnh hay những người xung quanh.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Amantadin tạo điều kiện xuất hiện các trạng thái lú lẫn và ảo giác của các thuốc có tác dụng kháng cholinergic (ở đây là tác dụng kháng cholinergic của các thuốc an thần dẫn chất của phenothiazin).
- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ tương tác gây tác dụng không mong muốn, điều chỉnh liều các thuốc kháng cholinergic khi điều trị đồng thời với amantadin. Thông báo cho người bệnh biết những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Quinin hoặc dẫn chất (quinidin)

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của amantadin có thể tăng ở nam, nhưng không tăng ở nữ. Nguy cơ nhiễm độc amantadin (như thất điều, lú lẫn) có thể tăng. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: Các dẫn chất quinin có thể ức chế độ thanh lọc của amantadin ở thận nam giới.
- *Xử lý*: Cần giám sát các tác dụng có hại về thần kinh khi dùng phối hợp.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta; thuốc cường giao cảm beta

- Phân tích: Tăng cường các tác dụng hưng thần, kéo theo tính dễ bị kích thích, mất ngủ và hiếm thấy hơn là co giật và loạn nhịp tim.
- Xử lý: Khi dùng các thuốc cường giao cảm, phải theo dõi lâm sàng.

Thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Các thiazid lợi tiểu thải kali và triamteren lợi tiểu giữ kali có tác dụng làm giảm độ thanh lọc của amantadin ở thận, do một cơ chế còn chưa biết, nên có thể làm tăng độc tính của amantadin.

- *Xử lý:* Khi phối hợp thuốc, phải điều chỉnh liều amantadin cho thích hợp. Tương tác này còn cần được xác minh.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích:* Sự ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn tới kéo dài tác dụng của levodopa, giải thích việc kê đơn đồng thời thuốc ức chế MAO typ B với levodopa. Như vậy, các tương tác giống như các tương tác của levodopa, nên đề nghị xem ở mục họ thuốc levodopa. Sự phối hợp thuốc này có thể được sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson, nhưng người bệnh tâm thần, hoặc có tiền sử bệnh tâm thần thì không nên dùng.
- *Xử lý*: Vì cần tránh phối hợp thuốc này đối với người bệnh có tiền sử bệnh tâm thần, nên cần phải hỏi người bệnh hoặc hỏi những người xung quanh.

Trimethoprim; trimethoprim – sulfamethoxazol

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc đó có thể làm lú lẫn cấp tính. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế Amantadin và trimethoprim có thể ức chế độ thanh lọc của cả hai thuốc, làm tăng nồng độ huyết thanh của cả hai thuốc.
- *Xử lý*: Cần giám sát các tác dụng có hại về thần kinh khi dùng phối hợp.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tuy chưa có trường hợp nào được thông báo, nhà sản xuất khuyên nên thận trọng trong việc phối hợp amantadin với chất kích thích tâm thần, nhằm tránh những tác dụng hưng thần như tính dễ kích thích, mất ngủ, và có thể cả loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải thận trọng và cảnh giác, và nếu cần, các tác dụng phải được báo về Trung tâm cảnh giác thuốc.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn, nên các tác dụng kháng cholinergic tăng, làm tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng, táo bón.
- *Xử lý*: Cần ghi nhận những nhược điểm của loại thuốc này. Nếu cần phối hợp thuốc, phải thông báo cho người bệnh biết các nhược điểm đó. Tránh dùng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt và người tăng nhãn áp.

AMINEPTIN

Thuốc chống trầm cảm ba vòng, không phải dẫn chất của imipramin, không phải thuốc ức chế MAO, chủ yếu có tác dụng dopaminergic (tác dụng giống dopamin).

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMINEPTIN viên nén 100mg

- Survector viên nén 100mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống - Rượu**: Tránh uống rượu khi điều trị.
- **Suy gan**: Nguy cơ viêm gan do cơ chế miễn dịch dị ứng.
- **Các trạng thái khác**: Chứng múa giật Huntington.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Bài tiết với lượng thấp vào sữa.
- **Động kinh:** Nguy cơ hạ thấp ngưỡng gây động kinh.
- **Thời kỳ mang thai:** Vì chưa có những dữ liệu chính xác.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Nguy cơ cơn tăng huyết áp có thể gây tử vong, bệnh về não, co giật, sốt cao, tử vong.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc, ngay cả khi một số chuyên gia muốn dùng cho một số người bệnh kháng lại các liệu pháp khác tại cơ sở chuyên khoa.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Procarbazin

- *Phân tích*: Nguy cơ rối loạn huyết áp nghiêm trọng do tác dụng ức chế MAO của procarbazin.

- *Xử lý:* Chỉ bắt đầu dùng amineptin sau khi đã ngừng dùng procarbazin ít nhất 15 ngày. Nếu ngược lại, chỉ bắt đầu dùng procarbazin sau khi đã ngừng dùng amineptin hai ngày.

Tương tác cần thận trọng khi dùng: mức độ 2

Carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; estrogen hoặc thuốc tránh thai estro-progestogen; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; methotrexat; natri valproat hoặc dẫn chất; progabid; rifampicin; thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Khi cần điều trị bằng hai thuốc độc với gan, thì hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn dùng một trong hai thuốc đó nếu có thể. Phải đảm bảo là người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Những triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu bị ban đỏ ngoài da, ngứa và hạch to thì có nhiều khả năng là do thuốc. Tuỳ theo kết quả test sinh học, cần phân biệt nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với nguy cơ viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự; fluoxetin; interferon alpha tái tổ hợp; kháng histamin kháng H_1 có tác dụng an thần; medifoxamin; reserpin; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các chất tương tự; thuốc chủ vận của morphin.

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Ngoài ra, nếu đã bị phụ thuộc thuốc thì phối hợp hai thuốc có thể làm tăng thêm nguy cơ phụ thuộc thuốc.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng hai thuốc cho thích hợp, nếu cần phối hợp hai thuốc, phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và dùng các chế phẩm có rượu.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư tuyến thận (adenocarcinoma). Interleukin cũng có tính độc với gan, nên đây là sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý*: Chỉ được thực hiện kết hợp này ở cơ sở điều trị chuyên khoa. Dùng interleukin 2 đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên. Như vậy, trong trường hợp này, mọi thứ phải quyết định theo trạng thái chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thứ thuốc độc với gan, phải, hoặc theo dõi chặt chẽ chức năng

gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc hoãn dùng một trong hai thuốc nếu có thể.

Oxaflozan

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ (tương tác dược lực).
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ trên để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe, người đứng máy. Khuyên không uống rượu và dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý:* Amineptin dùng một mình, có thể gây phản ứng miễn dịch dị ứng ở gan, hồi phục được sau khi ngừng điều trị. Với các thuốc chống nấm dẫn chất của imidazol, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), đặc biệt với ketoconazol, hoặc nếu có thể, hoãn dùng một trong hai thuốc. Phải đảm bảo là người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính trên không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Sự xuất hiện ban đỏ ngoài da, ngứa và hạch to nói lên có nhiều khả năng do thuốc.Căn cứ các test thử sinh học, phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Viloxazin

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ (tương tác dược lực).
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng hai chất cho thích hợp, nếu cần sự kết hợp này. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu và dùng các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng: có thể làm tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Tính đến tương tác dược lực này để định ra mục đích điều trị chính. Khuyên gặp lại thầy thuốc nếu thấy điều trị kém kết quả.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương gây an thần buồn ngủ mạnh, có hại đặc biệt với người lái xe hay đứng máy.
- *Xử lý*: Phải tính đến tăng cường tác dụng an thần buồn ngủ khi kê đơn thuốc và phải có lời khuyên thích hợp.

AMINOGLYCOSID (NHÓM KHÁNG SINH)

(Đường toàn thân hoặc tại chỗ)

KHÁNG SINH CHỦ YẾU KÌM KHUẨN

Chú ý: Sự hấp thu aminoglycosid (aminosid) dùng tại chỗ có thể trong một số hoàn cảnh (liều cao, tổn thương thực thể) gây nên những nguy cơ tương tác tương tự như khi dùng aminoglycosid đường tiêm.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMIKACIN lọ tiêm 500 mg/2mL; 250 mg/2mL; 500 mg/4mL; 1000 mg/2mL

- Acemycin lọ bột pha tiêm 500 mg/2mL
- Amikacin lọ bột pha tiêm 250 mg/2mL
- Amikacin dung dịch tiêm 250mg/mL
- Amikaye lọ bột pha tiêm 250 mg/2mL
- Amiklin lọ bột pha tiêm 50mg/1mL; 250mg/2mL và 500 mg/4mL
- Biodacyna lọ bột pha tiêm 250mg/2mL; 500mg/2mL; 1g/4mL
- Kupramickin ống tiêm 500mg/2mL
- Likacin dung dịch tiêm truyền 250mg/2mL; 500mg/2mL
- Mikin lọ bột pha tiêm 500 mg/2mL
- Minakin lọ bột pha tiêm 500 mg/2mL
- Opekacin lọ bột pha tiêm 100mg/2mL; 500mg/2mL
- Selemycin 250mg/mL

FRAMYCETIN thuốc nhỏ mắt 31500 IU; dung dịch nhỏ mũi 1,25%

- Frakidex thuốc nhỏ mắt 31500 IU
- Soframycin dung dịch nhỏ mũi 1,25% framycetin phối hợp với Naphazolin

GENTAMICIN ống tiêm 80 mg/2mL; 40 mg/2mL; thuốc mỡ tra mắt 3%; dung dịch nhỏ mắt 3 mg/10 mL

- Betnovate-GM-kem bôi 0,1% gentamicin sulfat + betamethason và miconazol
- Genoptic liquifilm dung dịch nhỏ mắt 0,03%
- Gentacyne 40 ống tiêm 40 mg/2mL
- Gentacyne 80 ống tiêm 80 mg/2mL
- Gentagram ống tiêm 40 mg/2mL

- Gentamycin sulfat ống tiêm 40 mg/2mL; 80 mg/2mL
- Gentamycin thuốc mỡ tra mắt 3%
- Gentamycin thuốc nhỏ mắt dung dịch 0,3%
- Gentamycin B.J. ống tiêm 40 mg/1mL; 80 mg/2mL
- Gentamycin 80 uphace
- Gentamycin FI Pharma ống tiêm 80mg/2mL, thuốc nhỏ mắt 3%/5mL
- Progara ống tiêm 80 mg/2mL
- Infectoflam: thuốc nhỏ mắt 15mg gentamicin + fluorometholon/ lọ 5mL
  mỡ tra mắt 15mg gentamicin + fluorometholon/ tuýp 4g
- Servigenta 80 ống tiêm 80 mg/2mL

NEOMYCIN mỡ tra mắt 340.000 IU/100 g

- Cébémycine mỡ tra mắt 5 g (Neomycin 3.400 IU/1g)
- Cébémycine dung dịch nhỏ mắt lọ 10 mL (Neomycin 340.000 IU/100 mL)
- Dicortineff dịch nhỏ mắt, nhỏ tai 25mg neomycin sulfat
- Flucort - N kem bôi da 15g (5mg neomycin sulfat/1g)
- Izac viên ngậm 2,5mg (phối hợp)
- Lobacin viên ngậm 2,5mg (phối hợp)
- Lorinden-N kem bôi da 15g (5mg neomycin sulfat/1g)
- Neodexa thuốc nhỏ mắt, nhỏ mũi (neomycin 17.000 IU/5mL)
- Nemydexan thuốc nhỏ mắt, nhỏ mũi, nhỏ tai (neomycin 17.000 IU/5mL)
- Neo-Zergynan viên đặt âm đạo 65000 IU/viên (phối hợp)
- Neomycin Diamant dung dịch nhỏ mắt 3500 IU/mL
- Neomycinum mỡ tra mắt 0,5% (tuýp 3g)
- Neo-Tergynan viên đặt âm đạo (neomycin sulfat 65000 IU/viên)
- Polydexa thuốc nhỏ tai 1% neomycin sulfat lọ 5mL; 10mL
- Polydexa nasal (thuốc nhỏ mũi)
- Polygynax viên đặt âm đạo (neomycin sulfat 35000 IU/viên)

NETILMICIN dung dịch tiêm 100 mg/ 2mL

- Netromycin dung dịch tiêm 100 mg/ 2mL
- Nelticin ống tiêm 100mg/2mL
- Uninetil ống tiêm 100mg/2mL

SPECTINOMYCIN lọ 2 g

- Kirin lọ bột pha dung dịch tiêm 2g
- Togocide lọ bột pha dung dịch tiêm 2g
- Trobicin lọ bột pha dung dịch tiêm 2g
- Spectinomycin lọ 2g

STREPTOMYCIN lọ 1g

- Streptomycin Panpharma lọ bột pha tiêm 1g
- Streptomycin Sedapharm lọ 1g
- Streptomycin sulfat lọ bột pha tiêm 1g

TOBRAMYCIN dung dịch nhỏ mắt 1 mg/1 mL; mỡ tra mắt 1 mg/g

- Brulamycin dung dịch tiêm 80mg/2mL; dung dịch nhỏ mắt 15mg/5mL
- Dex-Tobrin dịch treo nhỏ mắt 3mg/mL kèm dexamethason
- Gentobra dịch treo tiêm 80mg/2mL
- Mytob dung dịch tiêm 80mg/2mL
- Tobrabact dung dịch nhỏ mắt 0,3%
- Tobramycin dung dịch tiêm 40mg/1mL
- Tobramicina IBI dung dịch tiêm 150mg/2mL
- Tobradex dịch treo và mỡ tra mắt 3mg/1mL; 3mg/g
- Tobrex dịch treo và mỡ tra mắt 1mg/1mL
- Toracin dung dịch nhỏ mắt 3mg/1mL
- Tobrin dịch treo nhỏ mắt 3mg/mL
- Union-topracin Inj dung dịch tiêm 80mg/2mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Nhược cơ:** Aminosid làm giảm dẫn truyền thần kinh - cơ, thông qua ức chế giải phóng acetylcholin và như vậy làm tăng các triệu chứng nhược cơ.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Aminosid được coi là nguyên nhân gây điếc bẩm sinh hay gây tổn thương thần kinh thị giác do độc tính của thuốc nhóm này.
- **Suy thận:** Aminosid thải qua thận dưới dạng còn hoạt tính. Khi suy thận, có thể có nồng độ thuốc quá cao trong huyết thanh, và do độc tính với thận

và với tai, nên có thể làm bệnh thận nặng lên và làm điếc vĩnh viễn. Cần hiệu chỉnh liều lượng thích hợp.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Aminosid có thể qua sữa mẹ.
- **Người cao tuổi**: Tuổi tác là yếu tố dễ gây độc với tai (tổn thương tiền đình và ốc tai) và độc với thận. Với người cao tuổi, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận và thính giác, ngay trong trường hợp đã hiệu chỉnh liều lượng cẩn thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Các cephalosporin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Phối hợp với cefalotin làm tăng nguy cơ độc với thận. Nguy cơ này hãy còn bàn cãi và có thể chỉ hạn chế ở chất này.
- *Xử lý*: Cần theo dõi chức năng thận, nếu phải điều trị theo đường tiêm dài ngày.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bacitracin; capreomycin; kháng sinh polypeptid (colistin, tyrothricin...)

- *Phân tích*: Tăng độc tính với tai và với thận do phối hợp hai thuốc độc với thận. Có hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Sự phối hợp này có thể có ích trong một số trường hợp.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này thường áp dụng tại bệnh viện. Mặc dầu cách dùng thuốc một liều duy nhất cho aminosid mỗi ngày sẽ hạn chế độc tính với tai và với thận, song khi cần phối hợp thuốc, phải hiệu chỉnh liều lượng thuốc theo độ thanh lọc creatinin (áp dụng công thức Cockroft và Gault). Cần đặc biệt theo dõi khi dùng thuốc ở người cao tuổi.

Carmustin hoặc dẫn chất; foscarnet; lincosamid; methotrexat; penicilamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với thận do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Hiệp đồng tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này thường thấy, nhất là tại bệnh viện. Mặc dầu cách dùng aminosid một liều duy nhất mỗi ngày sẽ hạn chế độc tính với thận và tai, song khi cần phối hợp thuốc, phải hiệu chỉnh liều lượng thuốc theo độ thanh lọc creatinin (áp dụng công thức Cockroft và Gault). Cần đặc biệt theo dõi sử dụng ở người cao tuổi.

Digoxin

- *Phân tích*: Tốc độ hấp thu digoxin bị giảm đi, làm giảm tác dụng dược lý của thuốc. Tuy nhiên, lại có một tỷ lệ thấp số người bệnh (dưới 10%) có hiện tượng giảm chuyển hoá digoxin khi dùng kết hợp với neomycin. Cơ chế giảm hấp thu digoxin khi dùng cùng với aminosid còn chưa rõ. Còn vấn đề giảm sự chuyển hoá của digoxin có thể do neomycin đã diệt các tạp khuẩn ruột, có vai trò trong sự tạo thành các sản phẩm của digoxin khử hoá, là một bước trong sự chuyển hoá của chất này.
- *Xử lý*: Phần lớn các người bệnh chưa xác định được liều digoxin mà dùng một liều đơn nhất neomycin không cần sự chăm sóc gì đặc biệt. Nhưng đối với người bệnh chưa xác định được liều digoxin trong điều trị duy trì hay người bệnh dùng neomycin nhiều lần liên tiếp hay dùng lâu dài, thì phải theo dõi sự thay đổi nồng độ digoxin trong máu để tìm ra một liều lượng thuốc thích hợp.

Độc tố *Clostridium botulinum*

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng "giống cura" của các aminosid và ngược lại. Độc tố *Clostridium botulinum* phong bế acetylcholin ở chỗ nối thần kinh - cơ, và gây liệt cơ.
- *Xử lý:* Kê đơn độc tố *Clostridium botulinum* dành riêng cho những chuyên gia, trong một số chỉ định chính xác hiếm gặp. Nếu điều trị bằng kháng sinh aminosid, phải tính tới nguy cơ này khi chọn liều độc tố *Clostridium botulinum*.

Phenicol

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của các phenicol có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của nhóm thuốc phối hợp. Tác dụng diệt khuẩn biểu hiện trên các vi khuẩn trong giai đoạn phát triển theo hàm mũ. Tính đối kháng này có thể có hại trong điều trị viêm màng não mà ta cần can thiệp sớm và mạnh.
- *Xử lý:* Phải tính tới nguy cơ này theo bối cảnh sinh bệnh học cụ thể. Việc phối hợp thuốc có thể được thực hiện tuỳ thuộc loại thuốc, và vi khuẩn gây bệnh (cần chú ý đến nồng độ ức chế tối thiểu; MIC).

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Thuốc chống viêm không steroid làm giảm tốc độ thanh lọc của cầu thận, gây tích luỹ aminosid, do đó làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, đặc biệt ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.
- *Xử lý*: Rút bớt liều aminosid, rồi mới dùng thuốc chống viêm không steroid. Sau đó, hiệu chỉnh lại liều dùng dựa vào chức năng thận và nồng độ aminosid trong huyết thanh.

Thuốc gây thư doãi cơ không khử cực

- *Phân tích*: Do tác dụng hiệp đồng về dược lý, tác dụng của các thuốc gây thư doãi cơ sẽ được tăng cường, gây suy hô hấp.

- *Xử lý*: Chỉ dùng kết hợp thuốc này khi thật cần, và phải tìm liều thích hợp thuốc gây thư doãi cơ thông qua đáp ứng thần kinh - cơ. Chuẩn bị hỗ trợ hô hấp nếu cần.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Độc tính với tai của các aminosid và các thuốc lợi tiểu quai có thể tăng lên nếu dùng phối hợp hai thuốc. Có thể mất thính lực ở mức độ khác nhau, đôi khi không hồi phục được. Cơ chế chưa rõ, có thể do tác dụng hiệp đồng về độc tính với tai. Nguy cơ tăng khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch, khi suy thận.
- *Xử lý* nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi đều đặn thính lực. Đối với người suy thận, cần giảm liều một trong hai thuốc hoặc cả hai thuốc.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ được dùng tại cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ hiệp đồng tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý*: Điều trị bằng interleukin chỉ được thực hiện ở những cơ sở chuyên khoa, do thuốc được chỉ định cho những trường hợp nặng. Khi đó, các tương tác nặng nhẹ tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không hoãn dùng được một trong hai thuốc, cần theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Muối vàng

- *Phân tích*: Tăng creatinin niệu. Hiệp đồng tác dụng độc với thận.
- *Xử lý*: Loại phối hợp thuốc này hay gặp, nhất là tại bệnh viện. Mặc dầu cách dùng aminosid một liều duy nhất mỗi ngày sẽ hạn chế độc tính với tai và với thận, nhưng nếu cần phối hợp thuốc này, phải hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Cần theo dõi thường xuyên chức năng thận. Cần đặc biệt theo dõi khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Penicilin các loại (ampicilin, mezlocilin, nafcilin, oxacilin, penicilin G, piperacilin, ticarcilin)

- *Phân tích:* Tính hiệp đồng của các kháng sinh này đã được xác định. Tuy vậy, một số aminoglycosid bị mất tác dụng do một số penicilin. Mất tác dụng nhiều nhất khi phối hợp in vitro. Khi tiêm vào cơ thể, thuốc bị pha loãng nên làm giảm bớt tính tương kỵ lý – hoá. Tobramycin và gentamicin mất tác dụng do các loại penicilin nhiều hơn so với netilmicin hoặc amikacin. Gentamicin có thể bị mất tác dụng nhiều hơn với ticarcilin so với mezlocilin hoặc piperacilin. Cơ chế: Chưa rõ.

- *Xử lý*: Không trộn lẫn aminoglycosid với các loại penicilin tiêm vào trong cùng một dung dịch. Giám sát nồng độ aminoglycosid và chức năng thận. Điều chỉnh liều khi cần.

Thuốc gây mê khác (ngoài thuốc gây mê barbituric và thuốc gây mê bay hơi)

- *Phân tích*: Tương tác tuỳ thuộc tính chất phong bế chỗ nối thần kinh - cơ (phong bế dẫn truyền thần kinh cơ) của aminosid.
- *Xử lý*: Nếu người bệnh phải qua phẫu thuật, khuyên họ thông báo cho thầy thuốc gây mê tất cả các thuốc đã và đang dùng.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Nguy cơ phong bế thần kinh - cơ tăng lên, có thể gây nhược cơ và ức chế hô hấp, thậm chí gây liệt, đặc biệt với chất enfluran và isofluran.
- *Xử lý*: Người gây mê phải tránh nguy cơ này, phải chuẩn bị các thuốc kháng cholinesterase và các muối calci tiêm để giải toả sự phong bế thần kinh - cơ. Nguy cơ này giảm thiểu khi có hỗ trợ hô hấp. Phải chú ý khi người bệnh tỉnh lại.

Thuốc loại cura

- *Phân tích*: Nguy cơ phong bế thần kinh - cơ tăng, có thể kéo theo nhược cơ, suy hô hấp, thậm chí liệt. Chú ý, nguy cơ phong bế này có thể gặp với các thuốc gây mê halogen hoá bay hơi và một số thuốc giảm đau họ thuốc phiện, nhưng ở mức độ nhẹ hơn.
- *Xử lý*: Thầy thuốc gây mê phải tránh nguy cơ này, phải chuẩn bị các thuốc kháng cholinesterase và các muối calci tiêm để giải toả sự phong bế thần kinh - cơ. Nếu người bệnh được hỗ trợ hô hấp thì nguy cơ này mất đi.

Salicylat

- *Phân tích*: Salicylat, khi dùng lâu dài và với liều cao, có thể độc với tai, do đó, độc tính này sẽ tăng khi người bệnh được điều trị bằng một aminosid với liều cao.
- *Xử lý:* Phải chắc chắn là người bệnh không dùng thường xuyên các salicylat (được điều trị hay tự điều trị). Tuỳ theo sự cần thiết, điều trị phối hợp phải thường kỳ kiểm tra thính lực.

Vancomycin

- *Phân tích:* Mỗi thuốc đều độc với thận. Nguy cơ độc cho thận có thể tăng khi phối hợp 2 thuốc. Tương tác xảy ra muộn.
- *Cơ chế* còn chưa rõ.
- *Xử lý*: Giám sát chức năng thận và nồng độ huyết thanh của thuốc. Điều chỉnh liều aminoglycosid hoặc vancomycin nếu cần.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ zalcitabin trong huyết tương, kèm theo tăng nguy cơ nhiễm độc.
- *Xử lý:* Theo dõi các tác dụng không mong muốn của zalcitabin, và nếu cần, giảm thấp liều dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphotericin B; ciclosporin; cisplatin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Hiệp đồng những tác dụng có hại.
- *Xử lý:* Phối hợp này hay gặp, nhất là tại bệnh viện. Mặc dầu cách dùng aminosid một liều duy nhất mỗi ngày hạn chế được độc tính với tai và thận, nhưng nếu cần phối hợp thuốc thì phải điều chỉnh liều thuốc cho thích hợp theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Cần theo dõi đều đặn chức năng thận. Cần theo dõi đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với thận do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Hiệp đồng những tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý*: Những phối hợp này hay gặp, nhất là tại bệnh viện. Mặc dầu cách dùng aminosid một liều duy nhất mỗi ngày có thể hạn chế được độc tính với tai và thận, nhưng nếu cần phối hợp thuốc phải điều chỉnh liều thuốc cho thích hợp theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Cần theo dõi đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

AMINOGLYCOSID ĐƯỜNG UỐNG

Kháng sinh đường tiêu hoá, kìm khuẩn, không bị hấp thu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NEOMYCIN viên nén

- Izac viên ngậm 2,5mg
- Lobacin viên ngậm 2,5mg
- Neomycine Diamant viên nén

STREPTOMYCIN

- Strep-Berin nang 125mg (75mg streptomycin sulfat + 50mg berberin)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận:** Mặc dầu bình thường aminosid được hấp thu qua ruột rất ít, nhưng vẫn nên thận trọng khi niêm mạc đường tiêu hoá ở người suy thận bị tổn thương.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Acid chenodesoxycholic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Acid ursochenodesoxycholic góp phần làm tăng tỷ lệ acid mật / cholesterol. Nhờ tác dụng làm cân bằng các thành phần tạo nên mật, cho nên acid ursochenodesoxycholic có thể góp phần làm giảm khối lượng các sỏi mật cholesterolic. Khi tạo phức với acid ursodesoxycholic (như cholestyramin, các kháng acid), hoặc khi làm tăng độ bão hoà của mật (như neomycin đường uống, estrogen, progesteron, fibrat), thì hoạt tính của acid ursodesoxycholic bị giảm.
- *Xử lý*: Việc điều trị với acid ursodesoxycholic là dài hạn (từ 6 tháng đến 1 năm). Cần tránh thất bại trong điều trị, vì vậy không dùng kết hợp với các thuốc khác làm giảm hiệu quả của nó, trừ trường hợp việc dùng kết hợp này chỉ thực hiện trong một thời gian rất ngắn.

Các phenicol

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của các phenicol đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của các aminosid uống, có tác dụng trên các vi khuẩn đang ở giai đoạn phát triển theo hàm mũ. Sự đối kháng gây hại trong việc điều trị viêm màng não, cần phải có một tác dụng nhanh và mạnh.
- *Xử lý:* Chú ý tới nguy cơ này trong tình trạng sinh lý bệnh học cụ thể. Sự kết hợp có thể thực hiện với một vài thuốc cụ thể, đối với một số chủng khuẩn cụ thể (chú ý đến nồng độ ức chế tối thiểu; MIC).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Methotrexat

- *Phân tích*: Có thể có hiện tượng giảm hấp thu methotrexat, giảm các tạp khuẩn ruột có tác dụng chuyển hoá methotrexat và giảm đáp ứng với methotrexat.
- *Xử lý*: Chỉ dùng kết hợp methotrexat với aminosid đường uống ở cơ sở chuyên khoa và phải rất thận trọng.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Đặc biệt khi kết hợp với neomycin. Kháng sinh này làm chậm sự hấp thu của digoxin, ngay khi digoxin được uống trước 6 giờ. Có thể là neomycin đã tiêu diệt các tạp khuẩn ruột, làm kéo dài tác dụng của các thuốc digitalis thông qua ức chế sự thoái biến digoxin.
- *Xử lý*: Khi kết hợp thuốc, phải theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh. Một số dấu hiệu nhiễm độc các thuốc digitalis là buồn nôn, nôn và rối loạn thị giác (nhìn màu).

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Có sự tăng hiệu quả kháng vitamin K, có thể do tác dụng của aminosid (còn nằm trong khoang ruột) trên tạp khuẩn ruột sản sinh vitamin K, hay do làm giảm sự hấp thu vitamin K.
- *Xử lý*: Nếu kết hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi liệu pháp kháng vitamin K thông qua tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) hay thời gian prothrombin. Hiệu chỉnh liều lúc bắt đầu và lúc kết thúc điều trị với aminosid, nếu thấy cần.

AMIODARON

Thuốc chống đau thắt ngực không phải nitrat, chống loạn nhịp loại III của Vaughan - Williams (kéo dài thế tác dụng của cơ tim)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMIODARON viên nén 200 mg; ống tiêm 150 mg/3 mL

- Amiodaron viên nén 200 mg
- Cordaron viên nén 200 mg
- Cordaron ống tiêm 150 mg/3 mL
- Sedacoron viên nén 200 mg
- Sedacoron ống tiêm 150 mg/3 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ /lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Iod chứa trong phần tử amiodaron tích luỹ trong mô mỡ ở cơ tim và các cơ khác khi dùng thuốc dài hạn. Các trường hợp rối loạn tuyến giáp đã gặp có thể là tăng năng hay giảm năng tuyến giáp. Như vậy sẽ có nguy cơ cho tuyến giáp của thai nhi, do đó chống chỉ định dùng amiodaron khi mang thai.
- **Tăng năng tuyến giáp**: Trước khi bắt đầu điều trị bằng amiodaron, phải tìm hiểu kỹ xem người bệnh có bị tăng năng giáp không?

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy tim**: Do amiodaron gây giảm nhịp tim.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy hô hấp; hen**: Tác dụng làm chậm nhịp tim sẽ mạnh hơn khi suy hô hấp nặng.
- **Người cao tuổi**: Tác dụng làm chậm nhịp tim sẽ mạnh hơn đối với người bệnh cao tuổi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích*: Trong các benzamid, chỉ sultoprid (Garnetil) là gây nguy cơ khi kết hợp với amiodaron. Tất cả các chất gây co cơ âm tính (làm chậm nhịp tim) đều có thể làm tăng nguy cơ gây loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh do được bổ sung thêm tính chất điện sinh lý của sultoprid.
- *Xử lý:* Chống chỉ định việc kết hợp thuốc này.

Bepridil; bretylium; disopyramide; lidocain hoặc thuốc tương tự; quinidin hoặc dẫn chất; vincamin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng tác dụng. Hiện tượng hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện cho sự xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Kết hợp này có khả năng gây tử vong và phải chống chỉ định.

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng (chỉ gặp với erythromycin tiêm tĩnh mạch). Hiện tượng hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt là dạng tiêm tĩnh mạch là có thể gây loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ - thất).
- *Xử lý:* Kết hợp có thể gây tử vong, phải chống chỉ định. Ngay với erythromycin tiêm tĩnh mạch dùng riêng, cũng có thể gây rối loạn nhịp tim, vì vậy không được tiêm nhanh, mà phải tiêm truyền tĩnh mạch, tiêm liên tục hay ngắt quãng, lượng thuốc cho một lần dùng phải truyền trong ít nhất là 60 phút.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, nên làm giảm sự chuyển hoá các thuốc bị chuyển hoá nhờ cytochrom P_{450}, do

đó nồng độ các thuốc này trong huyết tương tăng lên, kéo theo tăng độc tính. Nguy cơ gây loạn nhịp tim. Tương tác dược động học ở giai đoạn chuyển hoá.

- *Xử lý:* Không phối hợp thuốc và suy nghĩ về những thuốc thay thế.

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp thuốc. Chọn một thuốc chống loạn nhịp khác.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác chỉ được nói tới với một kháng histamin kháng H_1 là astemizol (Hismanal). Tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Phối hợp nguy hiểm. Chọn một kháng histamin không an thần khác, không gây xoắn đỉnh (cetirezin, loratadin).

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Corticoid - khoáng; halofantrin; pentamidin

- *Phân tích*: Có nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc. Sự giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Kết hợp thuốc nên tránh. Dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn nồng độ kali trong máu.

Sotalol

- *Phân tích*: Amiodaron có thể tăng cường thêm tác dụng làm chậm nhịp tim của thuốc chẹn beta. Có thể xuất hiện rối loạn nhịp xoang và bloc nhĩ-thất, nhất là ở những người bệnh có tiền sử rối loạn nhịp xoang.
- *Xử lý*: Nếu cần phải kết hợp thuốc, cần phải giảm liều và theo dõi điện tâm đồ. Cần chú ý là amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên tác dụng của tương tác thuốc còn có thể biểu hiện nhiều tuần lễ sau khi ngừng điều trị.

Diltiazem; thuốc chẹn beta; verapamil

- *Phân tích*: Amiodaron tăng cường thêm tác dụng làm chậm nhịp tim của thuốc chẹn beta (ngay khi dùng dưới dạng thuốc nhỏ mắt), diltiazem, verapamil. Có thể xuất hiện những rối loạn nhịp xoang hay nhịp blốc nhĩ - thất, nhất là ở người bệnh có tiền sử rối loạn nhịp xoang.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, điều quan trọng là phải giảm liều và theo dõi điện tâm đồ. Cần nhớ là amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên tác dụng của tương tác gây ra vẫn có thể biểu hiện nhiều tuần lễ sau khi ngừng điều trị.

Thuốc kháng giáp tổng hợp

- *Phân tích:* Đây không phải là một tương tác thuốc thật sự, vì hiện tượng giảm năng hay tăng năng tuyến giáp có thể xuất hiện sau khi điều trị với amiodaron. Đây là những tác dụng không mong muốn do sự có mặt của iod trong phân tử amiodaron. Một liệu pháp với những thuốc kháng giáp có thể bị nhiễu do amiodaron, kéo theo loạn năng tuyến giáp khi dùng thuốc ngắn hạn, trung hạn, hay dài hạn.
- *Xử lý:* Nếu cần kết hợp thuốc, phải chú ý khả năng khó giữ chức năng tuyến giáp được cân bằng. Hiện tượng tăng năng hay giảm năng tuyến giáp có thể xuất hiện ở một người bệnh chỉ dùng riêng amiodaron. Thầy thuốc kê đơn phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Nhưng trong mọi trường hợp, chống chỉ định amiodaron cho người tăng năng tuyến giáp. Cần nhớ là amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên những hiệu quả của tương tác vẫn có thể biểu hiện nhiều tuần lễ sau khi ngừng điều trị.

Thuốc nhuận tràng làm trơn; thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Có nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc. Hiện tượng giảm kali - máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có trước đó (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện cho việc xuất hiện các xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nên ngừng dùng thuốc nhuận tràng. Nếu cần kết hợp thuốc, cần dự phòng hạ kali - máu bằng cách tăng cường theo dõi, và kiểm tra điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng các thuốc chống loạn nhịp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Có nguy cơ xoắn đỉnh khi kết hợp amphotericin B tiêm với amiodaron. Hiện tượng giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi cho việc xuất hiện các xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Nếu cần kết hợp thuốc, phải dự phòng hạ kali máu nhờ tăng cường theo dõi và kiểm tra điện tâm đồ thường xuyên. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng các thuốc chống loạn nhịp.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ nhịp tim chậm. Ngoài ra, amiodaron còn làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh.
- *Xử lý*: Khi bắt đầu liệu pháp với amiodaron, liều lượng các thuốc digitalis phải giảm đi 50%. Theo dõi chặt chẽ nồng độ các thuốc trong huyết thanh trong và sau điều trị. Chú ý là amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên những hệ quả của tương tác còn có thể biểu hiện nhiều tuần sau khi ngừng dùng thuốc.

Glucocorticoid; furosemid hoặc thuốc tương tự; tetracosactid; thuốc lợi niệu thải kali

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh do hạ kali máu. Hiện tượng hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi cho việc xuất hiện các xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Nếu cần kết hợp giữa amiodaron với các thuốc hạ kali máu thì phải dự phòng hạ kali máu nhờ tăng cường theo dõi và kiểm tra thường xuyên điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng các thuốc chống loạn nhịp.

Mexiletin

- *Phân tích:* Có nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Trên điện tâm đồ, khoảng QT dài ra.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc cần được theo dõi đặc biệt (điện tâm đồ). Nói chung, sự phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp loại I của Vaugang - Williams là nên tránh, do sự kéo dài thời gian dẫn truyền tim.

Phenytoin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ phenytoin trong huyết thanh, dẫn đến quá liều.
- *Xử lý*: Giảm liều phenytoin theo nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Nguy cơ hạ huyết áp thêm, nguy cơ kháng hiện tượng nhịp tim chậm do atropin gây ra.
- *Xử lý*: Tất cả phụ thuộc vào mục tiêu chính của việc điều trị và thời gian dùng từng thứ thuốc dài hay ngắn. Có thể phối hợp thuốc gây thất bại trong điều trị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Với các dẫn chất coumarin, thời gian Quick có thể tăng gấp đôi, thậm chí gấp ba. Tương tác này đã được mô tả với acenocoumarol (Sintrom*) và warfarin (Coumadine*).
- *Xử lý:* Giảm liều thuốc kháng vitamin K từ 30 đến 50%, theo dõi tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) và thời gian Quick nhiều tuần sau khi đã ngừng dùng amiodaron.

AMPHETAMIN HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc gây tỉnh táo có tính cường giao cảm gián tiếp. Các thuốc gây chán ăn có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương ít hơn. Sự dung nạp thuốc tốt có thể kéo theo tăng liều, làm tăng các tác dụng không mong muốn và nguy cơ phụ thuộc thuốc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

- Anorex nang mềm
- Dinintel nang mềm
- Fenproporex viên nén 20mg
- Incital viên nén 40mg
- Isomeride nang mềm 15mg
- Moderatan nang mềm
- Ortenal viên nén
- Prefamone chronules nang mềm 75mg
- Tenuate dospan viên nén 75mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Tăng nhãn áp**: Như các thuốc cường giao cảm khác, amphetamin gây giãn đồng tử, có thể gây ra một cơn tăng nhãn áp cấp tính ở những người có góc mống mắt - giác mạc hẹp.
- **Tăng huyết áp:** Thông qua kích thích các thụ thể alpha và giải phóng noradrenalin, nên các amphetamin gây tăng huyết áp.
- **Tăng năng tuyến giáp:** Do tác dụng tăng nhịp tim của amphetamin.
- **Suy tim:** Amphetamin gây hồi hộp và rối loạn nhịp tim do tác dụng kích thích alpha và beta.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trầm cảm:** Các amphetamin có thể gây rối loạn tâm thần (lo âu, lú lẫn, ảo giác, ý muốn tự vẫn...), làm cho trạng thái trầm cảm có từ trước nặng thêm.
- **Động kinh**: Các amphetamin là những chất kích thích hệ thần kinh trung ương, nên có thể gây kích động, mất ngủ, co giật. Tuy nhiên trong một số biệt dược chống động kinh, lại có amphetamin nhằm làm giảm tác dụng gây buồn ngủ của thuốc chống co giật (như barbituric).
- **Thời kỳ mang thai:** Amphetamin gây dị tật ở tim, hẹp các ống mật và gan.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thức ăn - rượu:** Amphetamin tăng cường sự sản sinh các catecholamin. Có thể có các sự cố do tăng huyết áp khi dùng chế độ ăn uống giàu tyramin và histamin. Các đồ uống kích thích (như chè, cà phê) và rượu cũng cần tránh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Nguy cơ loạn nhịp tim nghiêm trọng. Sự ức chế monoamin oxydase typ B làm kéo dài tác dụng của amphetamin.
- *Xử lý:* Chọn một chiến lược điều trị khác, do nguy cơ có thể xảy ra.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Chất ức chế enzym chuyển đổi; diazoxyd; guanethidin hoặc thuốc tương tự; methyldopa; Thuốc chống tăng huyết áp giãn mạch; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Amphetamin là thuốc cường giao cảm, nên có tác dụng làm tăng huyết áp. Việc kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp dẫn đến sự đối kháng tác dụng và gây khó khăn để đạt được cân bằng về huyết áp.
- *Xử lý*: Người bệnh tăng huyết áp không nên dùng amphetamin.

Levodopa

- *Phân tích:* Làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Giảm liều amphetamin.

Thuốc acid hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Làm giảm sự tái hấp thu amphetamin ở ống thận. Các thuốc acid hoá nước tiểu làm tăng sự bài tiết các amphetamin (pH gần bằng 5). Amphetamin là một base, được bài tiết qua thận, nó ít tồn tại dưới dạng không ion hoá ở môi trường acid.
- *Xử lý*: Trong trường hợp dùng amphetamin quá liều, việc acid hoá nước tiểu là có ích nhằm tạo điều kiện đào thải thuốc này. Trong trường hợp này, tương tác là có lợi. Ngược lại, khi dùng liệu pháp với amphetamin, có thể thất bại trong điều trị do đào thải thuốc quá nhanh (acid hoá nước tiểu) hoặc gây ra những bệnh tâm thần do ứ thuốc, khó đào thải (kiềm hoá nước tiểu).

Thuốc gây mê

- *Phân tích:* Tương tác phụ thuộc vào tác dụng cường giao cảm của amphetamin.

- *Xử lý:* Việc chuyên khoa hoá cao trong gây mê, đồng thời với việc các thuốc gây mê chỉ được dùng ở khoa phẫu thuật, nên ở đây chỉ nêu ra các họ thuốc có thể gây nguy cơ theo loại thuốc gây mê đã dùng.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Halothan, enfluran, isofluran, methoxyfluran làm cơ tim nhạy cảm với các thuốc cường giao cảm, nên làm tăng nguy cơ xuất hiện loạn nhịp thất nghiêm trọng.
- *Xử lý:* Thầy thuốc gây mê hoặc nhà chuyên khoa phải yêu cầu bệnh nhân ngừng dùng amphetamin, ít nhất là hai ngày trước khi phẫu thuật hoặc là phải chú ý điều chỉnh liều cho thích hợp.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Khi dùng các thuốc kiềm hoá nước tiểu với liều đủ để có tác dụng, sẽ làm tăng sự tái hấp thu amphetamin ở ống thận. Các thuốc acid hoá nước tiểu làm tăng đào thải amphetamin (pH gần bằng 5). Amphetamin là một base, được bài tiết qua thận. Nó ít tồn tại dưới dạng không ion hoá ở môi trường acid. Ngược lại, các thuốc kiềm hoá nước tiểu (pH gần bằng 8) làm giảm rất nhiều sự bài tiết amphetamin qua nước tiểu. Do sự tích luỹ amphetamin ở người bệnh có nước tiểu kiềm tính, sẽ xảy ra các bệnh về tâm thần, và tình hình này đã nhiều lần được đề cập trong y văn (tương tác đã được khẳng định).
- *Xử lý*: Việc acid hoá nước tiểu là có ích khi dùng amphetamin quá liều nhằm tạo điều kiện đào thải chất này. Như vậy tương tác trong trường hợp này là có ích. Ngược lại, khi điều trị bằng amphetamin, có thể thất bại do đào thải thuốc quá nhanh (acid hoá nước tiểu) hoặc sẽ gây ra bệnh lý về tâm thần do ứ thuốc (kiềm hoá nước tiểu).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tuy chưa có báo cáo nào về tương tác này, nhà sản xuất vẫn khuyên nên thận trọng trong phối hợp amantadin với các thuốc kích thích tâm thần, nhằm tránh các tác dụng hưng thần, như dễ kích động, mất ngủ, loạn nhịp tim.

Amineptin; barbituric; benzamid; benzodiazepin; buspiron; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; chất chủ vận của morphin; clonidin hoặc thuốc tương tự; chất ức chế thần kinh trung ương; dantrolen; dextropropoxyphen; fluoxetin; fluvoxamin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; kháng histamin H_1 có tác dụng an thần; interferon alpha tái tổ hợp; manserin; medifoxamin; natri

valproat hoặc dẫn chất; oxaflozan; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin; thuốc an thần kinh; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc ức chế MAO không chọn lọc; viloxazin

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có khả năng làm tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý:* Tính đến tương tác dược lực này khi xác định mục đích điều trị chính.

Lithium

- *Phân tích:* Tương tác dược lực: Lithium đối kháng với các tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương của amphetamin.
- *Xử lý:* Chú ý đến tác dụng này để xác định (hoặc xác định lại) chiến lược điều trị theo mục đích điều trị chính.

Sotalol

- *Phân tích:* Tương tác dược lực, làm tăng tác dụng alpha - adrenergic và các hậu quả của nó, như tăng huyết áp, nhịp tim chậm, và khả năng có blốc tim.
- *Xử lý:* Hiệu chỉnh liều và theo dõi chặt chẽ huyết áp.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tương tác dược lực, làm tăng tác dụng alpha adrenergic và các hậu quả của nó, như tăng huyết áp, nhịp tim chậm, có thể blốc tim. Nguy cơ này nhẹ hơn đối với labetolol (Trandate*) là chất chẹn beta độc nhất có đồng thời tác dụng chẹn alpha.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều lượng và theo dõi huyết áp cẩn thận.

Thuốc cường giao cảm alpha, beta

- *Phân tích*: Làm tăng cường tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương (dễ kích động, mất ngủ, nguy cơ co giật và loạn nhịp tim)
- *Xử lý*: Chú ý đến nguy cơ này, thông báo cho người bệnh hiệu chỉnh liều, theo dõi cẩn thận trên lâm sàng.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Tương tác dược lực. Amphetamin là những amin cường giao cảm nên làm tăng tác dụng hưng thần, như dễ kích động, mất ngủ và đôi khi có co giật và loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng: các tác dụng nói trên mạnh hay yếu là tuỳ vào từng chất cường giao cảm beta đã dùng (các thuốc chữa hen). Thay đổi chiến lược điều trị nếu cần, hoặc hiệu chỉnh liều lượng.

AMPHOTERICIN B

Kháng sinh chống nấm

Chú ý: Người kê đơn và người phát thuốc cần đánh giá đúng những nguy cơ tương tác theo đường dùng thuốc; Amphotericin B bị hấp thu rất ít khi dùng tại chỗ hay đường uống.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMPHOTERICIN B viên nén 50 mg; 250 mg; nang 250 mg; hỗn dịch 100 mg; viên đặt âm đạo 50 mg; lotio 3%

- Amphocyclin viên nén 50 mg
- Fungizon nang 250 mg; hỗn dịch 100 mg
- Fungizon viên đặt âm đạo 50 mg
- Fungizon lotio 3%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận**: Amphotericin B độc với thận, gây nguy cơ gây trụ niệu không kèm protein niệu. Có nitrogen máu cao, nhiễm acid chuyển hoá do hiện tượng co mạch ở các tiểu huyết quản thận, và gây tổn thương ống lượn xa của thận, nên ảnh hưởng tới sự tái hấp thu nước (H_20) bởi ADH tại đây, có thể làm tăng lượng nước tiểu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bepridil; halofantrin; vincamin

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc này với amphotericin B dạng tiêm có nguy cơ gây xoắn đỉnh. Hiện tượng hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo điều kiện cho sự xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Phối hợp cần tránh. Dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu phối hợp này là cần, phải theo dõi liên tục khoảng QT và thường xuyên kiểm tra nồng độ kali trong máu.

Kháng histamin H_1 không an thần

- *Phân tích*: Tương tác chỉ được ghi nhận với một kháng histamin không an thần là astemizol (Hismanal). Amphotericin B dùng đường tiêm gây tác

dụng hạ kali máu. Hiện tượng hạ kali máu (và cả những trường hợp tiêu chảy dai dẳng gây mất điện giải) là yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện các xoắn đỉnh. Nguy cơ này lại tăng lên khi thuốc gây hạ kali máu lại kết hợp với các thuốc khác có thể tạo xoắn đỉnh.

- *Xử lý*: Kết hợp thuốc là cần tránh và nên thay đổi chiến lược điều trị và chọn những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu sự phối hợp thuốc này là cần, theo dõi nồng độ kali trong máu và nếu cần thì bổ sung kali.

Pentamidin

- *Phân tích*: Có hai nguy cơ: 1/ Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với amphotericin B dạng tiêm. Hiện tượng hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng riêng biệt của nhịp thất, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, có cảm giác ngất, nhưng không mất tri giác). 2/ Kết hợp amphotericin B dạng tiêm với các thuốc độc với tuỷ khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay những rối loạn khác về máu.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc cần tránh. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và phải kiểm tra thường xuyên nồng độ kali máu.

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Tương tác này chỉ thể hiện ở một fluoroquinolon là sparfloxacin (Zagam). Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh tăng khi kết hợp với amphotericin B dạng tiêm. Hiện tượng hạ kali máu, nhịp tim chậm, khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh, đôi khi tiến triển thành rung thất.
- *Xử lý:* Tương tác cần tránh. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và phải kiểm tra thường xuyên nồng độ kali trong máu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amiodaron; disopyramid; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol

- *Phân tích*: Nguy cơ gây xoắn đỉnh khi kết hợp các thuốc này với amphotericin B dạng tiêm. Hiện tượng hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc trên với amphotericin B, cần phải dự phòng hạ kali máu nhờ tăng cường theo dõi và kiểm tra điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; clozapin; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro - 5 - uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; penicilamin hoặc thuốc tương tự; phenicol; procarbazin; pyrazol; quinin hoặc thuốc tương tự; thiotepa; thuốc chống ung thư; vincristin hoặc thuốc tương tự; vàng; zidovudin.

- *Phân tích*: Việc kết hợp amphotericin B dạng tiêm với một số thuốc độc với tuỷ khác phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu và các rối khác về máu.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Nếu cần phải giảm liều dùng.

Cisplatin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Sự kết hợp với amphotericin B dạng tiêm với một số thuốc độc với tuỷ khác phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hoặc những rối loạn khác về máu. Ngoài ra đây còn là sự phối hợp giữa hai thuốc độc với thận.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ, ion đồ và độ thanh lọc creatinin. Nếu cần, phải giảm liều dùng.

Foscarnet

- *Phân tích*: Có nguy cơ tăng thêm tác dụng độc với thận.
- *Kê đơn:* Nếu không ngừng dùng một trong hai thuốc, phải theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Corticoid-khoáng; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; tetracosactid; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với amphotericin B sẽ làm tăng tác dụng hạ kali máu của các thuốc nói trên. Amphotericin B rất ít hấp thu theo đường uống, hay dùng tại chỗ trong điều kiện bình thường.
- *Xử lý*: Theo dõi kali máu và phải đánh giá nguy cơ tương tác thuốc theo đường dùng amphotericin B.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Amphotericin B dùng đường tiêm làm hạ kali máu, gây nhược cơ, có khả năng làm tăng cường tác dụng của các thuốc cura không khử cực (là những chất phong bế mối nối thần kinh - cơ) và tăng cường độc tính thuốc digitalis. Các glycosid trợ tim ức chế Na^+/K^+ ATPase có chức năng chuyển vận các ion Na^+ và K^+ qua màng tế bào cơ tim. Cơ chế chính xác chưa được làm rõ hoàn toàn. Không có những công bố trong y văn chứng tỏ giả thuyết dược lý này là đúng. Sự hạ kali máu mạnh (dưới hoặc bằng 3mEq/lít) có thể

gây ngoại tâm thu thất hay nhĩ, nhịp thất hay nhĩ nhanh, cũng như những rối loạn trong sự dẫn truyền nhĩ thất. Người bệnh dùng thuốc digitalis, thì đã có những rối loạn tương tự khi hiện tượng hạ kali máu chưa ở mức độ nặng như trên.

- *Xử lý:* Trước khi kết hợp thuốc, cần tiến hành định lượng kali trong huyết thanh, chữa hiện tượng hạ kali máu nếu cần, và theo dõi đều đặn nồng độ kali trong máu. Tương tác này dựa trên những lý luận dược lý học. Nếu thực hiện kết hợp thuốc, cần chú ý quan sát trên lâm sàng và tìm những bằng chứng nói lên giả thuyết trên là đúng. Chú ý về mặt lâm sàng, sự hạ kali máu đầu tiên thể hiện ở hiện tượng nhược cơ, co cứng cơ, sau đó đến những triệu chứng nặng hơn như loạn nhịp tim, liệt hô hấp. Phải cảnh giác với những trường hợp hạ kali máu do mồ hôi quá nhiều hay tiêu chảy dai dẳng.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ được dùng tại những cơ sở chuyên khoa. Có nguy cơ hiệp đồng những tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý:* Việc điều trị với interleukin chỉ được thực hiện ở cơ sở chuyên khoa do mức độ nghiêm trọng của việc chỉ định dùng thuốc. Khi đó các tương tác thuốc cần phải xem xét theo trạng thái chung của người bệnh. Nếu không thể ngừng một trong hai thuốc, thì phải theo dõi chặt chẽ ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Thuốc cura

- *Phân tích:* Có nguy cơ tăng cường phong bế thần kinh - cơ do giảm nồng độ kali trong máu, nhất là với các thuốc cura không khử cực. Chỉ riêng amphotericin B dạng tiêm có thể là nguyên nhân hạ kali máu.
- *Xử lý:* Có thể cần phải định lượng kali trước khi dùng thuốc cura không khử cực.

Thuốc chống nấm dẫn xuất từ imidazol

- *Phân tích*: Có thể có đối kháng trong tác dụng chống nấm, đã được nói tới với các thuốc ketoconazol và miconazol; cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Trong tình hình hiểu biết hiện nay, nên tránh phối hợp này.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ zalcitabin trong huyết tương khi kết hợp thuốc và có nguy cơ nhiễm độc.
- *Xử lý:* Theo dõi các tác dụng có hại của zalcitabin. Giảm liều nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Aminosid dùng đường uống hay tại chỗ

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với thận khi phối hợp hai thuốc đều có độc tính với thận. Có hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý:* Những phối hợp thuốc này hay gặp, nhất là tại bệnh viện. Mặc dầu nếu chỉ dùng một lần một ngày sẽ làm giảm độc tính với tai và thận, nhưng khi cần phối hợp thuốc, phải hiệu chỉnh liều theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Theo dõi kỹ khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Cyclosporin

- *Phân tích*: Tăng creatin niệu. Tác dụng hiệp đồng gây độc với thận.
- *Xử lý*: Nếu cần kết hợp hai thuốc, phải quan tâm đến tương tác này. Tăng cường theo dõi độ thanh lọc creatinin và ion đồ.

ANTIMON (HỢP CHẤT)

Dẫn xuất từ antimon có hoạt tính trên các bệnh leishmania. Hợp chất antimon hoá trị ba (anthiolimin) không còn được dùng vì hợp chất antimon hoá trị năm được dung nạp tốt hơn (Meglumin antimoniat, natri stibogluconat)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MEGLUMIN ANTIMONIAT ống tiêm 1,5 g

- Glucantime ống tiêm 1,5 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ độc với thai.
- **Suy tim:** Khi suy tim nặng, vì các tác dụng phụ của các thuốc này.
- **Suy gan / suy thận:** Vì độc tính của antimon.
- **Trường hợp khác:** Lao phổi.

APOMORPHIN

Dẫn xuất từ morphin có cấu trúc giống dopamin và hoạt động như một chất chủ vận của thụ thể dopamin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

APOMORPHIN HYDROCLORID thuốc tiêm 0,5%; 1%

- Apokinon thuốc tiêm 0,5%
- Apokinon thuốc tiêm 1%
- Apomorphin Aguettan thuốc tiêm 0,5%
- Apomorphin Aguettan thuốc tiêm 1%
- Apomorphin Meram thuốc tiêm 0,5%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy tim; suy gan**: Do chuyển hoá của thuốc này.
- **Trường hợp khác**: Lú lẫn tâm thần và trạng thái tâm thần.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Memantin

- *Phân tích:* Tác dụng của apomorphin có thể tăng do memantin.
- *Xử lý:* Cần giám sát lâm sàng

Nitrat

- *Phân tích*: Tăng tác dụng giảm huyết áp với thuốc ngậm dưới lưỡi.
- *Xử lý*: Cần giám sát lâm sàng.

Thuốc chống loạn thần

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp

Thuốc dopominergic khác (entacapon)

- *Phân tích*: Tác dụng của apomorphin có thể tăng do Entacapon.
- *Xử lý*: Cần giám sát lâm sàng.

ASPARAGINASE

Enzym phân tử lượng lớn, thu được từ nuôi cấy Escherichia coli *và được dùng làm thuốc chống ung thư (nhất là trong bệnh bạch huyết cấp tính).*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ASPARAGINASE ống tiêm 10 MIU

- Kidrolase ống tiêm 10 MIU

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Thuốc được chỉ định do thầy thuốc chuyên khoa

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Như đối với tất cả các thuốc chống gián phân.
- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ độc cho thai, dị dạng quan trọng và dị thường bộ xương.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- Suy gan; viêm tuỵ.

Thận trọng: mức độ 2

- **Đái tháo đường**: Nguy cơ tăng glucose máu.
- **Gút/ sỏi thận**: Nguy cơ tăng acid uric trong máu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin vì hoạt tính giảm miễn dịch của asparaginase.
- *Xử lý*: Khoảng cách giữa hai thuốc từ 3 tháng tới một năm tuỳ theo mức độ giảm miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất; probenecid

- *Phân tích*: Asparaginase làm tăng nồng độ acid uric trong máu.

- *Xử lý*: Phối hợp cần thực hiện ở bệnh viện. Điều chỉnh liệu pháp chống gút. Để tránh sỏi uric, nên dùng alopurinol hơn là các thuốc gây acid uric niệu.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống gút làm tăng nồng độ acid uric. Hơn nữa còn tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp hai thuốc cùng một lúc, nếu không, liệu pháp chống gút sẽ thất bại. Nên dùng alopurinol (ức chế tổng hợp acid uric) hơn dùng các thuốc gây acid uric niệu để tránh các bệnh thận.

Corticosteroid: Glucocorticoid; corticoid-khoáng; tetracosactid

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm tăng glucose máu.
- *Xử lý:* Phối hợp do thầy thuốc chuyên khoa thực hiện ở bệnh viện.

  Độc tính ít hơn khi dùng asparaginase sau khi dùng corticoid, so với dùng trước hoặc đồng thời.

Didanosin

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: Tăng nguy cơ viêm tuỵ.
- *Xử lý:* Giám sát lâm sàng, và nếu cần trong trường hợp đau bụng, xét nghiệm chức năng tuỵ (nồng độ amylase trong máu và trong nước tiểu).

Insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Asparaginase có thể làm rối loạn cân bằng glucose máu vì tính chất tăng glucose máu.
- *Xử lý*: Giám sát glucose máu ở người tiểu đường trong và sau khi điều trị bằng asparaginase.

Phenytoin

- *Phân tích:* Nồng độ phenytoin có thể giảm nhiều trong huyết thanh sau khi dùng liều cao asparaginase (trong một điều trị phối hợp).
- *Xử lý*: Thông tin còn ít, chưa đầy đủ. Cần giám sát chặt nồng độ phenytoin trong huyết thanh, khi phối hợp với các thuốc chống ung thư, trong đó có asparaginase.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol: Fluconazol; Itraconazol

- *Phân tích*: Phối hợp asparaginase nguy cơ thấp làm tăng hoặc giảm nồng độ itraconazol trong huyết thanh. Phối hợp asparaginase dược động học của fluconazol không bị ảnh hưởng.
- *Xử lý*: Nên dùng fluconazol.

Vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng độc tính của vincristin đối với hệ thần kinh và rối loạn tạo hồng cầu.
- *Xử lý*: Phối hợp phải do thầy thuốc chuyên khoa thực hiện ở bệnh viện. Độc tính ít hơn khi dùng asparaginase sau khi dùng vincristin so với dùng trước hoặc đồng thời.

AZATHIOPRIN

Thuốc ức chế miễn dịch, tác động đến chuyển hoá purin.
Thuốc phân giải thành 6-mercaptopurin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AZATHIOPRIN viên nén 50 mg

- Azanin viên nén 50 mg
- Imurel viên nén 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thuốc do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định, tuỳ theo tình trạng người bệnh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Alopurinol

- *Phân tích*: Tác dụng của azathioprin và mercaptopurin tăng lên rõ rệt khi phối hợp với alopurinol. Tương tác này có thể không xảy ra khi các thuốc này (chống ung thư) được tiêm tĩnh mạch. Điều này cần được xác nhận thêm. Alopurinol ức chế chuyển hoá oxy hoá azathioprin và mercaptopurin bằng cách ức chế xanthin oxydase, là enzym cần cho sự phân giải purin thành acid uric, gây nguy cơ tích luỹ azathioprin và mercaptopurin. Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý*: Tương tác quan trọng về lâm sàng và có khả năng gây tử vong. Liều lượng azathioprin và mercaptopurin phải giảm tới khoảng 1/3 hoặc 1/4 khi dùng thuốc đường uống để giảm gây ngộ độc. Phải giám sát chặt người bệnh.

Co-trimoxazol hoặc trimethoprim

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ ức chế tuỷ xương của cả hai thuốc (đặc biệt ở người ghép thận khi dùng co-trimoxazol lâu dài).

- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp, nhất là ở người ghép thận, có nguy cơ gây tử vong. Có một gợi ý nhưng chưa được kiểm nghiệm là có thể dùng acid folinic để điều trị có hiệu quả ức chế tuỷ xương mà không ảnh hưởng đến tác dụng kháng khuẩn của co-trimoxazol.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc với gan.
- *Xử lý*: Nếu cần, tăng cường giám sát gan. Tránh các phối hợp gây nguy cơ ở người cao tuổi.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, vì tác động ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Khoảng cách giữa hai thuốc khoảng từ 3 tháng đến một năm, tuỳ thuộc mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc khác có độc tính với tuỷ xương phải rất thận trọng: nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải giám sát kỹ huyết đồ và nếu cần, phải giảm liều.

Các glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các thuốc digitalis khoảng 50% do tổn thương niêm mạc ruột có thể phục hồi được, do thuốc kìm tế bào gây nên.
- *Xử lý*: Giám sát kỹ nồng độ huyết thanh thuốc digitalis trong suốt liệu trình.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến giảm bạch cầu hạt. Có thể bị giảm bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong khi chỉ dùng đơn độc clozapin (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Phải giám sát kỹ huyết đồ. Phải báo cho người bệnh hễ bị sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, phải ngừng điều trị bằng clozapin.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch mạnh, nên có nguy cơ phát triển u limpho giả.

- *Xử lý*: Khi phối hợp cần cân nhắc lợi/hại tuỳ thuộc mục tiêu điều trị. Chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa, để theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Colchicin hoặc dẫn xuất

- *Phân tích*: Tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Tăng nguy cơ giảm bạch cầu và tiểu cầu do hiệp đồng tác dụng không mong muốn của các thuốc này.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp hai thuốc cùng một lúc, nếu không, liệu pháp chống gút có thể thất bại.

Didanosin

- *Phân tích*: Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: tăng nguy cơ viêm tuỵ do thuốc.
- *Xử lý*: Giám sát lâm sàng và, nếu cần khi đau bụng, làm xét nghiệm chức năng tuỵ (nồng độ amylase trong máu và trong nước tiểu).

Ganciclovir; interferon tái tổ hợp; penicilamin

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tuỷ xương do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu có thể, tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc và giám sát kỹ huyết đồ.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Hai thuốc có tiềm năng độc với gan và ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin cần phải được giám sát liên tục. Khi phối hợp, phải giám sát chặt chẽ huyết đồ và chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc.

Mesalazin; sulfasalazin

- *Phân tích*: Tăng độc tính ức chế tuỷ xương của azathioprin.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp, phải giám sát chặt chẽ huyết học và lúc đầu, nên thận trọng giảm liều azathioprin.

Mesalazin là một chất chuyển hoá của sulfasalazin.

Niridazol

- *Phân tích*: Hai thuốc độc với gan. Niridazol còn độc với thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc với gan khi phối hợp.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần giám sát chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc. Người bệnh không được thường xuyên dùng rượu, và không

có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to, có thể nghĩ tới do thuốc. Cần dựa vào kết quả thử nghiệm sinh học để phân biệt nguy cơ viêm gan tiêu tế bào không phục hồi được với viêm gan ứ mật phục hồi được sau khi ngừng điều trị.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng ức chế tuỷ xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn đến giảm bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong, khi chỉ dùng đơn độc một phenicol (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không tiên đoán được giảm bạch cầu hạt do dùng phenicol, cho nên phải giám sát kỹ huyết đồ cũng như mỗi khi dùng một thuốc kìm tế bào. Nếu người bệnh bị sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, phải ngừng phenicol.

Thuốc chống đông warfarin

- *Phân tích*: Tác dụng chống đông máu của warfarin có thể bị giảm. Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý*: Khi phối hợp, cần giám sát chặt chẽ tác dụng của warfarin trong và sau khi phối hợp để chắc chắn đã kiểm soát được tốt thời gian prothrombin. Có thể phải điều chỉnh liều của thuốc chống đông.

Thuốc chống nấm dẫn xuất của imidazol; vàng

- *Phân tích:* Phối hợp nhiều thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Cần giám sát chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc. Người bệnh không được thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da.. Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì có thể nghĩ nhiều đến nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, căn cứ kết quả thử nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi được với viêm gan ứ mật có thể phục hồi khi ngừng thuốc.

Thuốc chống ung thư: Actinomycin D; carmustin; cisplatin; cyclophosphamid; doxorubicin; fluoro-5-uracil; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; pentostatin; procarbazin; thiotepa; vincristin; thuốc chống ung thư khác ngoài các thuốc trên

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tuỷ xương do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho mỗi thuốc và giám sát kỹ huyết đồ.

Thuốc giãn cơ không khử cực: Atracurium, gallamin triethiodid, metocurin iodid, pancuronium, tubocurarin, vecuronium

- *Phân tích*: Tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực có thể bị giảm hoặc đảo ngược. Tương tác xảy ra nhanh. Có thể do ức chế phosphodiesterase ở tận cùng dây thần kinh vận động, nên có tác dụng kháng cura.
- *Xử lý:* Giám sát chặt chẽ chức năng hô hấp đặc biệt quan trọng. Có thể phải điều chỉnh liều khi phối hợp.

Zidovudin

- *Phân tích:* Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, giám sát kỹ huyết đồ và nếu cần thì giảm liều.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin và thuốc đối kháng angiotensin II

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ gây thiếu máu (ở người ghép thận), khi dùng phối hợp với captopril hoặc enalapril. Tăng nguy cơ gây giảm bạch cầu với captopril. Thiếu máu có thể do thuốc ức chế enzym chuyển đã ức chế erythropoetin. Cơ chế giảm bạch cầu chưa rõ. Do tác dụng hiệp đồng ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Khi phối hợp, cần theo dõi huyết đồ.

BACLOFEN

Thuốc giãn cơ, tác động chủ yếu trên tuỷ sống

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BACLOFEN viên nén 10 mg; 25 mg

- Lioresal viên nén 10 mg; 25 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Tác dụng sinh quái thai khi dùng liều cao trên thỏ và chuột cống.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú**: Baclofen qua được sữa mẹ.
- **Trầm cảm**: Thuốc có thể làm bộc lộ trầm cảm.

- **Động kinh**: Hạ ngưỡng gây động kinh.
- **Suy gan**: Thận trọng khi dùng.
- **Suy thận:** Nguy cơ tích luỹ thuốc, phải điều chỉnh liều.
- **Suy hô hấp; hen**: Do nhiều tác dụng không mong muốn của thuốc.
- **Người cao tuổi**: Do nguy cơ suy thận và trạng thái tâm thần ở những người bệnh cao tuổi.
- **Loét dạ dày-tá tràng; viêm dạ dày**: Do nhiều tác dụng không mong muốn của thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Dantrolen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ buồn ngủ để điều chỉnh liều của hai thuốc, đặc biệt ở người lái xe và vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc khi cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Nên tránh uống rượu. Nếu uống, chú ý đến nguy cơ giảm tỉnh táo khi lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc an thần kinh: Benzamid; butyrophenon; buspiron; benzodiazepin; carbamat và thuốc liên quan; gluthetimid; thuốc an thần kinh các loại khác (thí dụ nhóm thioxanthen)

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc khi phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hay vận hành máy.

Thuốc chống động kinh: carbamazepin; ethosuximid; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc khi phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hay vận hành máy.

Thuốc chống tăng huyết áp: Clonidin hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc thuốc tương tự; methyldopa; thuốc chẹn beta (sotalol); thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; reserpin.

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp trong và sau khi ngừng kết hợp. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc chống trầm cảm: Medifoxamin; paroxetin; thuốc ức chế hệ thần kinh các loại khác.

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc khi phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hay vận hành máy.

Thuốc kìm tế bào: Procarbazin; interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Chú ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc khi cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máu.

Thuốc lợi tiểu: furosemid; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Khi cần, thì phải điều chỉnh liều của một trong hai thuốc. Lập một kế hoạch uống thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều của một trong hai thuốc, tuỳ trường hợp. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.

- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp trong và sau khi ngừng điều trị bằng baclofen. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Verapamil

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp và xuất hiện hạ huyết áp do tác dụng hiệp đồng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và khi cần thì điều chỉnh liều của verapamil.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Chất chủ vận morphin; kháng histamin kháng H_1 an thần; mianserin; oxaflozan; phenothiazin; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu phối hợp chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; barbituric; fluoxetin; fluvoxamin

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Levodopa

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn, chủ yếu là lú lẫn, ảo giác, vật vã.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng; nếu cần phối hợp, thì phải điều chỉnh liều để dự phòng các tác dụng không mong muốn đó.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo an thần mạnh gây buồn ngủ, đặc biệt có hại đối với những người lái xe và người vận hành máy.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ tăng tác dụng an thần đó và cho những lời khuyên thích hợp: tránh lái xe hoặc vận hành máy; báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm.

BARBITURIC (DẪN CHẤT)

Dẫn chất của malonylure, gây an thần, gây ngủ, gây mê, chống động kinh, chống co giật.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PHENOBARBITAL viên nén 10 mg; 100 mg; ống tiêm 10%

- Gardenal viên nén 0,1 g
- Gardenal viên nén 0,01 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ chảy máu nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh khi mẹ được điều trị bằng phenobarbital, mặc dầu thuốc này có thể được sử dụng ở phụ nữ động kinh ở tuổi sinh đẻ.
- **Suy hô hấp; hen:** Các barbituric ức chế các trung tâm hô hấp ở hành não.
- **Rối loạn chuyển hoá porphyrin:** Ở đối tượng có cơ địa, có nguy cơ rối loạn chuyển hoá porphyrin do cảm ứng tổng hợp ALA-synthetase, dẫn đến tổng hợp porphyrin với đau bụng, nôn, rối loạn tâm thần và thần kinh (liệt mềm hai chi dưới) nhất là khi có rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp, từng đợt.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu**: Uống rượu quá nhiều làm tăng độc tính barbituric. Ngược lại, uống rượu quá mức và kéo dài (nghiện rượu) làm tăng sự phân huỷ barbituric ở gan (nhờn barbituric ở người nghiện rượu). Tuy nhiên, rượu làm tăng tác dụng an thần trung tâm của barbituric.
- **Suy gan:** Phần lớn barbituric chuyển hoá ở gan (trừ phenobarbital và barbital ít bị chuyển hoá). Suy gan làm chậm chuyển hoá và tăng độc tính của barbituric.
- **Suy thận:** Phenobarbital ít bị chuyển hoá và được đào thải dưới dạng còn hoạt tính qua thận. Vậy suy thận sẽ làm tăng độc tính của barbituric đó.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Các barbituric qua được sữa mẹ.
- **Trẻ em:** Nguy cơ phụ thuộc thuốc về mặt thể chất và tinh thần, với những phản ứng nghịch thường như kích thích, vật vã, trong trường hợp kê đơn barbituric làm thuốc ngủ. Phenobarbital do tính cảm ứng enzym làm tăng sự mất hoạt tính của vitamin D, gây nguy cơ còi xương ở trẻ em động kinh.
- **Suy tim:** Do tác dụng giảm trương lực cơ và co cơ tim, barbituric ít gây ức chế cơ tim với liều gây ngủ, trừ trường hợp suy tim.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Mifepriston

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu lực điều trị, vì tăng chuyển hoá mifepriston, do cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Đầu tiên phải nhớ cảm ứng enzym là một hiện tượng chậm xuất hiện (3 tuần) và chậm kết thúc. Có thể phải tăng liều lượng.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Với một số thuốc, nhất là trong tuần lễ đầu điều trị, có thể thấy một số tác dụng tâm thần vận động. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên uống rượu khi dùng barbituric. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Saquinavir

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá saquinavir, dẫn đến giảm nồng độ saquinavir trong huyết tương và do đó giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý:* Tìm một thuốc khác thay thế khi phải dùng saquinavir đồng thời. Nếu không thể được, cần tăng liều lượng saquinavir để không làm giảm tác dụng chống virus.

Thuốc ngừa thai (uống): Estrogen hoặc các thuốc ngừa thai estroprogestogen; progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các estroprogestogen ở gan, do barbituric gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450}, do đó có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp; nên dùng các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên dùng một biện pháp ngừa thai khác, nếu phải điều trị bằng barbituric dài ngày (thí dụ như ở phụ nữ trẻ động kinh). Nhớ rằng cảm ứng enzym không bao giờ là một hiện tượng tức thời.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid ascorbic

- *Phân tích*: Tăng bài xuất acid ascorbic.
- *Xử lý*: Như vậy, nhu cầu về vitamin C tăng lên ở người bệnh điều trị dài ngày bằng các barbituric (thí dụ người bệnh động kinh), và do đó có thể phải bổ sung thêm vitamin C. Cần nhớ, vitamin C thường được tự ý dùng.

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm nồng độ thuốc trị động kinh trong huyết thanh, khi bổ sung acid folic. Dùng đồng thời barbituric với acid folic có thể làm giảm tác dụng chống co giật, do tác dụng đối kháng trên hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học trong điều trị chống động kinh có bổ sung acid folic. Điều chỉnh liều lượng thuốc chống động kinh, nếu cần, trong và sau khi ngừng acid folic.

Buspiron

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ .Với một số thuốc, có thể thấy một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp hai thuốc, vì khó kiểm soát người bệnh uống rượu. Nguy cơ buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, do tăng chuyển hoá. Giảm tác dụng ciclosporin.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp, phải theo dõi kỹ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều khi bắt đầu và khi kết thúc điều trị thuốc kia. Cần lưu ý nồng độ ciclosporin có những biến động lớn giữa các cá thể và phải theo dõi đều đặn.

Chất acid hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Tăng tái hấp thu barbituric ở ống thận, do đó có thể kéo dài tác dụng của các barbituric và làm xuất hiện nhiễm độc do quá liều.
- *Xử lý:* Lưu ý khả năng nói trên khi phải phối hợp thuốc, và điều chỉnh liều lượng. Khi thấy người bệnh ngủ gà, do dùng phối hợp hai thuốc, phải tuỳ trường hợp mà giảm liều barbituric sau khi đã đo pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị.

Corticosteroid: corticoid-khoáng; glucocorticoid

- *Phân tích*: Tăng dị hoá corticoid bởi các thuốc cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện từ 10 đến 12 ngày sau lúc bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không xảy ra tức thì. Điều trị barbituric trong một thời gian trung bình hoặc dài, bắt buộc phải chú ý đến giảm tác dụng của thuốc phối hợp. Điều chỉnh liều corticosteroid trong và sau khi ngừng điều trị barbituric.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng độc tính của cyclophosphamid do tăng chuyển đổi thuốc này thành sản phẩm chuyển hoá alkyl hoá của cyclophosphamid (cảm ứng enzym).
- *Xử lý*: Theo dõi kỹ huyết đồ và cân nhắc nguy cơ giảm bạch cầu do phối hợp thuốc. Phải tính đến thời gian điều trị cần thiết để tương tác này không xảy ra, vì cảm ứng enzym xảy ra dần dần (ít nhất mười ngày).

Disopyramid

- *Phân tích:* Do cảm ứng enzym, nên giảm nồng độ disopyramid trong huyết thanh tới những nồng độ không có hiệu quả.
- *Xử lý:* Theo dõi điện tâm đồ, lâm sàng, nồng độ thuốc chống loạn nhịp tim trong huyết thanh và khi cần thì điều chỉnh liều. Tương tác này chưa được xác định rõ.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá digitalis ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm tác dụng duy nhất của digitoxin (digitalin).
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều digitalin (digitoxin) (vì digoxin được đào thải qua đường thận), khi cần phải phối hợp. Điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị barbituric.

Griseofulvin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, có thể dẫn đến giảm hoạt tính của griseofulvin.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, khi cần thiết phải phối hợp. Tầm quan trọng của tương tác này còn phải được xác định.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Thông báo cho người bệnh. Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ theo thuốc dùng, mức độ nghiêm trọng của hạ huyết áp có thể khác nhau. Khi cần, phải điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng

cường theo dõi ở những người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc tư thế ngồi sang tư thế đứng.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Tăng dị hoá các thuốc này bởi các thuốc cảm ứng enzym (barbituric). Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện 10 đến 12 ngày sau lúc bắt đầu điều trị.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không xảy ra tức thì. Dùng barbituric trong một thời gian trung bình hoặc dài, phải theo dõi giảm tác dụng điều trị của thuốc phối hợp. Điều chỉnh liều trong và sau khi ngừng thuốc barbituric.

Lidocain hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá lidocain ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của thuốc này.
- *Xử lý*: Lidocain được dùng làm thuốc chống loạn nhịp tim, sự phối hợp thực hiện tại cơ sở chuyên khoa. Phải tính đến tương tác này nếu dùng lidocain thường xuyên, vì cảm ứng enzym chỉ đến dần dần. Khi đó, điều chỉnh liều. Khi cần, phải theo dõi nồng độ lidocain trong huyết tương và vẫn chú ý theo dõi khi ngừng điều trị.

Mexiletin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ mexiletin trong huyết tương do cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều mexiletin tuỳ thuộc lâm sàng và điện tâm đồ.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Natri valproat và các dẫn chất làm tăng nồng độ barbituric trong huyết tương, có lẽ do ức chế enzym và giảm dị hoá. Đối với chuyển hoá thuốc, đây là tương tác dược động học. Về mặt lâm sàng, tăng nồng độ các barbituric trong huyết tương sẽ thể hiện bằng tăng các tác dụng không mong muốn (an thần gây buồn ngủ).
- *Xử lý:* Cần theo dõi lâm sàng trong 15 ngày điều trị đầu tiên, định lượng nồng độ barbituric trong huyết tương khi cần, và điều chỉnh liều ngay khi bắt đầu có dấu hiệu buồn ngủ.

Paracetamol

- *Phân tích:* Nếu dùng barbituric thường xuyên, có thể làm tăng chuyển hoá paracetamol ở gan do cảm ứng enzym, thường xuyên dẫn đến giảm hoạt tính. Cũng có thể tăng độc tính với gan ở người nghiện rượu hoặc người được điều trị thường xuyên bằng barbituric.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng ở những người bệnh có nguy cơ. Khi cần, phải theo dõi sinh học ở những người bệnh buồn nôn.

Progabid

- *Phân tích:* Cần chú ý hai tương tác: Tương tác dược động học: có thể tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của progabid; có thể có tăng nồng độ phenobarbital hoặc primidon trong huyết tương.
- *Xử lý*: Progabid là thuốc chống động kinh dùng bước hai, độc với gan. Cần tính đến nguy cơ thất bại điều trị. Điều chỉnh liều.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của quinidin (và dẫn chất).
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Theo dõi kỹ nếu cần, nồng độ trong huyết tương và vẫn cần chú ý khi ngừng điều trị. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của quinin (và thuốc tương tự).
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều. Theo dõi kỹ, nếu cần, nồng độ trong huyết tương và vẫn chú ý khi ngừng điều trị. Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc khi phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Tác dụng kéo dài, chỉ thấy riêng với pentobarbital khi điều trị mạn tính bằng tacrolimus, cơ chế chưa rõ. Có lẽ tacrolimus ức chế chuyển hoá pentobarbital.
- *Xử lý*: Cần giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi ngừng điều trị.

Tetracosactid

- *Phân tích:* Tăng dị hoá các corticoid tuyến thượng thận bởi các thuốc cảm ứng enzym (barbituric).
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện từ 10 đến 12 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Điều trị trong một thời gian trung bình hoặc dài ngày bằng một thuốc cảm ứng enzym (barbituric) phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị của tetracosactid. Điều chỉnh liều trong và sau khi ngừng điều trị thuốc cảm ứng.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Tăng dị hoá riêng đối với doxycyclin ở gan do cảm ứng enzym. Tuy vậy, vẫn cần phải thận trọng đối với các tetracyclin khác không đào thải qua đường tiết niệu.

- *Xử lý:* Tương tác này chậm xảy ra. Có nguy cơ điều trị thất bại, nếu các nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của kháng sinh không đủ cho một vi khuẩn nhất định. Lưu ý nguy cơ này và nếu có thể, chọn một kháng sinh khác.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp với một thuốc cảm ứng enzym. Tương tác xảy ra chậm sau 10 đến 12 ngày, làm tăng chuyển hoá theophylin ở gan, do đó làm giảm hoạt tính và nồng độ thuốc trong huyết tương.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng. Có thể điều chỉnh liều tuỳ thuộc vào nồng độ theophylin trong máu, trong và sau khi ngừng điều trị thuốc cảm ứng.

Thuốc an thần kinh: Clozapin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; paroxetin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Chú ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Giảm nồng độ trong huyết tương, được mô tả với itraconazol, do barbituric gây cảm ứng enzym (giảm hiệu lực).
- *Xử lý*: Nguy cơ thất bại điều trị, nếu phối hợp với thuốc gây cảm ứng enzym kéo dài tối thiểu 10 ngày. Khi đó, cần điều chỉnh liều lượng và nếu cần, đo các nồng độ itraconazol trong huyết tương.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Thuốc chống trầm cảm ba vòng hạ thấp ngưỡng gây động kinh và do đó nguy cơ xuất hiện lại các cơn co giật ở người bệnh dùng thuốc chống động kinh này.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này và điều chỉnh liều lượng, nếu cần.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Các barbituric là những chất gây cảm ứng enzym, gây tăng dị hoá các thuốc chống đông ở gan và làm giảm tác dụng của các thuốc này. Cảm ứng enzym không là một hiện tượng tức thời, cho nên điều trị phải bắt đầu ít nhất trước 10 ngày để không gây ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc chống đông.
- *Xử lý:* Phải lưu ý điều nói trên để điều chỉnh liều lượng và phải theo dõi sinh học (tỷ lệ chuẩn quốc tế INR và tỷ lệ prothrombin) thường xuyên hơn, lúc bắt đầu điều trị bằng thuốc chống đông, trong và khi ngừng barbituric. Kiểm tra việc theo dõi đều đặn này. Lưu ý giữ đúng giờ giấc dùng thuốc.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu barbituric qua đường tiêu hoá, do đó làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Dùng hai loại thuốc cách nhau ít nhất 1 - 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được dùng 1giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

Verapamil

- *Phân tích*: Tăng độ thanh lọc của verapamil (khoảng 4 lần) và sinh khả dụng bị giảm khoảng 5 lần. Tác dụng của verapamil bị giảm.
- *Xử lý:* Tất cả tuỳ thuộc mục tiêu điều trị chính và thời gian điều trị bằng thuốc này hay thuốc kia. Điều trị có thể thất bại.

Vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Khi điều trị dài hạn, các thuốc cảm ứng enzym này có thể làm tăng nhanh chuyển hoá của vitamin D, như vậy làm giảm tác dụng của vitamin D và làm rối loạn chuyển hoá calci.
- *Xử lý:* Phải tính đến thời gian điều trị. Cảm ứng enzym chỉ xuất hiện dần dần. Khi điều trị dài hạn bằng barbituric, phải điều chỉnh liều và nếu cần, bổ sung thêm vitamin D.

Zidovudin

- *Phân tích:* Suy rộng ra từ rifampicin và rifabutin, barbituric làm tăng chuyển hoá zidovudin nên làm giảm nồng độ zidovudin (cảm ứng enzym).
- *Xử lý*: Nếu thấy giảm đáp ứng với zidovudin, phải điều chỉnh liều của zidovudin.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính gây cổ ở những người nghiện amphetamin.
- *Xử lý:* Tính đến tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị, nếu thấy điều trị không ổn định.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của carbamazepin.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Theo dõi kỹ, nếu cần, nồng độ trong huyết thanh và luôn luôn cảnh giác khi ngừng điều trị. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Chất chủ vận morphin (7)

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Citalopram

- *Phân tích:* Tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ của thuốc ức chế tái thu nhận serotonin.
- *Xử lý:* Thận trọng với việc uống rượu trong khi điều trị, nhất là đối với người lái xe hoặc vận hành máy.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực. Với liều thông thường, rilmenidin không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các barbituric.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, khi cần phải phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, an thần mạnh gây buồn ngủ có hại cho người lái xe hoặc vận hành máy.
- *Xử lý*: Phải lưu ý đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ và không nên lái xe hoặc vận hành máy.

Methotrexat

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng không mong muốn của methotrexat, có thể do tăng ức chế dihydrofolat reductase.
- *Xử lý*: Vẫn cần lưu ý nguy cơ này, tuy methotrexat phần lớn được điều trị tại cơ sở chuyên khoa.

Phenytoin

- *Phân tích*: Chú ý tới thời điểm dùng các thuốc. Nếu dùng phenobarbital ngay trước phenytoin, nồng độ phenytoin sẽ tăng trong huyết tương do cạnh tranh ở khâu chuyển hoá. Nếu dùng phenytoin trước phenobarbital, không lường trước được những biến đổi của phenytoin.
- *Xử lý:* Phải chú ý đến thời điểm dùng thuốc và tuỳ theo trường hợp, điều chỉnh liều của hai thuốc khi cần phải phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa, do tính chất dược lý và các chỉ định của hai thuốc này. Primidon khi vào cơ thể sẽ chuyển thành phenobarbital, nên phối hợp có nguy cơ nhiễm độc phenobarbital.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Thuốc ức chế MAO có thể ức chế chuyển hoá barbituric ở gan và kéo dài tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Tương tác xảy ra tức thì.
- *Xử lý*: Phải chú ý đến tăng tác dụng buồn ngủ trong và sau điều trị, đặc biệt với người lái xe hoặc vận hành máy đòi hỏi tỉnh táo.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tăng dị hoá các thuốc chẹn beta đào thải qua gan, do cảm ứng enzym (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol), nên làm giảm tác dụng của các thuốc này, khi dùng barbituric kéo dài, ít nhất 3 tuần.
- *Xử lý*: Phải thận trọng với người động kinh: Nguy cơ mất dần tác dụng của thuốc chẹn beta. Theo dõi và đánh giá thường xuyên về lâm sàng hiệu quả điều trị (đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp) hoặc chọn một thuốc chẹn beta không bị chuyển hoá ở gan.

Thuốc chống động kinh: Ethosuximid;

Thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần;

Baclofen;

Thuốc an thần kinh: Benzamid; benzodiazepin; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc liên quan; phenothiazin; các loại khác: thioxanthen;

Thuốc chống trầm cảm: Fluoxetin; fluvoxamin; medifoxamin; Mianserin; oxaflozan;

Thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác, ngoài các loại trên: metaqualon;

Thuốc kìm tế bào: Interferon alpha tái tổ hợp;

Thuốc chống tăng huyết áp: Reserpin.

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc gây mê các loại (ngoài barbituric và thuốc gây mê bay chứa halogen); ketamin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và chọn liều. Khuyên người bệnh sắp được phẫu thuật báo cho người gây mê những thuốc mình dùng.

BENZAMID (DẪN CHẤT)

Thuốc an thần kinh, trong đó một số có những đặc tính chống vận động rõ rệt ở đường tiêu hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METOCLOPRAMID ống tiêm 10mg/2mL; dung dịch uống giọt 260mg/100mL; viên nén bao 10 mg; viên đạn 10mg; 20 mg

- Elitan ống tiêm 10mg/2mL
- Primperan dung dịch uống giọt 260mg/100mL
- Primperan viên nén bao 10 mg
- Primperan viên đạn 10mg; 20 mg
- Apo- Metoclop viên nén 10 mg

SULPIRID viên nén 200mg; nang 50mg; dung dịch uống 5mg/mL; dung dịch tiêm 100mg/2mL

- Dogmatil viên nén 200mg
- Dogmatil nang 50mg
- Sulpiride nang 50mg
- Dogmatil dung dịch uống 5mg/mL
- Dogmatil dung dịch tiêm 100mg/2mL
- Maxdotyl nang 50mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **U tế bào ưa crom:** Cơn tăng huyết áp do sulfirid đã được mô tả, đòi hỏi phải kiểm tra sức khoẻ nghiêm ngặt.

Thận trọng: mức độ 2

- **Động kinh:** Có khả năng hạ ngưỡng gây động kinh.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thực phẩm - rượu**: Benzamid có thể tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của rượu.
- **Thời kỳ cho con bú**: Metoclopramid qua được sữa mẹ.
- **Suy tim/suy mạch vành**: Đặc biệt, nguy cơ hạ huyết áp trong trường hợp bệnh tim mạch nặng.
- **Suy thận**: Vì các benzamid đào thải qua thận, cần giảm liều và kê đơn thành từng đợt điều trị gián đoạn, đối với người suy thận nặng.
- **Người cao tuổi:** Thận trọng, vì tính nhạy cảm với thuốc ở những người bệnh cao tuổi (an thần, hạ huyết áp).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; bretylium; disopyramid; flecainid hoặc thuốc tương tự; glycosid trợ tim; halofantrin; pentamidin; sotalol; vincamin

- *Phân tích*: Trong nhóm benzamid, sultoprid là thuốc duy nhất có thể có nguy cơ. Tất cả các thuốc giảm co cơ (làm chậm nhịp tim) có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất nhất là xoắn đỉnh, bởi các tính chất điện sinh lý cộng thêm vào của sultoprid.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và phải cấm phối hợp này.

Bepridil

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ biểu hiện trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Chỉ có sultoprid, thuốc duy nhất trong nhóm benzamid, do tính chất kéo dài khoảng QT, có thể dẫn đến rối loạn nhịp thất (xoắn đỉnh). Nguy cơ này phụ thuộc vào liều sultoprid.
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây tử vong này.

Levodopa

- *Phân tích*: Phối hợp levodopa với một số thuốc có tác dụng đối kháng cường dopaminergic có thể dẫn đến những tác dụng đối kháng.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này, trừ khi tìm kiếm một đối kháng dược lý, sự tìm kiếm này phải được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa.

Macrolid

- *Phân tích*: Trong nhóm macrolid, hiện nay chỉ mới biết duy nhất có erythromycin tiêm tĩnh mạch có thể gây xoắn đỉnh với thuốc duy nhất sultoprid trong nhóm benzamid.
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp đặc biệt gây tử vong này. Ngay cả khi dùng một mình, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Không nên tiêm thuốc ồ ạt cả liều, mà phải truyền nhỏ giọt tĩnh mạch, liên tục hoặc phân đoạn, thời gian cho thuốc mỗi lần truyền tối thiểu phải là 60 phút.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Với một số thuốc an thần kinh dẫn chất của các phenothiazin có sự cộng hợp các tác dụng không mong muốn, biểu hiện bằng nguy cơ các tác dụng ngoài tháp nặng lên. Hơn nữa, tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là xoắn đỉnh, do hiệp đồng các tác dụng điện sinh lý, chỉ được mô tả riêng cho sultoprid.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị. Xin nói rõ là, trong nhóm benzamid, chỉ có sultoprid có thể tăng thêm các nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh, đôi khi tiến triển thành rung thất, gây tử vong.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp. Hoặc chọn một fluoroquinolon khác, hoặc một thuốc khác tuỳ theo mục tiêu điều trị. Nếu nhất thiết phải phối hợp, bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc này (nhất là với metoclopramid) có thể dẫn đến đối kháng tác dụng trên nhu động ruột.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp này vì nguy cơ điều trị thất bại

Thuốc kháng histamin, kháng H_1 không an thần

- *Phân tích*: Tương tác chỉ được mô tả với astemizol, terfenadin. Tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, đôi khi tiến triển thành rung thất gây tử vong.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp, nên chọn một kháng histamin không an thần không gây xoắn đỉnh (cetirizin, loratadin).

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Thuốc ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B kéo dài tác dụng của levodopa, nên thường được phối hợp với thuốc này. Do đó, tương tác giống

như tương tác của levodopa. Sự phối hợp levodopa với một số thuốc có những tác dụng đối kháng dopaminergic có thể dẫn đến những tác dụng đối kháng.

- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này, trừ khi tìm kiếm một đối kháng dược lý, sự tìm kiếm này phải được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Corticoid-khoáng; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; tetracosactid; thuốc lợi niệu thải kali

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với sultoprid, thuốc duy nhất trong nhóm benzamid. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Nếu nhất thiết phải phối hợp, phải thường xuyên theo dõi khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu.

Dantrolen

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng các tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Giảm tác dụng hạ huyết áp do ức chế sự tái thu nhận guanethidin tại nơron bởi các benzamid an thần kinh.
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc hạ huyết áp khác. Không nên phối hợp.

Lithi (muối)

- *Phân tích*: Những tai biến độc thần kinh kiểu hội chứng lú lẫn đã được thông báo ở người bệnh dùng phối hợp này.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị, trừ khi người bệnh ở cơ sở chuyên khoa.

Methyldopa

- *Phân tích*: Các thuốc an thần kinh nói chung có nguy cơ làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp do chẹn tái thu nhận lại các sản phẩm chuyển hoá của methyldopa tại các nơron adrenergic. Ngoài ra, tất cả các thuốc an thần kinh còn có thêm một nguy cơ làm hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Phải lưu ý nguy cơ biến động huyết áp này do các thuốc an thần kinh và lựa chọn cách điều trị. Nếu cần phải phối hợp, thông báo cho người bệnh,

để người bệnh cần phải uống thuốc đều đặn vào giờ cố định và tăng cường tự theo dõi. Nếu không, thay đổi chiến lược điều trị. Khuyên người bệnh đến khám lại nếu thấy huyết áp biến động.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng gây buồn ngủ. Một số thuốc có thể cho một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Không nên uống rượu khi điều trị thuốc này. Nguy cơ buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Succinylcholin/metoclopramid

- *Phân tích*: Tác dụng chẹn thần kinh - cơ của succinylcholin có thể tăng, gây ức chế hô hấp và ngừng thở. Tương tác xảy ra nhanh. Metoclopramid có thể ức chế cholinesterase huyết tương, là enzym cần cho chuyển hoá của succinylcholin.
- *Xử lý:* Cần thận trọng khi phối hợp. Giám sát chặt chẽ chức năng thần kinh cơ và khi cần phải hỗ trợ hô hấp bằng máy thở.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp (đặc biệt với sultoprid) .
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu nhất thiết phải phối hợp, phải theo dõi thường xuyên khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ...

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; baclofen; benzodiazepin; dextropropoxyphen; thuốc chống động kinh không barbituric (ethosuximid); thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (metaqualon, ethosuximid).

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Vì có tính chất đối kháng dopaminergic, nên có khả năng tăng nồng độ prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.

- *Xử lý:* Tác dụng đối kháng này có nguy cơ gây nhiễu đến mục tiêu điều trị chính. Cần theo dõi phối hợp hoặc thay đổi thuốc phối hợp.

Buspiron

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng buồn ngủ. Với một số thuốc có thể thấy một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp hai thuốc, vì không thể cản trở người bệnh uống rượu. Nguy cơ buồn ngủ nguy hiểm với người lái xe hoặc vận hành máy.

Butyrophenon; thuốc an thần kinh các loại (nhóm thioxanthen); reserpin

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn làm nặng thêm các tác dụng ngoài tháp.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều. Theo dõi lâm sàng.

Clozapin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ làm giảm huyết áp nhiều.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và điều chỉnh ngay liều của thuốc thuộc nhóm benzamid trong và sau khi ngừng điều trị bằng clozapin.

Medifoxamin; paroxetin; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liêu của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Ngoài tăng thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, natri valproat và các dẫn chất còn làm tăng nồng độ benzamid trong huyết tương, có lẽ do ức chế enzym và giảm dị hoá.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, điều chỉnh và giảm liều benzamid. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Vì thuốc kháng acid làm giảm hấp thụ qua đường tiêu hoá, nên tác dụng của thuốc phối hợp bị giảm.
- *Xử lý*: Nhất thiết phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất từ 1 giờ đến 2 giờ. Thường uống thuốc kháng acid 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng các tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Người bệnh trước khi phải phẫu thuật cần báo cho bác sĩ gây mê những thuốc mình dùng.

Thuốc ức chế ezym chuyển dạng engiotensin

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng làm hạ huyết áp của các thuốc có tính chất an thần kinh, do đó gây hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp, trong và sau khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Nếu cần thì điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và yêu cầu tuân thủ. Đặc biệt chú ý ở người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể làm tăng tính hung hãn ở những người nghiện amphetamin.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị, nếu thấy điều trị có vẻ không ổn định.

Barbituric; fluoxetin; fluvoxamin; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần; các thuốc ức chế MAO không chọn lọc; oxaflozan; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng các tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực. Ghi chú là rilmenidin, với liều thông thường, không tăng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc đó.

- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo an thần mạnh, có hại đặc biệt ở những người lái xe và người vận hành máy.
- *Xử lý:* Lưu ý đến tăng tác dụng an thần này để cho những lời khuyên thích hợp (tránh lái xe hoặc vận hành máy).

Metoclopramid

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của mefloquin có thể tăng làm tăng khả năng gây độc cho tim mạch, đường tiêu hoá và hệ thần kinh trung ương. Tương tác xảy ra nhanh. Có thể do dạ dày tăng co bóp làm tăng nhanh hấp thu mefloquin ở ruột non.
- *Xử lý:* Cần theo dõi sự tăng độc tính của mefloquin khi phối hợp với metoclopramid. Nếu nghi có tương tác xảy ra, cần giảm liều mefloquin.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc tương tự

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa, nếu đã bị phụ thuộc thuốc, phối hợp hai thuốc có thể lại càng tăng thêm nguy cơ phụ thuộc thuốc.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng các tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ tăng ức chế hô hấp khi gây mê.

BENZIMIDAZOL (DẪN CHẤT)

Các dẫn chất benzimidazol có hoạt tính trên giun kim, giun đũa, giun móc, giun tóc và ở mức độ ít hơn trên giun lươn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLUBENDAZOL viên nén 100 mg

- Fluvermal viên nén 100 mg
- Vermiflu viên nén 100 mg

MEBENDAZOL viên nén 100 mg; 500 mg; hỗn dịch uống 50 mg/mL

- Benda 500 viên nén 500 mg
- Fugacar viên nén 500 mg
- Fugacar choco hỗn dịch uống 50 mg/mL
- Helmintol viên nén 100 mg
- Mebendazol viên nén 500 mg

ALBENDAZOL viên nén 200 mg; 400 mg

- Al - 400 viên nén 400 mg
- Albendazol viên nén 400 mg
- Miten 400 viên nén 400 mg
- Sudo-Albendazole viên nén 400 mg
- Ten 400 viên nén 400 mg
- Zentel viên nén 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Vì thận trọng, trong ba tháng đầu của thai kỳ: tính vô hại ở người mang thai chưa được xác định. Khả năng sinh quái thai ở động vật đã được chứng minh.

BENZODIAZEPIN (DẪN CHẤT)

Thuốc an thần, tính chất gây ngủ, giải lo, có ảnh hưởng tới trí nhớ, giãn cơ và chống co giật ở các mức độ khác nhau. Thuốc giải độc của nhóm thuốc này là flumazenil.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BROMAZEPAM viên nén 1 mg; 3 mg; 6 mg

- Lenitin viên nén 1 mg; 3 mg; 6 mg
- Lexomil viên nén 6 mg

DIAZEPAM: viên nén 2 mg, 5 mg, 10 mg; siro 2 mg/5mL; thuốc đạn 5 mg, 10 mg; ống tiêm 10 mg/ 2 mL

- Seduxen viên nén 5mg; ống tiêm 10mg/2ml
- Valium viên nén 2 mg; 5 mg; 10 mg
- Valium thuốc tiêm 10 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ, gây nguy cơ suy hô hấp cấp và tác dụng an thần, gây ngủ ở trẻ sơ sinh. Clordiazepoxyd tăng tiết sữa.
- **Trầm cảm:** Nguy cơ che lấp các dấu hiệu của bệnh mà không chữa được bệnh.
- **Thời kỳ mang thai:** Nghi gây quái thai khe vòm miệng, sứt môi, đối với clordiazepoxyd, diazepam, nitrazepam. Nguy cơ hội chứng thấm nhiễm ở trẻ sơ sinh đối với diazepam khi dùng kéo dài (rối loạn giấc ngủ, vật vã, ức chế hô hấp và hạ nhiệt).
- **Suy hô hấp; hen**: Benzodiazepin làm suy giảm hô hấp do tác động lên hệ thần kinh trung ương.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống - rượu:** Tăng tác dụng an thần buồn ngủ của các benzodiazepin (buồn ngủ, vô cảm, các phản xạ chậm lại).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan:** Suy gan làm chậm sự giáng hoá và đào thải benzodiazepin và làm tăng độc tính của chúng.
- **Suy thận**: Suy thận làm chậm sự đào thải của benzodiazepin và làm tăng độc tính của chúng.
- **Nhược cơ:** Benzodiazepin làm giãn cơ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Indinavir

- *Phân tích:* Indinavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, dẫn đến giảm chuyển hoá benzodiazepin, là thuốc được chuyển hoá chủ yếu bằng isoenzym đó, (hiện tượng cạnh tranh) và do đó tăng nồng độ trong huyết tương và độc tính. Nguy cơ an thần kéo dài và ức chế hô hấp sâu (được mô tả với midazolam, triazolam, alprazolam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Cần thay thế thuốc.

Nelfinavir

- *Phân tích*: Nelfinavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, dẫn đến giảm chuyển hoá benzodiazepin, là thuốc được chuyển hoá chủ yếu bằng isoenzym đó (hiện tượng cạnh tranh) và do đó tăng nồng độ trong

huyết tương và tăng độc tính. Nguy cơ an thần kéo dài và ức chế hô hấp sâu (được mô tả với midazolam, triazolam, alprazolam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Cần thay thế thuốc.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, dẫn đến giảm chuyển hoá benzodiazepin, là thuốc được chuyển hoá chủ yếu bằng cytochrom P_{450} đó (hiện tượng cạnh tranh) và do đó tăng nồng độ trong huyết tương và nguy cơ tăng độc tính. Nguy cơ an thần kéo dài và ức chế hô hấp sâu (được mô tả với alprazolam, dikali clorazepat, diazepam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Buspiron; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; dantrolen; glutethimid hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; paroxetin; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Tăng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Kê đơn*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu, và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Macrolid

- *Phân tích:* Chỉ có triazolam và midazolam là tăng tác dụng khi phối hợp với erythromycin, roxythromycin hoặc clarithromycin (ức chế enzym).
- *Xử lý*: Khi phối hợp với midazolam cần phải lưu ý đến tác dụng phụ hoặc phải điều chỉnh liều: còn đối với triazolam, không nên phối hợp (rối loạn ứng xử đã được thông báo trong y văn).

Rifamycin

- *Phân tích:* Khi phối hợp các rifamycin (là chất gây cảm ứng enzym) với benzodiazepin, sự oxy hoá các benzodiazepin thông qua cytochrom P_{450} tăng lên, làm cho tác dụng dược lý của các thuốc này giảm.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng trên lâm sàng với các benzodiazepin khi bắt đầu dùng và khi ngừng dùng rifamycin. Hiệu chỉnh liều khi cần. Nếu điều kiện cho phép, có thể dùng temazepam (Restoril) là loại benzodiazepin không bị cytochrom P_{450} oxy hoá, do đó không có tương tác với rifamycin.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng các tác dụng an thần buồn ngủ. Một số thuốc, có thể thấy gây một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Không kê đơn thuốc này, vì không thể ngăn cản người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; thuốc chống động kinh không barbituric (Ethosuximid)

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần gây ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Benzamid

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Hiệp đồng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Thận trọng khi điều trị ngoại trú, với người lái xe và người vận hành máy. Cần nhớ rằng rilmenidin, với liều thông thường, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của benzodiazepin.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Các estrogen có thể ức chế các enzym tham gia vào quá trình oxy hoá các benzodiazepin ở gan (clorazepat, flurazepam, triazolam), còn đối với các benzodiazepin liên kết với acid glycuronic thì điều này còn tranh cãi. Nguy cơ tăng tác dụng của các benzodiazepin dùng thời gian dài.
- *Xử lý*: Vì nửa đời của các benzodiazepin có thể kéo dài, giảm liều ở các phụ nữ dùng thuốc ngừa thai dài hạn. Thận trọng với phụ nữ lái xe và phụ nữ cần luôn luôn tỉnh táo.

Flumazenil

- *Phân tích:* Đối kháng dược lý học tác động trên cùng các thụ thể và được sử dụng trong điều trị.
- *Xử lý:* Chủ yếu được các bác sĩ chuyên khoa gây mê và các đơn vị chăm sóc tích cực sử dụng để điều trị quá liều hoặc để làm ngừng ngủ li bì hoặc ngừng mê. Chỉ có bác sĩ thực hành có kinh nghiệm mới được cho thuốc.

Lansoprazol

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: Cần thận trọng với các thuốc được chuyển hoá bởi các cytochrom P_{450}, cụ thể là lansoprazol, vì có nguy cơ giảm hoạt tính các thuốc đó, do cảm ứng enzym, có thể dẫn đến thất bại trong điều trị.
- *Xử lý*: Lansoprazol là thuốc tương đối mới và các nhận xét lâm sàng còn thiếu. Đây là các tương tác có thể có và khuyên nên gửi các nhận xét lâm sàng cho các Trung tâm cảnh giác dược. Đặt lại nguy cơ trong bối cảnh điều trị. Thông báo cho người bệnh, điều chỉnh liều tuỳ thuộc vào các xét nghiệm sinh hoá khi bắt đầu và kết thúc điều trị bằng lansoprazol.

Levodopa

- *Phân tích*: Tác dụng điều trị của levodopa có thể bị giảm, thậm chí mất, ở một số người bệnh khi dùng các benzodiazepin như clordiazepoxyd, diazepam và nitrazepam.
- *Xử lý*: Cần theo dõi tương tác này, đã được xác định với các thuốc kể trên, để điều trị tốt bệnh Parkinson. Với các benzodiazepin khác, cần cảnh giác và thông báo cho Trung tâm cảnh giác dược những thất bại điều trị trong trường hợp phối hợp.

Nilutamid

- *Phân tích*: Có lẽ vì các tính chất ức chế enzym của nilutamid, có nguy cơ kéo dài và tăng các tác dụng của một số benzodiazepin có thể bị chuyển hoá.
- *Xử lý*: Với một số benzodiazepin như diazepam, alprazolam, dikali clorazepat, flurazepam, nitrazepam, triazolam hoặc clordiazepoxyd thì nguy

cơ ngủ gà tăng. Hoặc chọn một benzodiazepin không bị chuyển hoá, hoặc điều chỉnh liều các benzodiazepin, lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị.

Omeprazol

- *Phân tích*: Ức chế một số cytochrom P_{450} có thể dẫn đến chậm trễ trong chuyển hoá một số thuốc, tăng nồng độ của chúng trong huyết thanh và trong trường hợp này, tăng những tác dụng không mong muốn do quá liều.
- *Xử lý*: Tương tác chỉ có thể xảy ra với các benzodiazepin đã chuyển hoá kiểu clordiazepoxyd, diazepam, flurazepam, triazolam..., bằng cách chẹn chuyển hoá của chúng, các tác dụng an thần, giải lo tăng lên. Hoặc giảm liều hoặc đổi thuốc ức chế bơm proton khác cho những người bệnh này.

Phenytoin

- *Phân tích*: Có thể có nguy cơ tăng hoặc giảm nồng độ phenytoin trong huyết thanh không dự đoán được.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh về mặt lâm sàng và theo dõi về sinh học nồng độ phenytoin.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrolimus trong huyết tương, được quan sát in vitro chỉ riêng với midazolam. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Nên giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin trong máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong khi điều trị và khi ngừng điều trị.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế các enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) cần cho chuyển hoá một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy, nồng độ trong huyết tương của một số benzodiazepin sẽ tăng (nguy cơ quá liều), nhưng cũng bằng cách ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Cimetidin ức chế các oxydase gan chịu trách nhiệm về chuyển hoá các benzodiazepin, nên tác dụng dược lý của chúng tăng. Điều này không được mô tả với các benzodiazepin liên kết với acid glycuronic: lorazepam, oxazepam, temazepam.
- *Xử lý*: Với một số benzodiazepin như diazepam, alprazolam, dikali clorazepat, flurazepam, nitrazepam, triazolam hoặc clordiazepoxyd, tăng nguy cơ ngủ gà khi phối hợp với cimetidin. Hoặc thay đổi thuốc chống loét, hoặc điều chỉnh liều các benzodiazepin lúc bắt đầu, trong khi và sau khi điều trị. Báo cho người bệnh về những nguy cơ ngủ gà, khuyên họ đặc biệt cảnh giác khi lái xe và/hoặc vận hành máy.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Có thể giảm độ thanh lọc của clordiazepoxid và các benzodiazepin có thể chuyển hoá như midazolam và triazolam, đặc biệt khi phối hợp với ketoconazol và itraconazol.
- *Xử lý*: Cần theo dõi khi phối hợp, đặc biệt với ketoconazol là thuốc chống nấm độc với gan nhất. Phải chú ý đến nguy cơ gia tăng an thần buồn ngủ. Chuyển những nhận xét, nếu có, tới Trung tâm cảnh giác dược.

Thuốc gây mê không barbituric; thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, báo cho thầy thuốc gây mê biết những thuốc đang dùng.

Zidovudin

- *Phân tích*: Ức chế cạnh tranh quá trình liên kết zidovudin với acid glycuronic và giảm độ thanh lọc của nó, nhất là với các benzodiazepin liên kết với acid glycuronic (lorazepam, oxazepam, temazepam). Nguy cơ tăng độc tính của zidovudin.
- *Xử lý*: Sự phối hợp cần được theo dõi về mặt lâm sàng; nếu có thể, tránh phối hợp, trong trường hợp tăng độc tính của zidovudin; hoặc chọn dùng một benzodiazepin đã chuyển hoá.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở những người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh nên gặp lại bác sĩ điều trị, nếu thấy điều trị không ổn định.

Barbituric; clozapin; fluoxetin; fluvoxamin; metyldopa; mianserin; oxaflozan; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc kháng histamin kháng H_1, an thần; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Kê đơn*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, khi cần phối hợp. Nghĩ tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc gây mê nhóm barbituric

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và chọn liều.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc, khi cần phải phối hợp. Nghĩ tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Cisaprid

- *Phân tích:* Tăng vận tốc hấp thu, được mô tả duy nhất với diazepam, do đó có nguy cơ tăng tính chất an thần.
- *Xử lý:* Khuyên không nên dùng diazepam trong thời gian điều trị bằng cisaprid, nhất là đối với những người vận hành máy và lái xe (giảm tỉnh táo). Cẩn thận với các biệt dược được mách hoặc tự dùng thuốc có thể chứa rượu: tác dụng còn tăng thêm.

Citalopram

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng an thần của chất ức chế tái thu nhận serotonin.
- *Xử lý:* Thận trọng khi đồng thời uống rượu, nhất là với người lái xe và người vận hành máy.

Cura các loại

- *Phân tích*: Một số nghiên cứu cho thấy diazepam và các benzodiazepin khác có thể tăng tác dụng của các loại cura. Một số nghiên cứu khác lại thấy có thể phối hợp mà không tăng tác dụng đó.
- *Xử lý*: Sự phối hợp phải thực hiện tại cơ sở chuyên khoa. Người bệnh cần cho bác sĩ gây mê biết những thuốc mình đã dùng, đặc biệt benzodiazepin. Bác sĩ gây mê nên theo dõi phối hợp thuốc này vì các nghiên cứu không cho kết luận thống nhất.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo an thần buồn ngủ mạnh, đặc biệt có hại với những người lái xe và vận hành máy.
- *Kê đơn*: Phải lưu ý sự tăng tác dụng an thần này và cho những lời khuyên thích hợp (tránh lái xe hoặc vận hành máy; thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm).

Saquinavir

- *Phân tích*: Do cạnh tranh ở khâu các cytochrom P_{450}, saquinavir có thể làm giảm sự chuyển hoá của benzodiazepin với hậu quả là tăng nồng độ trong huyết tương và tăng độc tính (đã được mô tả với triazolam và midazolam).
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh chặt chẽ để phát hiện các tác dụng độc.

BENZOFURAN (DẪN CHẤT)

Thuốc chữa bệnh gút, tạo thuận lợi thải trừ acid uric

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENZBROMARON viên nén (25 mg benzbromaron; 100 mg alopurinol); viên nén 100 mg

- Desatura viên nén (25 mg benzbromaron; 100 mg alopurinol)
- Desuric viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh gút**: Bệnh gút thứ phát sau các bệnh máu.
- **Sỏi thận:** Vì tính chất gây acid uric niệu của các thuốc này.

Thận trọng: mức độ 2

- Cường giáp: Khi dùng benziodaron, một thuốc chứa iod, những trường hợp giảm năng và cường giáp hồi phục khi ngừng thuốc đã có thông báo.
- Suy thận: Vì các benzofuran gây acid uric niệu, nên chống chỉ định dùng trong trường hợp suy thận nặng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Salicylat

- *Phân tích*: Giảm các tác dụng gây acid uric niệu của hai thuốc dùng đồng thời. Hình như có sự cạnh tranh về đào thải acid uric ở thận. Không những có nguy cơ thất bại trong điều trị mà còn nguy cơ bệnh cảnh nặng thêm.
- *Xử lý:* Nên dùng một thuốc giảm đau chống viêm khác thay dẫn chất salicylat.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: với liều mạnh, tăng hàm lượng các kháng vitamin K, do giảm dị hoá ở gan.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc chữa gút. Theo dõi kỹ tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) và/ hoặc tỷ lệ prothrombin.

BENZOYL PEROXYD

Thuốc có tác dụng kháng khuẩn mạnh và tác dụng tiêu lớp sừng

Với nồng độ thấp (từ 2,5 đến 10%), chế phẩm được dùng để chữa bệnh trứng cá. Với các nồng độ mạnh hơn (20%), chế phẩm được dùng để chữa các loét giãn tĩnh mạch vì giúp tạo mô hạt.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENZOYL PEROXYD gel bôi da 2,5%; 5%; 10%

- Acnecide gel bôi da 5 và 10%
- Eclaran 5 gel bôi da 5%
- Oxy 10 gel bôi da 10%
- Oxy 5 gel bôi da 5%
- Panoxyl gel bôi da 2,5%; 5%; 10%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- Không dung nạp các peroxyd.

BENZYL BENZOAT

Thuốc diệt ve, dùng để diệt con ghẻ, mò đỏ, rận

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENZYL BENZOAT nhũ dịch dùng ngoài 25%

- Benzyl benzoat nhũ dịch dùng ngoài 25%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trường hợp khác:** Tránh dùng thuốc này trên da có tổn thương (tăng nguy cơ tác dụng toàn thân), độc.

BEPRIDIL

Thuốc chống đau thắt ngực, chẹn kênh calci, có tính chất chống loạn nhịp tim (nhóm I theo phân loại Vaughan-Williams: chất ổn định màng). Bepridil có thể gây xoắn đỉnh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BEPRIDIL viên nén 100 mg

- Cordium viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai:** Không nên dùng thuốc cho người mang thai.
- **Suy tim:** Bepridil giảm hoạt động của tim và giảm tiêu thụ oxy của cơ tim do chẹn calci vào tế bào tim, với nguy cơ truỵ tim hoặc suy tâm thất trái, ở người suy tim không bù trừ.

Thận trọng: mức độ 2

- Bloc nhĩ thất.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Người cao tuổi**: Giảm liều đối với người bệnh cao tuổi vì tác dụng ức chế cơ tim của thuốc chống đau thắt ngực này và tránh phối hợp với các thuốc làm chậm nhịp tim khác.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; bretylium; disopyramid; quinidin hoặc dẫn chất; vincamin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng, nhất là khi có các yếu tố thuận lợi như hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ

trước (chỉ biểu hiện trên điện tâm đồ). Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất tri giác).

- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp vì có tiềm năng gây tử vong.

Benzamid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng, nhất là khi có các yếu tố thuận lợi như hạ kali máu, nhịp tim chậm và một khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ). Chú ý, sultoprid là thuốc duy nhất trong nhóm benzamid, do tính chất điện sinh lý đặc biệt, có thể hiếm gây rối loạn nhịp tim, trong đó có xoắn đỉnh. Loạn nhịp tim (xoắn đỉnh) xuất hiện tuỳ thuộc vào liều.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp, vì có tiềm năng gây tử vong.

Dantrolen

- *Phân tích*: Rung thất gây tử vong, luôn luôn quan sát được ở động vật. Vì thận trọng, chống chỉ định phối hợp, ngay cả khi ở một số người, phối hợp không thấy gây trở ngại.
- *Xử lý*: Không phối hợp nếu không có mọi phương tiện theo dõi và can thiệp tức thì (cơ sở hồi sức)

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích*: Tương tác chỉ được mô tả với astemizol, kháng histamin H_1 được coi là không an thần: tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Vì chống chỉ định phối hợp, chọn một thuốc kháng histamin không an thần khác không gây xoắn đỉnh (cetirizin, loratadin).

Macrolid

- *Phân tích*: Trong nhóm macrolid, (theo hiểu biết hiện nay của chúng ta) chỉ duy nhất có erythromycin tiêm tĩnh mạch có thể dễ gây xoắn đỉnh (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, blốc nhĩ thất), nhất là khi có hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ). Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất tri giác).
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp đặc biệt gây tử vong này. Ngay cả khi dùng một mình, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Khuyên không nên tiêm thuốc nhanh cả liều, mà phải truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục hoặc gián đoạn, thời gian cho thuốc mỗi lần truyền tối thiểu phải là 60 phút.

Ritonavir

- *Phân tích*: Vì ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, nên làm giảm, do tính chất cạnh tranh, chuyển hoá của bepridil, một thuốc được chuyển hoá mạnh bởi các cytochrom P_{450}. Do đó, nồng độ bepridil trong huyết tương tăng và có nguy cơ tăng độc tính. Nguy cơ độc với tim: khoảng QT kéo dài và xuất hiện xoắn đỉnh. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Tìm cách thay thế thuốc.

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất ý thức), đôi khi tiến triển thành rung thất, gây tử vong.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp thuốc. Nên chọn một fluoroquinolon khác, hoặc một thuốc khác, tuỳ theo mục tiêu điều trị. Nếu nhất thiết phải phối hợp, bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Verapamil

- *Phân tích:* Vì nguy cơ xoắn đỉnh do bepridil, nên tránh phối hợp với một thuốc chống loạn nhịp làm chậm nhịp tim.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp này, trừ khi được theo dõi thường xuyên (cơ sở hồi sức). Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp tim với nhau nói chung rất khó, đòi hỏi tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ, nhưng riêng bepridil thì cần tránh.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amphotericin B

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với amphotericin B tiêm, nhất là khi có hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ). Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất tri giác).
- *Xử lý:* Không nên phối hợp. Dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu nhất thiết phải phối hợp, phải sẵn có phương tiện theo dõi thường xuyên (monitoring) khoảng QT và tiến hành kiểm tra thường xuyên kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu, như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút...

Glucocorticoid; halofantrin; corticoid-khoáng; pentamidin; tetracosactid; thuốc nhuận tràng kích thích.

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và một khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo thuận lợi cho xoắn đỉnh xuất hiện.

- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu nhất thiết phải phối hợp, phải sẵn có phương tiện theo dõi thường xuyên (monitoring) khoảng QT và tiến hành kiểm tra thường xuyên kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu, như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút...

Thuốc lợi tiểu thải kali; furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh xuất hiện.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu nhất thiết phải phối hợp, phải sẵn có phương tiện theo dõi thường xuyên (monitoring) khoảng QT và tiến hành kiểm tra thường xuyên kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu, như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút...

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích*: Sử dụng kéo dài thuốc nhuận tràng làm trơn (cũng như tiêu chảy nặng) có thể gây hạ kali máu.
- *Xử lý:* Nếu cần phải phối hợp thuốc nhuận tràng làm trơn với thuốc này, phải dự phòng hạ kali máu bằng cách bổ sung kali và, tuỳ theo lâm sàng, theo dõi điện tâm đồ (nguy cơ hạ kali máu ít hơn so với các thuốc nhuận tràng kích thích). Khuyên người bệnh tự bổ sung kali (ăn nhiều chuối, mận...). Cần nhớ hạ kali máu biểu hiện qua triệu chứng mệt mỏi, yếu cơ, thậm chí chuột rút. Nếu các triệu chứng đó xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Calci

- *Phân tích*: Có thể dùng phối hợp để điều trị quá liều thuốc chẹn calci và ngược lại. Tác dụng dược lý có được chủ yếu bằng calci tiêm tĩnh mạch, như vậy calci tiêm tĩnh mạch làm giảm tác dụng thuốc chẹn calci. Calci uống không có tương tác này.
- *Xử lý:* Phối hợp này đã được dùng để điều trị hạ huyết áp và nhịp tim chậm do bepridil gây ra. Có thể dùng phối hợp này để điều trị quá liều thuốc chẹn calci, hoặc rung thất do calci gluconat gây nên.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của bipridil trong và sau khi ngừng điều trị bằng clozapin. Thận trọng đặc biệt khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Tác dụng hạ huyết áp nhẹ của dextropropoxyphen, cũng như các thuốc hạ huyết áp khác làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp và tăng thêm nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Cần theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng hoặc nhẹ. Nếu cần, điều chỉnh liều một hoặc hai thuốc. Lập một kế hoạch uống thuốc đều dặn. Khuyên người bệnh, nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều một hoặc cả hai thuốc, nếu cần. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Rối loạn tính tự động của tâm thất, khi phối hợp hai thuốc làm chậm nhịp tim (nguy cơ nhịp tim chậm quá mức) Rối loạn dẫn truyền xoang-thất, có thể dẫn đến suy tim.
- *Xử lý*: Phối hợp phải được quản lý tại cơ sở chuyên khoa, để theo dõi người bệnh liên tục, chủ yếu khi bắt đầu điều trị.

Thuốc chẹn alpha

- *Phân tích*: Phối hợp hai tác dụng dược lý chống tăng huyết áp khi thuốc , có thể dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp quan trọng ở người bệnh.
- *Xử lý*: Có thể phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp khi thuốc kia chưa đủ tác dụng. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ hạ huyết áp và đề nghị một kế hoạch uống thuốc được trải đều trong ngày, có tính đến tính chất dược lý của các thuốc. Khuyên người bệnh tự theo dõi huyết áp đều đặn khi dùng thêm thuốc thứ hai và khi ngừng một trong hai thuốc.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Vì các thuốc này có tác dụng giảm co sợi cơ tim rõ rệt (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt với thuốc chẹn beta), có nguy cơ nhịp tim chậm quá mức, ngừng xoang tim, rối loạn dẫn truyền xoang và nhĩ - thất và suy tim.
- *Xử lý*: Chỉ có thể kê đơn phối hợp được, nếu theo dõi điện tâm đồ thường xuyên, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi và khi bắt đầu điều trị. Thận trọng khi ngừng hai liệu pháp đối với người bị đau thắt ngực.

Nitrat chống co thắt mạch vành; nicorandil

- *Phân tích:* Phối hợp với bất cứ thuốc nào có tác dụng chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp đôi khi có thể dẫn tới choáng.

- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng thêm nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng hoặc nhẹ. Nếu cần, điều chỉnh liều một hoặc hai thuốc. Lập một kế hoạch uống thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều một hoặc cả hai thuốc. Tăng cường theo dõi với người cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Có thể có rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất, nhất là với halothan và ethran.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp được phẫu thuật báo cho thầy thuốc gây mê biết về những thuốc mình dùng.

Thuốc gây mê nhóm barbituric

- *Phân tích*: Dùng đồng thời thuốc chống tăng huyết áp hoặc thuốc có thể gây hạ huyết áp với các thuốc gây mê nhóm barbituric có thể gây hạ huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh, phải qua phẫu thuật, báo cho thầy thuốc gây mê biết các thuốc đang dùng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích:* Tăng tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Cần phải điều chỉnh liều. Lập một kế hoạch uống thuốc và khuyên người bệnh tuân thủ. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh theo dõi huyết áp đều đặn cho tới khi đạt một sự cân bằng điều trị.

Thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu

- *Phân tích*: Hạ kali máu, nhịp tim chậm và một khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo thuận lợi cho xoắn đỉnh xuất hiện.
- *Xử lý*: Nếu nhất thiết phải phối hợp, phải sẵn có phương tiện theo dõi thường xuyên (monitoring) khoảng QT và tiến hành kiểm tra thường xuyên kali máu. Chú ý đến dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu, như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút...

BETAHISTIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc hoạt động ở khâu tuần hoàn mê đạo, có tính chất chống chóng mặt. Thuốc tương tự histamin (betahistin)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BETAHISTIN

- Merislon viên nén 6mg

ACETYL - LEUCIN viên nén 500 mg; ống tiêm 500 mg/5mL

- Tanganil viên nén 500 mg; ống tiêm 500 mg/5mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai:** Khuyên không nên dùng betahistin với người mang thai, vì thận trọng khi chưa có dữ liệu.
- **Loét dạ dày-tá tràng; viêm dạ dày:** Betahistin có khả năng gây cơn đau dạ dày.
- **Trường hợp khác:** U tế bào ưa crom (do betahistin)

BIGUANID

Thuốc chống tiểu đường. Cơ chế tác dụng chủ yếu do glucose được sử dụng tốt hơn ở tế bào. Thuốc không tác dụng trên sự tiết insulin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BUFORMIN viên nén 50 mg

- Silubin viên nén 50 mg

METFORMIN viên nén 250mg; 270mg; 500mg; 850mg; viên nén bao phim 500mg; 850mg

- Diafase viên nén 500mg
- Glucofine viên nén bao 500 mg; 850mg
- Metformin viên nén 250 mg
- Metformin viên nén bao phim 500 mg
- Meglucon viên nén bao phim 850 mg

- Metforal viên nén 270 mg; 850 mg
- Siofor viên nén 500mg và 850mg
- Glucophage viên nén 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Sinh quái thai ở súc vật; không được dùng biguanid cho người mang thai.
- **Suy tim**: Suy tim tạo thuận lợi cho tăng acid lactic máu, dẫn đến giảm oxy mô.
- **Suy thận:** Nguy cơ tích luỹ, có thể dẫn đến nhiễm acid lactic, là biến chứng chủ yếu và nặng nhất của biguanid. Các biểu hiện tiền triệu (co cứng cơ, đau đớn ở các chi, đau ngực, liệt cơ nhẹ) đến trước nhiễm acid (hôn mê, truỵ tim, sốt cao) nhiều ngày, thường là tử vong.
- **Suy hô hấp, hen**: Suy hô hấp tạo thuận lợi tăng acid lactic máu, dẫn đến giảm oxy mô.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan**: Nguy cơ tích luỹ có thể dẫn đến nhiễm acid lactic, là một biến chứng chủ yếu và nặng nhất của biguanid. Các biểu hiện tiền triệu (co cứng cơ đau đớn ở các chi, đau ngực, liệt cơ nhẹ) đến trước nhiễm acid (hôn mê, truỵ tim, sốt cao) nhiều ngày, thường là tử vong.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống-rượu:** Ngoài tác dụng gây tăng glucose máu, rượu tạo thuận lợi cho nguy cơ nhiễm acid lactic do biguanid.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Danazol

- *Phân tích*: Tăng glucose máu và tăng kháng insulin.
- *Xử lý:* Khi phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ glucose máu, khuyên người bệnh tăng cường tự giám sát và, tuỳ theo trường hợp, điều chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị danazol.

Diazoxyd

- *Phân tích*: Diazoxyd là thuốc chống tăng huyết áp khẩn cấp, dùng tiêm tĩnh mạch (giãn động mạch nhỏ và giảm sức cản ngoại vi). Thuốc gây tăng glucose máu và được dùng để điều trị một số trường hợp hạ glucose máu. Đối

kháng dược lý với điều hoà glucose máu. Có thể phối hợp để hiệu chỉnh quá liều diazoxyd.

- *Xử lý*: Dùng thuốc tuỳ theo mục tiêu điều trị. Có thể phối hợp để hiệu chỉnh quá liều diazoxyd. Diazoxyd được dùng chủ yếu trong bệnh viện làm thuốc chống tăng huyết áp khẩn cấp (Hyperstat) hoặc để hiệu chỉnh một số trường hợp hạ glucose máu (Proglicem).

Glucocorticoid; tetracosactid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của các biguanid do corticoid có tính chất gây tăng glucose máu gián tiếp. Giảm dung nạp glucid bởi các corticoid và có nguy cơ xuất hiện nhiễm ceton.
- *Xử lý:* Lưu ý các tác dụng của corticoid khi điều trị với thuốc chống tiểu đường. Cần lập cân bằng glucose máu lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị với corticoid. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ biến động glucose máu và xác định kế hoạch dùng thuốc.

Rượu

- *Phân tích*: Rượu tạo thuận lợi cho các thuốc chống tiểu đường gây hạ glucose máu bằng một cơ chế chưa thật sáng tỏ. Hình như sự tân tạo glucose ở gan có thể bị rượu ức chế. Ngoài ra với clorpropamid (Diabinese) và ở mức độ thấp hơn với tolbutamid (Dolipol), thấy đỏ bừng mặt. Người ta coi phản ứng này như một tác dụng chống nghiện rượu (antabuse) do tăng acetaldehyd trong máu. Hơn nữa, với metformin, có sự gia tăng nguy cơ nhiễm acid lactic khi nhiễm độc rượu, đặc biệt, trong trường hợp nhịn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy tế bào gan.
- *Xử lý:* Thường khó hạn chế một số người bệnh uống rượu. Nên lưu ý họ về tăng nguy cơ hạ glucose máu và nên hạn chế uống rượu tới mức tối đa. Nhất là phải tránh uống rượu khi đói. Nếu biết người bệnh uống rượu, tránh kê đơn clorpropamid (Diabinese). Hướng vào một sulfonylurê khác. Nếu biết người bệnh có uống rượu, cần nhớ nguy cơ đỏ bừng da với clorpropamid (Diabinese) và tolbutamid (Dolipol), glibenclamid (Daonil, Euglucan, Hemidaonil, Miniglucan), glipizid (Glibenese, Minidiab).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Cimetidin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của metformin có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: Cimetidin làm giảm độ thanh lọc của metformin ở thận do ức chế bài tiết qua ống thận.
- *Xử lý:* Giám sát cẩn thận người bệnh. Liều metformin có thể phải giảm hoặc tăng khi bắt đầu hoặc ngừng cho cimetidin.

Glucagon

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Glucagon tạo thuận lợi cho tân tạo glucose và thuỷ phân glycogen, bằng cách kích thích adenylcyclase để tạo AMP vòng. Hậu quả là tăng nồng độ glucose trong huyết tương.
- *Xử lý*: Phối hợp glucagon với các thuốc gây giảm glucose máu là không hợp lý, trừ khi muốn có đối kháng dược lý.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích*: Dùng hormon tuyến giáp có thể làm cho điều trị chống tiểu đường bị mất cân bằng do tăng nhu cầu về insulin hoặc về thuốc hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc, cần phải điều chỉnh liều. Thông báo cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi ngay khi thay đổi liều lượng hormon tuyến giáp.

Octreotid

- *Phân tích*: U tiết glucagon được điều trị cùng với octreotid. Dùng các thuốc chống tiểu đường trong khi điều trị cùng với octreotid có thể tạo thuận lợi cho hạ hoặc tăng glucose máu.
- *Xử lý*: Do cách sử dụng octreotid và các chỉ định, việc điều trị thường tiến hành ở cơ sở chuyên khoa, và bắt buộc phải theo dõi sinh học đều đặn và có mục tiêu.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng sinh tiểu đường của các progestogen liều cao.
- *Xử lý:* Nếu kê đơn hai thuốc này, cần theo dõi chính xác glucose máu lúc bắt đầu, khi đang điều trị và khi ngừng điều trị cùng với progestogen. Thông báo cho người bệnh biết.

Thuốc cường thần kinh giao cảm beta

- *Phân tích*: Nói chung giảm tác dụng của các thuốc chống tiểu đường do tính chất gây tăng glucose máu của các thuốc cường thần kinh giao cảm beta (rõ rệt nhất với ephedrin).
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ glucose máu và thông báo cho người bệnh. Đặt kế hoạch dùng thuốc đều đặn.

Thuốc đối quang chứa Iod

- *Phân tích*: Nguy cơ nhiễm acid lactic do suy chức năng thận tạo nên bởi các chất đối quang, đặc biệt là loại chứa 3 ion iod hoá và 6 ion iod.

- *Xử lý*: Chú ý đến người bệnh suy thận. Khuyên nên ngừng điều trị metformin trước khi xét nghiệm X quang 48 giờ và chỉ điều trị lại với metformin 48 giờ sau xét nghiệm này.

Thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ nhiễm acid lactic do metformin (Stagid, Glucophage, Glucinan), trong trường hợp suy thận chức năng, sinh lý và/ hoặc liên quan đến các thuốc lợi tiểu.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác này và tránh kê đơn metformin nếu người bệnh suy thận, với creatinin máu trên 15 mg/lít (135 micromol/lít) ở nam, và 12 mg/lít (110 micromol/lít) ở nữ. Đặc biệt chú ý khi kê đơn đồng thời metformin và thuốc lợi tiểu ở người cao tuổi. Bảo đảm có sự theo dõi về thận cho người bệnh khi điều trị. Cần nhớ những biểu hiện nhiễm acid lactic: buồn nôn, nôn, co cứng cơ, thở sâu nhanh, cảm giác mệt nhọc, đau bụng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Steroid đồng hoá alkyl hoá ở C17

- *Phân tích:* Các steroid đồng hoá có thể làm giảm glucose máu. Tương tác đã được xác định với một số steroid đồng hoá.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi glucose máu, thông báo cho người bệnh biết nguy cơ (dấu hiệu hạ glucose máu) và điều chỉnh liều lượng. Cần nhớ rằng các dấu hiệu hạ glucose máu gồm những dấu hiệu do tiết adrenalin quá mức: ra mồ hôi, run, nhịp tim nhanh, lo âu, đói; hoặc những triệu chứng do loạn chức năng hệ thần kinh trung ương: cảm giác mệt nhọc, nhức đầu, rối loạn thị giác, giảm trí năng, lú lẫn, hành vi bất thường, co giật, mất ý thức.

Thuốc kháng cholinergic (atropin, biperiden...)

- *Phân tích:* Nồng độ huyết tương metformin có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng phụ. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế:thuốc kháng cholinergic có thể làm chậm nhu động ruột dạ dày, làm tăng hấp thu metformin ở ruột non.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng khi bắt đầu hoặc ngừng kháng cholinergic ở người đang dùng metformin. Điều chỉnh liều metformin nếu cần.

BIPHOSPHONAT

Chất chelat hoá các ion calci, được dùng trong bệnh Paget và loãng xương. Chúng có tác dụng chống huỷ cốt bào và làm giảm sự thay đổi cấu trúc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID ALENDRONIC

- Alovell viên nén 10mg Na alendronat
- Fosamax viên nén 70mg Na alendronat

PAMIDRONAT bột pha tiêm 15 mg; 30 mg; 60 mg; 90 mg

- Aredia bột pha tiêm 15 mg; 30 mg; 60 mg; 90 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thiếu dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai**: Vì thiếu dữ liệu.
- **Suy thận**: Nguy cơ tích luỹ biphosphonat (thiếu dữ liệu lâm sàng chính xác).
- **Trường hợp khác**: Trong trường hợp gẫy xương, ngừng điều trị cho tới khi liền xương.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống**: Giảm hấp thu qua đường tiêu hoá bởi các thức ăn giàu calci (chế phẩm sữa, phomat...)

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Calci; sắt

- *Phân tích:* Giảm hấp thu các biphosphonat qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác và khuyên người bệnh uống hai thuốc cách xa nhau ít nhất 2 giờ.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Nguy cơ loét dạ dày có thể tăng. Cơ chế thuốc chống viêm không steroid và bisphosphonat có thể hiệp đồng gây loét dạ dày.

- *Xử lý*: Phải thận trọng khi dùng những thuốc này cùng với nhau. Theo dõi cẩn thận bệnh nhân về tác dụng không mong muốn đường tiêu hoá có thể gặp, đặc biệt là loét dạ dày.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá, làm giảm tác dụng của biphosphonat.
- *Xử lý*: Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Nên nhớ rằng các kháng acid thường được uống 1giờ 30 phút sau bữa ăn, vì thức ăn làm tăng tiết dịch dạ dày.

BRETYLIUM

Thuốc chống loạn nhịp, chỉ dùng tại cơ sở chuyên khoa
(nhóm III của Vaughan - Williams)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BRETYLIUM viên nén 50 mg; ống tiêm 100 mg/2mL

- Bretylate viên nén 50 mg; ống tiêm 100 mg/2mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy tim:** Biến chứng chính của bretylium, thuốc chống loạn nhịp chủ yếu, là hạ huyết áp, biểu hiện rõ nhất khi chuyển sang tư thế ngồi. Hạ huyết áp này gặp ở người cao tuổi nhiều hơn và tăng lên do giảm thể tích máu.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Thận trọng với loại thuốc có tính chất dược lý về tim này.
- **Người cao tuổi**: Biến chứng chính của bretylium, chất chống loạn nhịp chủ yếu, là hạ huyết áp, biểu hiện rõ nhất khi chuyển sang tư thế ngồi. Hạ huyết áp này hay gặp ở người cao tuổi nhiều hơn và tăng lên khi giảm thể tích máu.
- **Trường hợp khác**: Bloc nhĩ-thất. Hạ huyết áp động mạch nặng. Rối loạn nhịp do các thuốc digitalis.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; bepridil; disopyramid; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol; vincamin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây chết người này.

Benzamid

- *Phân tích:* Riêng một mình sultoprid (Barnetil) trong họ benzamid có thể có nguy cơ. Mọi thuốc giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm) có thể dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là xoắn đỉnh, do thêm các tính chất điện sinh lý của sultoprid.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và phải cấm dùng phối hợp này.

Cisaprid

- *Phân tích:* Có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế có lẽ do kéo dài thêm khoảng QT.
- *Xử lý*: Chống chỉ định cisaprid cho những người bệnh đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III.

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng được mô tả chỉ riêng với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất ý thức). Trong họ macrolid, chỉ mới có erythromycin, đặc biệt là dạng tiêm tĩnh mạch, có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ-thất).
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây tử vong này. Ngay cả khi dùng đơn độc, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Khuyên không nên tiêm cả liều erythromycin ngay một lúc, mà nên truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia từng phần, thời gian truyền mỗi lần ít nhất là 60 phút.

Pentamidin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng các tác dụng điện sinh lý. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây tử vong.

Quinolon (sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin)

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất ý thức) đôi khi tiến triển thành rung thất, chết người.
- *Xử lý:* Chống chỉ định sparfloxacin cho người bệnh đang dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III. Tránh dùng gatifloxacin và moxifloxacin ở người bệnh đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia hoặc III. Nên chọn một fluozoquinolon khác hoặc một thuốc khác để phối hợp, tuỳ theo mục tiêu điều trị.

Thioridazin

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế có lẽ do tác dụng hiệp đồng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý*: Chống chỉ định thioridazin cho người bệnh đang dùng một số thuốc chống loạn nhịp.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác chỉ được mô tả với một thuốc kháng histamin H_1, là astemizol (Hismanal), được coi là không an thần. Tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức), đôi khi tiến triển thành rung thất, chết người.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp. Chọn một kháng histamin không an thần khác không gây xoắn đỉnh (như cetirizin, loratadin).

Ziprasidon

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế có lẽ do tác dụng hiệp đồng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định ziprasidon cho người bệnh đang dùng một số thuốc chống loạn nhịp.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Bretylium làm giải phóng ban đầu noradrenalin gây nguy cơ làm tăng thêm độc tính của digitalis (rối loạn nhịp tim).
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị nếu không có phương tiện theo dõi thường xuyên tại cơ sở chuyên khoa.

Halofantrin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi phối hợp thuốc, do giảm kali máu. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp này. Dùng những thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải bố trí theo dõi thường xuyên (monitoring) khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý mô tả những dấu hiệu lâm sàng báo trước giảm kali máu, như mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Thuốc cường thần kinh giao cảm alpha - beta

- *Phân tích*: Bretylium, thuốc chống loạn nhịp nhóm III, giải phóng catecholamin trong thời gian đầu và thể hiện tác dụng ức chế thần kinh giao cảm trong thời gian thứ hai. Như vậy có nguy cơ biến động huyết áp mạnh (tăng huyết áp) và rối loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Chỉ được dùng bretylat tại bệnh viện và dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa. Tuy khuyên tránh, nhưng sự phối hợp còn tuỳ thuộc bối cảnh lâm sàng.

Thuốc cường thần kinh giao cảm beta

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của các amin co mạch, đặc biệt là của các catecholamin: Nguy cơ thay đổi huyết áp do các tính chất cường thần kinh giao cảm gián tiếp của bretylium.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp thuốc, trừ ở cơ sở chuyên khoa có theo dõi điện tâm đồ thường xuyên.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều bretylium đã kê đơn kỳ đầu trong và sau khi ngừng điều trị với clozapin. Thận trọng đặc biệt ở người cao tuổi.

Corticoid - khoáng (Mineralocorticoid)

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi phối hợp những thuốc này. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu, cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Nếu phải phối hợp các corticoid - khoáng với thuốc này, phải phòng ngừa giảm kali máu bằng cách tăng cường giám sát và theo dõi điện tâm đồ. Nếu xuất hiện xoắn đỉnh, thì không được dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu thấy mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

BROMOCRIPTIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Alcaloid nấm cựa gà, xếp trong nhóm ergolin, chất chủ vận dopaminergic ức chế prolactin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BROMOCRIPTIN viên nén 2,5 mg

- Serocryptin viên nén 2,5 mg

ENTACAPON viên nén bao 200 mg

- Comtan viên nén bao 200 mg

LISURID viên nén 0,2 mg

- Cervalit viên nén 0,2 mg
- Lysenyl forte viên nén 0,2 mg

PERGOLID viên nén 0,05 mg

- Permax viên nén 0,05 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Những thuốc này ức chế tiết sữa; tránh sử dụng ở phụ nữ trong thời kỳ cho con bú.
- **Trầm cảm:** Những thuốc này có thể gây rối loạn tâm thần (lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng), làm nặng thêm tình trạng trầm cảm.

- **Thời kỳ mang thai**: Khuyên nên ngừng điều trị những thuốc này khi mang thai, mặc dầu không có tác dụng không mong muốn cả trong quá trình mang thai lẫn trên thai.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống-rượu**: Uống rượu làm giảm dung nạp bromocriptin do tính nghiêm trọng của tác dụng có hại. Cơ chế: Rượu làm tăng tính nhạy cảm của thụ thể dopamin với bromocriptin.
- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Vì lý do rối loạn tiêu hoá (buồn nôn, nôn) có thể xuất hiện lúc bắt đầu điều trị, nhưng thoái triển tự phát.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Ergotamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc co mạch có nguy cơ gây các đợt kịch phát tăng huyết áp với các alcaloid nấm cựa gà có tính chất co mạch.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Thay đổi chiến lược điều trị.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Bromocriptin là chất chủ vận dopaminergic, ức chế prolactin. Phối hợp có thể dẫn đến vô kinh và/ hoặc tiết nhiều sữa, ảnh hưởng đến tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp thuốc, nhất là với người bệnh điều trị vô kinh hoặc điều trị tiết nhiều sữa.

Heptaminol

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp mạnh thêm.
- *Xử lý*: Tìm cách khác để điều trị hạ huyết áp tư thế đứng.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích:* Bromocriptin là chất chủ vận dopaminergic, do đó có nguy cơ gây co mạch và các đợt tăng huyết áp kịch phát.
- *Xử lý:* Cần tránh tương tác này, do có thể có nguy cơ.

Thuốc trợ đẻ dẫn chất nấm cựa gà

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc co mạch có nguy cơ gây các đợt kịch phát tăng huyết áp với các alcaloid nấm cựa gà có tính chất co mạch.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzamid; butyrophenon; phenothiazin

- *Phân tích*: Do tính đối kháng dopaminergic của những thuốc này, có khả năng tăng nồng độ prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý*: Tác dụng đối kháng này có nguy cơ gây nhiễu mục tiêu điều trị chính. Cần theo dõi khi phối hợp thuốc, hoặc thay đổi thuốc phối hợp. Lưu ý là tác dụng đối kháng dopaminergic khá yếu và phụ thuộc liều.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Dextropropoxyphen làm hạ huyết áp nhẹ. Khi phối hợp với thuốc hạ huyết áp khác, tác dụng hạ huyết áp tăng và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý:* Phải theo dõi huyết áp khi phối hợp hai thuốc (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng nhiều hay ít. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xác định kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên gặp lại thầy thuốc điều trị để điều chỉnh liều lượng, nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã), và khuyên người bệnh chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Erythromycin

- *Phân tích*: Nồng độ bromocriptin trong huyết thanh có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý và độc tính của bromocriptin. Cơ chế: Vì erythromycin được biết là ức chế chuyển hoá ở gan của nhiều thuốc khác, ở đây có thể có sự tăng khả dụng sinh học của bromocriptin, do giảm chuyển hoá qua gan lần đầu.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh. Nếu nghi có tương tác, điều chỉnh liều của bromocriptin cho phù hợp.

Levodopa

- *Phân tích*: Do kích thích các thụ thể dopamin, thuốc này làm giảm bớt tạm thời sự thiếu hụt dopamin, là đặc điểm của bệnh Parkinson. Mặt khác, levodopa là tiền chất sinh lý của dopamin, sự phối hợp có thể dẫn đến tích luỹ dopamin.
- *Xử lý:* Hiệp đồng các tác dụng dược lý; giảm liều của levodopa.

Procarbazin

- *Phân tích:* Do tính đối kháng dopaminergic của procarbazin (có các tính chất ức chế MAO), có khả năng tăng nồng độ prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.

- *Xử lý:* Tác dụng đối kháng này có nguy cơ gây nhiễu mục tiêu điều trị chính, cần theo dõi khi phối hợp thuốc hoặc thay đổi thuốc phối hợp. Lưu ý là tác dụng đối kháng dopaminergic khá yếu và tuỳ thuộc liều.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp thuốc. Tuỳ theo thuốc đã dùng, hạ huyết áp có thể nặng hoặc nhẹ. Tuỳ theo trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc để điều chỉnh liều lượng, nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã), và khuyên người bệnh chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp mạnh thêm.
- *Xử lý*: Cần điều chỉnh liều lượng, xây dựng kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh người bệnh phải tuân thủ y lệnh. Lúc bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo đều đặn huyết áp cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện lú lẫn tâm thần khi dùng phối hợp lisurid với các thuốc chống Parkinson kháng cholinergic.
- *Xử lý:* Dùng phối hợp thuốc này phải theo dõi lâm sàng với các thuốc kháng cholinergic.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Do tính chất đối kháng dopaminergic của các thuốc ức chế MAO, có khả năng tăng nồng độ của prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý:* Tác dụng đối kháng này có nguy cơ gây nhiễu mục tiêu điều trị chính. Cần theo dõi phối hợp thuốc này hoặc thay đổi thuốc phối hợp. Lưu ý là tác dụng đối kháng dopaminergic khá yếu và phụ thuộc liều.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Do tác dụng ức chế monoamin oxydase typ B, thuốc này (ức chế MAO typ B) kéo dài tác dụng của dopamin. Levodopa và bromocryptin là một chất chủ vận dopaminergic nên phối hợp có thể gây tích luỹ dopamin.
- *Xử lý*: Hiệp đồng các tác dụng dược lý, giảm liều của bromocriptin (chủ vận dopaminergic).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 2

Griseofulvin

- *Phân tích:* Do cảm ứng cytochrom P_{450}, nên griseofulvin có thể làm tăng chuyển hoá bromocriptin và giảm tác dụng điều trị của bromocriptin. Tác dụng này chỉ thể hiện sau khi dùng griseofulvin ít nhất 7 đến 10 ngày.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều bromocriptin trong và sau khi điều trị griseofulvin.

BUSPIRON

Thuốc giải lo âu, ít có tác dụng an thần, thư giãn cơ và chống co giật

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BUSPIRON viên nén 5 mg; 10 mg

- Buspar viên nén 5 mg; 10 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Nguy cơ giảm chuyển hoá của thuốc.
- **Suy thận:** Nguy cơ giảm đào thải thuốc qua nước tiểu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Do qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Thiếu cứ liệu chính xác.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; butyrophenon; fluoxetin; fluvoxamin; paroxetin; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Barbituric; benzamid; medifoxamin; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; rượu; thuốc an thần kinh các loại; thuốc ức chế thần kinh trung ương các loại; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể ghi nhận một số tác dụng tâm thần vận động với một số thuốc, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Tốt nhất, không phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không kiểm chế được việc người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần đặc biệt nguy hiểm đối với người lái xe, và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Diltiazem

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý và tác dụng không mong muốn của buspiron có thể tăng. Cơ chế: Khả dụng sinh học của buspiron có thể tăng do kết quả của sự giảm chuyển hoá bước đầu (CYP_3A_4) ở ruột non và gan.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng của người bệnh đối với buspiron khi bắt đầu hoặc ngừng diltiazem. Điều chỉnh liều của buspiron nếu cần. Một thuốc giải lo mà không bị chuyển hoá bởi CYP_3A_4 (thí dụ lorazepam) có lẽ không tương tác với diltiazem. Một thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin mà không ức chế CYP_3A_4 có lẽ không tương tác với buspiron.

Kháng sinh macrolid

- *Phân tích*: Nồng độ buspiron trong huyết tương có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng không mong muốn. Cơ chế do các macrolid ức chế CYP_3A_4 chịu trách nhiệm chuyển hoá buspiron.
- *Xử lý:* Ở người bệnh đang dùng buspiron, phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của macrolid. Ở người bệnh đang dùng kháng sinh macrolid, mà bắt đầu dùng buspiron, thì nên dùng thuốc này với liều vừa phải, rồi điều chỉnh liều nếu cần. Azithromycin và dirithromycin không bị chuyển hoá bởi CYP_3A_4 nên có thể không tương tác với buspiron.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng huyết áp khi phối hợp hai thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp khi bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị với một trong hai thuốc. Nếu không, thay đổi thuốc hoặc ngừng buspiron trong khi điều trị với các thuốc ức chế MAO và cả 15 ngày sau. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc, nếu có vấn đề về huyết áp.

Rifamycin

- *Phân tích*: Nồng độ buspiron trong huyết tương và tác dụng dược lý của nó có thể giảm. Cơ chế do các rifamycin gây cảm ứng enzym chuyển hoá buspiron là CYP_3A_4.
- *Xử lý:* Ở người bệnh đang dùng buspiron, phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của rifamycin. Điều chỉnh liều của buspiron nếu cần.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Nồng độ buspiron trong huyết tương có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng không mong muốn. Cơ chế do các thuốc chống nấm azol ức chế isozym CYP_3A_4 chịu trách nhiệm chuyển hoá buspiron.
- *Xử lý*: Ở người bệnh đang dùng buspiron, phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng của người bệnh khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của thuốc chống nấm azol. Ở người bệnh đang dùng thuốc chống nấm azol, nếu bắt đầu dùng buspiron thì nên dùng thuốc này với liều vừa phải, rồi điều chỉnh nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc, nếu thấy điều trị tỏ ra không ổn định.

BUTYROPHENON (DẪN CHẤT)

Là thuốc an thần kinh, đầu bảng là haloperidol

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DROPERIDOL

- Droleptane ống tiêm 25 mg/10mL; 50mg/10mL

HALOPERIDOL viên nén 1mg; 1,5mg; 2mg; 5mg; ống tiêm 5mg/ 1mL; lọ thuốc giọt 40mg/20 mL

- Apo-Haloperidol viên nén 1mg; 5mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống-rượu**: Rượu làm tăng tác dụng an thần của butyrophenon, là thuốc an thần kinh đa năng.
- **Thời kỳ cho con bú**: Butyrophenon qua được sữa mẹ có thể gây an thần cho trẻ đang thời kỳ bú mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Haloperidol bị gán cho là nguyên nhân dị tật các chi ở phôi thai người.
- **Hội chứng parkinson**: Các tác dụng trên thần kinh của butyrophenon chủ yếu là tác dụng ngoại tháp, gợi ý bệnh Parkinson có kèm tăng vận động.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Động kinh**: Butyrophenon có thể làm giảm ngưỡng gây động kinh, buộc phải điều chỉnh liều của thuốc chống động kinh.
- **Suy tim/ suy vành**: Butyrophenon có thể dẫn đến những rối loạn thần kinh thực vật và tim mạch. Hay gặp hạ huyết áp tư thế đứng nên buộc phải theo dõi chặt chẽ người suy tim.
- **Suy gan:** Suy gan dẫn đến tích luỹ butyrophenon, kèm với tăng độc tính của chúng.
- **Suy thận:** Suy thận dẫn đến tích luỹ butyrophenon, kèm với tăng độc tính của chúng.
- **Người cao tuổi:** Người cao tuổi nhạy cảm hơn với các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là hội chứng ngoại tháp và lú lẫn. Hạ huyết áp tư thế đứng có thể nguy kịch ở người đã hoặc có nguy cơ tai biến mạch máu não. Cần tránh dùng liều cao ở người cao tuổi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Levodopa

- *Phân tích*: Phối hợp levodopa với thuốc có tác dụng đối kháng dopamin, có thể dẫn đến tác dụng đối kháng.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này, trừ khi muốn tìm kiếm một đối kháng dược lý, sự tìm kiếm này phải được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc cùng kê đơn với levodopa. Như vậy, các tương tác giống các tương tác của levodopa. Phối hợp levodopa với một số thuốc có tác dụng đối kháng dopamin có thể dẫn đến các tác dụng đối kháng.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này, trừ khi muốn tìm kiếm một đối kháng dược lý, sự tìm kiếm này phải được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Các benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, và không tự ý dùng các thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do ức chế tái thu nhận guanethidin ở nơron bởi các butyrophenon, mà chất đầu bảng là haloperidol.
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Cần tránh phối hợp này.

Lithi

- *Phân tích:* Đã có thông báo các tai biến độc thần kinh kiểu hội chứng lú lẫn ở một số người bệnh dùng phối hợp này.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Thay đổi chiến lược điều trị trừ khi người bệnh được điều trị tại một cơ sở chuyên khoa, cho phép theo dõi thường xuyên.

Methyldopa

- *Phân tích:* Methyldopa có thể làm tăng cường tác dụng an thần kinh của haloperidol hoặc sự phối hợp có thể gây loạn thần. Cơ chế: Cả hai thuốc có thể có tác dụng hiệp đồng, làm giảm dopamin ở não.
- *Xử lý*: Nếu các triệu chứng tâm thần xuất hiện, nên ngừng thuốc này hay thuốc kia (tuỳ theo tình hình điều trị) và thay thế cách điều trị thích hợp.

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực cao với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}; có nguy cơ quan trọng về cạnh tranh giữa ritonavir và các thuốc khác nhau bị,

hoặc nghi bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh sẽ gây giảm chuyển hoá những thuốc đó và nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ hạ huyết áp, an thần và tăng các tác dụng ngoại tháp (được mô tả với haloperidol, trong họ thuốc này). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện các tác dụng độc và giảm liều thuốc an thần kinh.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể thấy với một vài sản phẩm, một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Tốt nhất là không nên phối hợp hai sản phẩm, vì người kê đơn không có thể kiểm chế được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần nguy hiểm nhất là ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzamid; reserpin; thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn, thể hiện bằng nguy cơ gây trầm trọng thêm các tác dụng ngoại tháp.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều. Theo dõi lâm sàng.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do tính đối kháng dopaminergic của những sản phẩm này, có khả năng tăng nồng độ prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý*: Tác dụng đối kháng này có nguy cơ gây nhiễu mục tiêu điều trị chính. Cần theo dõi phối hợp hoặc thay đổi thuốc phối hợp. Lưu ý là tác dụng đối kháng dopaminergic khá yếu và phụ thuộc liều.

Buspiron; medifoxamin; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Tác dụng điều trị của haloperidol có thể giảm, còn tác dụng của carbamazepin có thể tăng. Cơ chế do carbamazepin có thể làm tăng chuyển

hoá của haloperidol ở gan, còn haloperidol có thể ức chế chuyển hoá của carbamazepin.

- *Xử lý:* Nếu nghi ngờ có tương tác, xem xét điều chỉnh liều của hai thuốc.

Carbamat hoặc thuốc tương tự; baclofen; dantrolen; dextropropoxyphen; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, khi cần phối hợp thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Hai nguy cơ: nguy cơ tăng tác dụng chống tăng huyết áp, là tác dụng không mong muốn của butyrophenon; nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý. Lưu ý là rilmenidin, với liều thông thường, không làm tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý*: Lưu ý các nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở những người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clozapin; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; furosemid hoặc thuốc tương tự; sotalol

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp của những thuốc này.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, tăng cường theo dõi huyết áp trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai sản phẩm. Tiến hành điều chỉnh liều lượng, nếu cần. Nhấn mạnh đến kế hoạch dùng thuốc và tuân thủ dùng thuốc. Phải đặc biệt cảnh giác ở người cao tuổi.

Fluoxetin

- *Phân tích*: Dùng haloperidol và fluoxetin cùng với nhau gây phản ứng ngoại tháp nặng. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu các triệu chứng ngoại tháp xảy ra trong khi đang dùng các thuốc này, nên xem xét ngừng một hoặc cả hai thuốc.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Ngoài việc bổ sung thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, natri valproat và dẫn chất còn làm tăng nồng độ của những sản phẩm

của các thuốc này trong huyết tương, có lẽ do ức chế enzym nên làm giảm dị hoá chúng.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải giảm liều của butyrophenon. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và nếu người bệnh tự dùng thuốc, cần kiểm tra xem các tá dược của những thuốc này có chứa rượu không?

Phenothiazin

- *Phân tích:* Nồng độ haloperidol trong huyết tương có thể tăng, làm tăng nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Cơ chế có lẽ do chuyển hoá của haloperidol (CYP_2D_6) bị ức chế bởi một số phenothiazin (như clorpromazin, perphenazin, fluphenazin, thioridazin).
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh với haloperidol khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của một số phenothiazin.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid gây giảm hấp thu ở đường tiêu hoá và làm giảm tác dụng của thuốc được phối hợp.
- *Xử lý*: Cần để một khoảng cách ít nhất từ 1 đến 2 giờ giữa lúc uống thuốc kháng acid và thuốc. Cần nhớ rằng các thuốc kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống gây tăng tiết dịch dạ dày.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc có tính chất an thần kinh và thứ phát gây hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, tăng cường theo dõi huyết áp, trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều, tuỳ trường hợp. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và yêu cầu tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người cao tuổi.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược lý này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc, nếu thấy điều trị tỏ ra không ổn định.

Barbituric; fluvoxamin; oxaflozan; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo an thần mạnh, đặc biệt có hại cho người lái xe và vận hành máy móc.
- *Xử lý:* Sự tăng tác dụng an thần này phải được người kê đơn lưu ý để cho người bệnh những lời khuyên phù hợp: tránh lái xe hoặc vận hành máy móc; thông báo cho người xung quanh biết nguy cơ này.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa, nếu đã có sự phụ thuộc, sự phối hợp hai thuốc có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và nếu người bệnh tự dùng thuốc, phải kiểm tra xem các tá dược của những thuốc này có rượu không?

Thuốc gây mê nhóm barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, phải lưu ý đến nguy cơ này khi gây mê và khi chọn liều.

CÁC THUỐC LOẠI CURA

Tác nhân chẹn đường tiếp nối thần kinh-cơ.
Thuốc giãn cơ không khử cực

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

GALLAMIN TRIETHIODID ống tiêm 40 mg/1mL; 40 mg/2mL; 40 mg/3mL

- Flaxedil ống tiêm 40 mg/1mL; 40 mg/2mL; 40 mg/3mL

ATRACURIUM DIBESYLAT ống tiêm 25 mg/2,5 mL; 50 mg/5mL

- Tracrium ống tiêm 25 mg/2,5 mL; 50 mg/5mL

PANCURONIUM BROMID ống tiêm 4 mg/2mL

- Pavulon ống tiêm 4 mg/2mL

PIPECURIUM lọ 4 mg

- Arduan lọ 4 mg

ROCURONIUM ống tiêm 50 mg/5mL; 100 mg/10 mL

- Esmeron ống tiêm 50 mg/5mL; 100 mg/10 mL

MIVACURIUM ống tiêm 10 mg/5mL; 20 mg/10 mL

- Mivacron ống tiêm 10 mg/5mL; 20 mg/10 mL

VECURONIUM

- Norcuron

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Do còn thiếu dữ liệu.
- **Nhược cơ:** Phải dùng thật thận trọng và với liều rất thấp cho người nhược cơ hoặc người có hội chứng nhược cơ.
- **Trường hợp khác:** Bệnh cơ: Trong trường hợp này (thí dụ: loạn trương lực cơ), xác định liều dùng một cách thận trọng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy tim:** Nguy cơ giảm huyết áp, khuyên nên tiêm chậm.
- **Suy thận**: Giảm liều, nhất là trong những can thiệp ngoại khoa dài thời gian.
- **Người cao tuổi**: Giảm liều, nhất là trong những can thiệp ngoại khoa dài thời gian.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích : mức độ 3

Độc tố của *Clostridium botulinum*

- *Phân tích*: Tăng tác dụng dược lý của độc tố của *Clostridium botulinum* (liệt do ức chế giải phóng acetylcholin ở đường tiếp nối thần kinh - cơ).

- *Xử lý*: Tránh kê đơn hai thuốc này đồng thời; nếu cần phối hợp, phải lưu ý đến tương tác này để xác định liều.

Muối magnesi

- *Phân tích*: Magnesi sulfat có thể làm tăng cường tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực, có thể dẫn đến ức chế hô hấp nghiêm trọng. Cơ chế có lẽ do tăng cường tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Phải thận trọng khi phối hợp các thuốc này; điều chỉnh liều của thuốc giãn cơ không khử cực nếu cần thiết và theo dõi tình trạng suy hô hấp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chẹn thần kinh cơ, có thể dẫn đến yếu cơ, ức chế hô hấp, thậm chí liệt. Chú ý là sự chẹn này có thể xảy ra ở mức độ thấp hơn với các thuốc gây mê bay hơi halogen hoá và một số thuốc giảm đau loại thuốc phiện.
- *Xử lý:* Người gây mê phải bố trí thuốc kháng cholinesterase và các muối calci tiêm để xử lý chẹn thần kinh - cơ. Nếu người bệnh được thông khí cơ học, nguy cơ này sẽ mất đi. Tương tác này phải tránh và quản lý ở cơ sở ngoại khoa và / hoặc sau phẫu thuật, với mọi thận trọng cần thiết.

Amphotericin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng chẹn thần kinh - cơ, do giảm kali máu, nhất là với những tác nhân loại cura không khử cực. Chỉ riêng amphotericin tiêm cũng có thể là nguồn gốc của hạ kali máu.
- *Xử lý:* Có thể phải định lượng kali máu trước khi dùng thuốc loại cura không khử cực.

Chất chủ vận morphin; kháng sinh polypeptid; lidocain hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tác dụng ức chế trung tâm hô hấp của các thuốc giảm đau trung ương có thể góp thêm vào nguy cơ liệt hô hấp do chất loại cura.
- *Xử lý*: Khi gây mê, tương tác này có thể bị trung hoà bằng thông khí tự động. Tuy nhiên, theo dõi cẩn thận sau phẫu thuật, tuỳ theo dùng đơn liều một thuốc hay phối hợp hai thuốc. Việc phối hợp thuốc này liên quan chủ yếu đến thầy thuốc gây mê.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; mineralocorticoid; tetracosactid; thuốc lợi niệu thải kali; thuốc nhuận tràng kích thích; thuốc nhuận tràng làm trơn; thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu.

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng chẹn thần kinh - cơ do giảm kali máu, nhất là với các tác nhân loại cura không khử cực.

- *Xử lý:* Có thể phải định lượng kali máu trước khi dùng chất cura không khử cực.

Lincosamid

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng của cura, có thể dẫn đến nguy cơ chẹn thần kinh - cơ có thể tiến triển đến liệt hô hấp. Cơ chế do hiệp đồng tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp, nếu có thể. Nếu phối hợp cần được thầy thuốc gây mê theo dõi tại cơ sở chuyên khoa. Tuỳ theo người bệnh có được thông khí hay không, nguy cơ không giống nhau.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ liệt hô hấp, do thuốc loại cura. Cơ chế do hiệp đồng tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Ở khâu gây mê, có thể quản lý tương tác này bằng thông khí tự động. Tuy nhiên, cần theo dõi cẩn thận sau phẫu thuật, tuỳ theo dùng riêng hay phối hợp hai thuốc này.

Thuốc cholinergic

- *Phân tích:* Đối kháng dược lý giữa neostigmin và edrophonium dùng trong trường hợp điều trị bằng cura quá mức.
- *Xử lý*: Có thể dùng trong điều trị tính chất đối kháng giữa các thuốc.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ chẹn thần kinh - cơ, có thể dẫn đến yếu cơ, suy giảm hô hấp, thậm chí liệt, đặc biệt với enfluran và isofluran.
- *Xử lý*: Người gây mê phải bố trí thuốc kháng cholinesterase và các muối calci tiêm để xử lý chẹn thần kinh - cơ. Nguy cơ giảm thiểu khi có hỗ trợ hô hấp, chú ý người bệnh lúc tỉnh lại. Tương tác này phải tránh hoặc quản lý ở cơ sở ngoại khoa và / hoặc sau phẫu thuật, với mọi sự thận trọng cần thiết.

Thuốc nhuận tràng làm mềm

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng chẹn thần kinh - cơ do giảm kali máu, nhất là với các tác nhân loại cura không khử cực và ở người bệnh dùng thuốc nhuận tràng dài ngày.
- *Xử lý:* Nguy cơ tương đối thấp. Hỏi người bệnh để biết họ có dùng thuốc nhuận tràng đều đặn không? Cần định lượng kali máu trước khi dùng chất cura không khử cực.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Một vài nghiên cứu cho thấy diazepam và các benzodiazepin khác có thể làm tăng tác dụng của các thuốc loại cura. Một số khác, sự phối hợp là có thể được mà không làm tăng tác dụng đó.
- *Xử lý*: Tốt nhất thầy thuốc gây mê nên theo dõi phối hợp thuốc vì các kết quả nghiên cứu khác nhau. Yêu cầu người bệnh thông tin cho người gây mê các thuốc mà họ dùng, đặc biệt là benzodiazepin.

CAFEIN

Chất kích thích tim và thần kinh, có tính chất lợi niệu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CAFEIN viên nén 0,1 g; ống tiêm 0,07g/1mL; 0,25 g/1mL; 0,4 g/1mL

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Idrocilamid

- *Phân tích:* Idrocilamid ức chế chuyển hoá cafein. Trong khi điều trị nhiều ngày, phải giảm, thậm chí ngừng dùng đồ ăn hoặc thuốc có cafein.
- *Xử lý:* Idrocilamid chỉ bán ở Pháp dưới dạng thuốc mỡ. Cần phải bôi một lượng lớn trên cơ thể mới có những tác dụng toàn thân.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Procarbazin

- *Phân tích*: Ở người nghiện cà phê và trà rất nặng, có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim nặng và / hoặc hạ huyết áp nặng, do tác dụng cường giao cảm của cafein (nhớ là procarbazin có tính chất ức chế MAO).
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh giảm hoặc ngừng uống cà phê hoặc nước trà đặc trong khi điều trị. Có những thuốc không phải bán theo đơn, có chứa trimethylxanthin (cafein), cần cảnh giác.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Ở người nghiện cà phê và trà rất nặng, có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim năng và/ hoặc hạ huyết áp nặng, do tác dụng cường giao cảm của cafein có trong cà phê và trà.

- *Xử lý:* Khuyên người bệnh giảm hoặc ngừng uống cà phê hoặc nước trà đặc trong khi điều trị. Có những thuốc không phải bán theo đơn, có chứa trimethylxanthin (cafein), cần cảnh giác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc các chất tương tự

- *Phân tích*: Thận trọng khi phối hợp amantadin với các chất kích thích tâm thần, để tránh các tác dụng hưng thần kiểu dễ kích thích, mất ngủ, thậm chí loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Phải thận trọng và cảnh giác trước phối hợp này và nếu cần phải chuyển các tác dụng đến Trung tâm cảnh giác thuốc.

Cimetidin

- *Phân tích*: Tác dụng của cafein có thể tăng lên khi dùng cùng cimetidin. Cơ chế do cimetidin ức chế chuyển hoá của cafein ở microsom gan.
- *Xử lý*: Nếu xuất hiện nhiều tác dụng kiểu kích thích, dễ kích động, thậm chí mất ngủ, thì khuyên người bệnh giảm hoặc tránh dùng cafein.

Lithi

- *Phân tích*: Ở người nghiện cà phê và trà, có nguy cơ tăng đào thải lithi qua nước tiểu, có thể dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý:* Hỏi người bệnh về sử dụng cà phê và trà, và nếu cần, khuyên họ giảm thậm chí ngừng uống cà phê và trà để tránh những dao động về nồng độ lithi trong máu và để đạt cân bằng điều trị.

Nicotin

- *Phân tích:* Nicotin có tính cảm ứng enzym: Về mặt này, nicotin có thể kích thích chuyển hoá một số thuốc và dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý:* Phải cảnh giác với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp, trong khi điều trị thay thế nicotin và có khi phải xem lại các liều lượng trong và sau khi điều trị. Cần nhắc lại cảm ứng enzym là một hiện tượng chỉ xuất hiện sau một số ngày. Nó ngược lại với ức chế enzym là một hiện tượng tức thì.

Phenytoin

- *Phân tích:* Phối hợp với một chất cảm ứng enzym. Sau 10 -12 ngày, có sự kích thích chuyển hoá cafein ở gan bởi chất cảm ứng và giảm tác dụng, nồng độ của cafein trong huyết tương.
- *Xử lý*: Nếu cafein được dùng trong điều trị (kích thích hô hấp) với sự kiểm tra các hàm lượng trong huyết thanh, nên theo dõi người bệnh về lâm sàng và sinh học. Điều chỉnh liều lượng trong và sau khi ngừng điều trị với thuốc gây cảm ứng.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Ở người nghiện cà phê hoặc nước trà đặc, có nguy cơ tăng tác dụng hưng thần, có thể dẫn đến dễ bị kích thích, mất ngủ, và trong một số hiếm trường hợp co giật và loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Hỏi người bệnh về sử dụng cà phê và trà. Đánh giá nguy cơ tuỳ theo các dạng bào chế đã dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Quinolon

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của cafein có thể tăng. Cơ chế do chuyển hoá của cafein ở gan bị giảm bởi một số quinolon.
- *Xử lý*: Tương tác này được mô tả với mức độ nghiêm trọng khác nhau, giữa enoxacin và acid pipemidic (phối hợp cần tránh), với ciprofloxacin và norfloxacin (phối hợp cần theo dõi). Hỏi người bệnh về mức tiêu thụ cà phê và trà và khuyên họ giảm, thậm chí ngừng dùng, trong khi điều trị bằng fluoroquinolon.

CALCI (MUỐI)

Trong nhóm này có các muối calci có thể dùng cả bằng đường tiêm tĩnh mạch và đường uống (một số tương tác chỉ gặp trong trường hợp này ở liều cao)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CALCIUM

- Calcium folinat "Ebewe" nang mềm 1000 DPP
- Cenovis Calcium 600 mg & Vitamin D
- Dianeal Low calcium dung dịch thẩm thấu (2,5mEq/L)
- Europerol with 1,5% dextrose dung dịch thẩm thấu (2,5mEq/L)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Sỏi thận**: Chống chỉ định dùng những thuốc này trong các trường hợp tăng calci máu, sỏi calci và vôi hoá mô.
- **Trường hợp khác**: Chống chỉ định dùng những thuốc này trong tăng calci máu, vôi hoá mô và bất động kéo dài.

ƯƠNG TÁC THUỐC

Cần nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Tiêm tĩnh mạch calci và magnesi cùng lúc với các thuốc digitalis có thể có hậu quả gây tử vong. Uống magnesi hoặc calci, phối hợp với vitamin D, có thể làm xuất hiện các rối loạn nhịp thất (ngoại tâm thu, nhịp tim nhanh rung thất).
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp calci tiêm tĩnh mạch với digitalis. Thay đổi chiến lược điều trị. Cần theo dõi (về lâm sàng và nếu cần, về điện tâm đồ) khi phối hợp calci hoặc magnesi uống với vitamin D.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Bepridil

- *Phân tích*: Có thể dùng phối hợp thuốc này để điều trị quá liều chất ức chế calci và ngược lại. Tác dụng dược lý thu được chủ yếu với calci tiêm tĩnh mạch và do đó làm giảm tác dụng của các thuốc ức chế calci.
- *Xử lý*: Phối hợp này đã được dùng để kiểm soát hạ huyết áp và nhịp tim chậm do bepridil gây ra. Có thể dùng phối hợp này để điều trị quá liều chất ức chế calci, hoặc rung tim do calci gluconat gây ra. Phối hợp không có hoặc có ít tác dụng, nếu dùng calci uống.

Diltiazem; dihydropyridin; verapamil

- *Phân tích*: Có thể dùng phối hợp thuốc này để điều trị quá liều thuốc ức chế calci và ngược lại. Tác dụng dược lý thu được chủ yếu với calci tiêm tĩnh mạch và như vậy làm giảm tác dụng của các thuốc ức chế calci.
- *Xử lý*: Phối hợp này đã được dùng để kiểm soát hạ huyết áp và nhịp tim chậm do verapamil gây ra. Có thể sử dụng phối hợp này để điều trị quá liều thuốc ức chế calci, hoặc rung tim do calci gluconat gây ra. Phối hợp không có hoặc có rất ít tác dụng, nếu dùng calci uống

Diphosphonat

- *Phân tích*: Giảm hấp thu ở đường tiêu hoá các diphosphonat khi uống.
- *Xử lý*: Tương tác cần lưu ý và khuyên người bệnh uống hai thuốc này cách xa nhau ít nhất 2 giờ.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Tương tác lý hoá. Đó là sự chelat hoá các cation (Fe, Al, Ca) với tetracyclin dẫn đến giảm hấp thu tetracyclin và nguy cơ thất bại điều trị. Uống sữa hoặc ăn các chế phẩm của sữa càng làm giảm hấp thu tetracyclin.

- *Xử lý*: Tránh sử dụng cùng lúc các tetracyclin với các muối calci. Nên dùng cách xa nhau từ 3 đến 4 giờ.

Vitamin A

- *Phân tích*: Giảm tác dụng của các muối calci. Khi dùng nhiều vitamin A (Trên 5000 đơn vị quốc tế / ngày), nguy cơ mất chất khoáng ở xương có thể dẫn đến tăng calci máu và giảm tác dụng của việc bổ sung calci.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ tăng calci máu này để điều chỉnh liều vitamin A.

Vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Phối hợp kinh điển trong điều trị. Thật vậy, dùng đồng thời hai thuốc này dẫn đến tăng khá nhiều sự hấp thu calci ở ruột khi dùng calci liều cao.
- *Xử lý:* Nên chú ý đến việc dùng đều đặn các chế phẩm giàu muối calci (có kháng acid). Nguy cơ tăng calci máu tồn tại. Nếu cần, kiểm soát calci máu. Cũng chú ý cả đến tự dùng calci bừa bãi đồng thời với vitamin nhóm D.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Với các thuốc lợi tiểu thiazid, phối hợp đều đặn có thể dẫn tới tăng calci máu do làm giảm đào thải calci qua nước tiểu. Cơ chế: Các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng tái hấp thu calci ở ống thận, và giải phóng calci từ xương. Hai tác dụng này có thể được khuếch đại bởi calci nhập từ ngoài vào.
- *Xử lý*: Theo dõi calci trong huyết thanh và chú ý đến các dấu hiệu tăng calci máu khi đang dùng các muối calci cùng với các thuốc lợi tiểu thiazid, nhất là ở người bệnh cường phó giáp trạng hoặc đang dùng vitamin D.

CALCITONIN

Hormon gây giảm calci máu, chống huỷ cốt bào, dùng trong bệnh Paget và các rối loạn khác của chuyển hoá xương

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CALCITONIN dung dịch hít 200 IU/mL; 500 IU/mL

- Calco dung dịch tiêm 50 IU/mL và 100 IU/mL
- Miacalcic dung dịch hít 200 IU/mL
- Miacalcic dung dịch hít 500 IU/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.
- **Trẻ em:** Giới hạn thời gian điều trị, có tính đến các nguy cơ rối loạn phát triển xương.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với calcitonin.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Calcitonin hình như không qua hàng rào nhau-thai, nhưng chưa đủ dữ liệu.
- **Suy thận**: Do giảm thanh lọc bằng chuyển hoá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Lithi

- *Phân tích*: Nồng độ lithi trong huyết thanh có thể giảm, làm giảm tác dụng điều trị. Cơ chế chưa rõ. Nghi do lithi giảm hấp thu ở ruột hoặc tăng đào thải ở thận.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh và nồng độ lithi trong huyết thanh. Điều chỉnh liều của lithi nếu cần.

CARBAMAT HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc giải lo, an thần và doãi cơ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MEPROBAMAT viên nén 200 mg

- Precyclan viên nén 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy hô hấp**: Tăng suy hô hấp.
- **Loạn chuyển hoá porphyrin:** Chống chỉ định dùng meprobamat ở người loạn chuyển hoá porphyrin, vì tác dụng cảm ứng enzym của nó có thể dẫn đến cơn rối loạn porphyrin.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống-rượu:** Tăng tác dụng an thần do rượu.
- **Thời kỳ cho con bú:** Nguy cơ an thần và rối loạn tiêu hoá ở trẻ sơ sinh.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Cần tránh dùng trong những tháng đầu của thai kỳ, an toàn sử dụng carbamat chưa được xác định chắc chắn. Hơn nữa, nếu dùng meprobamat dài ngày có nguy cơ gây hội chứng cai (kích động, mất ngủ, trầm cảm và đôi khi có cơn co giật toàn thể).
- **Nhược cơ:** Do tính chất doãi cơ của các carbamat.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận:** Ở người suy thận, có sự tích luỹ kèm tăng độc tính.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Với một số thuốc, có thể thấy, nhất là trong tuần đầu điều trị, một số tác dụng tâm thần vận động. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tốt hơn, không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không chế ngự được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe và sử dụng máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; benzamid; butyrophenon; carbamazepin; dextropropoxyphen; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Buspiron; clozapin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; methyldopa; paroxetin; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin; thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý. Nên nhớ rằng rilmenidin với liều thường dùng không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc đó.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu, và không tự dùng thuốc và các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lý này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Fluvoxamin; fluoxetin; kháng histamin kháng H_1 an thần; oxaflozan thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự barbituric; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.

- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo an thần mạnh, đặc biệt có hại cho người lái xe và vận hành máy móc.
- *Xử lý*: Phải lưu ý đến tăng tác dụng an thần này để cho những lời khuyên thích hợp: tránh lái xe, không vận hành máy móc, thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm.

Thuốc gây mê nhóm barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, lưu ý đến nguy cơ này khi gây mê và khi chọn liều. Khuyên người bệnh sắp được phẫu thuật, báo cho thầy thuốc gây mê biết các thuốc đang dùng.

CARBAMAZEPIN

Thuốc chống động kinh, chống đau dây thần kinh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CARBAMAZEPIN viên nén 200 mg; viên bao phim 200 mg; siro 2%

- Tegretol viên nén 200 mg
- Tegretol siro 2%
- Tegretol CR viên bao phim 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Loạn chuyển hoá porphyrin:** Tăng nguy cơ lên cơn.
- **Trường hợp khác:** Bloc nhĩ - thất, giảm sản tủy.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Carbamazepin qua được sữa mẹ; không nên cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai**: Như với mọi thuốc chống động kinh, có nguy cơ dị tật bẩm sinh, nhất là trong ba tháng đầu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống-rượu**: Tránh uống rượu; carbamazepin làm tăng tác dụng của rượu.
- **Trẻ em, trẻ đang bú**: Nguy cơ thiếu hụt vitamin K_1 ở trẻ đẻ ra có mẹ điều trị bằng carbamazepin.
- **Glocom**: Nếu gặp quá liều carbamazepin, có thể gây rối loạn về mắt (giãn đồng tử, rung giật nhãn cầu).
- **Phì đại tuyến tiền liệt/ u tuyến tiền liệt**: Do nguy cơ bí tiểu tiện, trong trường hợp quá liều.
- **Suy tim/ người cao tuổi:** Người suy tim và người cao tuổi nhạy cảm hơn với độc tính tim mạch của carbamazepin (nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, trạng thái sốc).
- **Suy gan:** Suy gan dẫn đến tích luỹ carbamazepin trong cơ thể và do đó tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- **Suy thận**: Suy thận dẫn đến tích luỹ carbamazepin trong cơ thể và do đó tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc ức chế MAO

- *Phân tích*: Cơn tăng huyết áp, co giật nặng do sốt cao và tử vong đã xảy ra khi dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với thuốc ức chế MAO. Về cấu trúc, carbamazepin có sự tương đồng với thuốc chống trầm cảm ba vòng. Vì vậy về lý thuyết, chống chỉ định dùng carbamazepin cùng với thuốc ức chế MAO.
- *Xử lý:* Tương tác này phải cấm. Sau khi ngừng thuốc ức chế MAO, phải chờ ít nhất 2 tuần mới được dùng carbamazepin và ngược lại cũng vậy.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Clozapin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực. Với clozapin, tăng nguy cơ giảm bạch cầu.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý:* Phải lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng không mong muốn của hai thuốc ở người chuyển hoá acetyl chậm. Sự ức chế chuyển hoá của carbamazepin do isoniazid có thể dẫn đến các dấu hiệu quá liều.
- *Xử lý:* Cần tránh dùng phối hợp này, do nguy cơ tác dụng không mong muốn có thể xuất hiện.

Lithi

- *Phân tích:* Nguy cơ triệu chứng độc thần kinh như ngủ lịm, yếu cơ, mất điều vận, run, tăng phản xạ ngay cả với liều bình thường, do tác dụng hiệp đồng. Người thiểu năng tuyến giáp có thể đặc biệt nhạy cảm.
- **Xử lý**: Phối hợp này cần tránh, nhưng cũng đã được một số thầy thuốc chuyên khoa sử dụng trong một số chứng trầm cảm khó chữa.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá của estroprogestogen ở gan, do cảm ứng enzym bởi carbamazepin, do đó có nguy cơ mang thai.
- *Xử lý:* Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và nên dùng các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên dùng một phương pháp ngừa thai khác nếu điều trị cùng với carbamazepin kéo dài (thí dụ ở phụ nữ trẻ tuổi bị động kinh), vì cảm ứng enzym không bao giờ là hiện tượng tức thì.

Macrolid

- *Phân tích:* Nồng độ carbamazepin trong huyết thanh và độc tính có thể tăng. Cơ chế do ức chế chuyển hoá của carbamazepin ở gan, dẫn đến giảm thanh lọc thuốc này.
- *Xử lý*: Hoặc chọn dùng các kháng sinh khác hoặc các macrolid khác không gây ảnh hưởng (roxithromycin, azithromycin...) hoặc điều chỉnh liều của carbamazepin tuỳ theo kết quả định lượng trong huyết tương. Theo dõi chặt các dấu hiệu ngộ độc nếu có.

Mefepriston

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu lực của liệu pháp do tăng chuyển hoá mefepriston vì cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Trước tiên phải nhớ rằng cảm ứng enzym là hiện tượng chậm xuất hiện (chừng ba tuần) và chậm mất đi. Có thể xem xét tăng liều.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá của các thuốc ngừa thai progestogen ở gan do cảm ứng enzym, do đó có nguy cơ mang thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và nên dùng các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên dùng một phương pháp ngừa thai khác nếu điều trị bằng chất cảm ứng này kéo dài (cảm ứng enzym không bao giờ là một hiện tượng tức thì).

Natrivalproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Có thể tăng độc tính mà không tăng tác dụng chống động kinh. Nồng độ của valproat trong huyết tương thường giảm và nồng độ của chất chuyển hoá có hoạt tính của carbamazepin trong huyết tương thường tăng.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ các thuốc trong huyết thanh và nhận xét tác dụng chống động kinh, và độc tính khi bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều nếu cần.

Ritonavir

- *Phân tích*: Nồng độ carbamazepin trong huyết thanh có thể tăng, gây tăng nguy cơ độc tính, còn nồng độ ritonavir có thể giảm, dẫn đến thất bại điều trị chống retrovirus. Cơ chế:nghi có sự ức chế chuyển hoá của carbamazepin ở gan (CYP_3A_4), còn carbamazepin có thể gây cảm ứng chuyển hoá của ritonavir. Tương tác của carbamazepin với các chất ức chế protease khác (lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir) cũng xảy ra tương tự như ritonavir.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ nồng độ carbamazepin trong huyết thanh khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của chất ức chế protease và theo dõi đáp ứng lâm sàng với việc điều trị bằng chất ức chế protease. Điều chỉnh liều nếu cần.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể thấy với một số sản phẩm, nhất là trong tuần đầu điều trị, một số tác dụng tâm thần vận động. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Tốt nhất, không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không chế ngự được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; buspiron; dantrolen; medifoxamin; paroxetin; phenothiazin; procarbazin; thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Benzamid; carbamat hoặc thuốc tương tự; dextropropoxyphen; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Butyrophenon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Cũng nhớ rằng có nguy cơ giảm hàm lượng của haloperidol trong huyết tương (do cảm ứng enzym) kèm nguy cơ thất bại điều trị.
- *Xử lý*: Lưu ý những nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc lúc bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị cùng với carbamazepin, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Hàm lượng cyclosporin trong huyết tương có thể giảm, dẫn đến giảm tác dụng dược lý. Cơ chế do carbamazepin có thể cảm ứng enzym xúc tác cho chuyển hoá cyclosporin ở microsom gan.
- *Xử lý:* Theo dõi hàm lượng cyclosporin và quan sát người bệnh về những dấu hiệu thải mảnh ghép hoặc độc tính nếu đưa thêm hoặc ngừng carbamazepin trong phác đồ điều trị. Điều chỉnh liều của cyclosporin, nếu cần.

Cimetidin

- *Phân tích:* Nồng độ carbamazepin trong huyết tương có thể tăng, dẫn đến độc tính. Cơ chế do cimetidin ức chế chuyển hoá carbamazepin ở gan.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ carbamazepin trong huyết thanh và quan sát người bệnh về các dấu hiệu độc gan khi bắt đầu điều trị bằng cimetidin. Điều chỉnh liều cho phù hợp. Cần nhắc lại những dấu hiệu lâm sàng của quá liều carbamazepin (xuất hiện từ 1 đến 3 giờ sau khi uống): các triệu chứng thần kinh cơ, rối loạn tim mạch, co giật (nhất là ở trẻ nhỏ), kích thích vận động rung giật cơ, run, rối loạn điều vận, chóng mặt, giãn đồng tử, rung giật nhãn cầu, biểu hiện tâm thần vận động, tăng rồi giảm phản xạ.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng trên hoạt tính ức chế hệ thần kinh trung ương. Chú ý đến người bệnh ngoại trú, người lái xe hoặc vận hành máy móc. Nên nhớ rằng với liều thông thường, rilmenidin không làm tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Corticoid - khoáng (Mineralocorticoid)

- *Phân tích:* Carbamazepin gây cảm ứng enzym, làm tăng dị hoá các mineralocorticoid. Cảm ứng enzym chỉ thể hiện 10 - 12 ngày sau lúc bắt đầu điều trị.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Việc điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Điều chỉnh liều trong khi điều trị và sau khi ngừng chất cảm ứng.

Danazol

- *Phân tích:* Nồng độ carbamazepin trong huyết thanh có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý và độc tính. Cơ chế do danazol ức chế chuyển hoá của carbamazepin.
- *Xử lý:* Nếu có thể, nên tránh phối hợp này. Khi cho dùng cả hai thuốc này, cần theo dõi hàm lượng carbamazepin trong huyết thanh và quan sát người bệnh về các dấu hiệu độc tính sau khi bắt đầu điều trị bằng danazol. Ở người bệnh đã ổn định với carbamazepin, có thể cần phải thay đổi liều khi bắt đầu hoặc ngừng danazol.

Desmopressin

- *Phân tích*: Desmopressin là chất tương tự hormon kháng niệu tự nhiên: vasopressin. Giảm tác dụng kháng niệu bởi tình trạng giảm natri máu do carbamazepin gây ra.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều của desmopressin tuỳ theo kết quả sinh học và lâm sàng.

Diltiazem; verapamil

- *Phân tích*: Tương tác dược động học làm tăng nhiều hàm lượng của carbamazepin trong huyết thanh do ức chế enzym xúc tác cho chuyển hoá của thuốc này.

- *Xử lý*: Hoặc chọn một thuốc đối kháng calci khác không có nhược điểm này, hoặc điều chỉnh liều lúc bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị cùng với một trong các thuốc. Giảm liều của carbamazepin.

Disopyramid

- *Phân tích:* Do cảm ứng enzym làm giảm nồng độ của disopyramid trong huyết thanh tới nồng độ không hiệu lực.
- *Xử lý*: Theo dõi điện tâm đồ, lâm sàng, nồng độ của thuốc chống loạn nhịp trong huyết thanh và tuỳ theo trường hợp điều chỉnh liều.

Fluoxetin; fluvoxamin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng hàm lượng carbamazepin trong huyết thanh kèm nguy cơ quá liều.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và sinh học. Đặc biệt, kiểm tra nồng độ carbamazepin trong huyết tương lúc bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị với thuốc chống trầm cảm serotoninergic thuần tuý (fluoxetin, fluvoxamin).

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Tăng dị hoá của các thuốc này bởi các chất cảm ứng enzym (carbamazepin). Cảm ứng enzym chỉ thể hiện sau nhiều ngày điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Việc điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Điều chỉnh liều trong khi điều trị và sau khi ngừng chất cảm ứng.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Tăng dị hoá của thuốc phối hợp bởi thuốc cảm ứng enzym (carbamazepin). Sự cảm ứng chỉ thể hiện 10-12 ngày sau lúc bắt đầu điều trị.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Việc điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Điều chỉnh liều trong khi điều trị và sau khi ngừng chất cảm ứng.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan bởi cảm ứng enzym, dẫn đến giảm tác dụng của quinidin (và dẫn chất). Điều chỉnh liều. Khi cần, thì phải theo dõi cẩn thận các hàm lượng trong huyết tương và cảnh giác khi ngừng điều trị.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu.

Rifampicin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm tác dụng của carbamazepin. Điều chỉnh liều. Khi cần, thì phải theo dõi cẩn thận các hàm lượng trong huyết tương và cảnh giác khi ngừng điều trị.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Tetracosactid

- *Phân tích:* Tăng dị hoá các adrenocorticoid bởi thuốc cảm ứng enzym. Sự cảm ứng chỉ thể hiện 10 - 12 ngày sau lúc bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Việc điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Điều chỉnh liều trong khi điều trị và sau khi ngừng chất cảm ứng.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Tăng dị hoá doxycyclin ở gan, do cảm ứng enzym. Mặc dầu tương tác này chưa được xác định đối với các tetracyclin khác không bị đào thải qua đường tiết niệu, cũng vẫn buộc phải thận trọng.
- *Xử lý*: Tương tác này cần nhiều ngày điều trị để có thể ghi nhận được sự cảm ứng enzym. Có nguy cơ thất bại điều trị nếu nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh không đủ đối với mầm bệnh. Lưu ý nguy cơ và tuỳ trường hợp chọn hoặc khuyên dùng một chiến lược kháng sinh khác.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Hàm lượng theophylin có thể tăng hoặc giảm. Hàm lượng carbamazepin có thể giảm. Cơ chế: Có thể có sự cảm ứng chuyển hoá lẫn nhau ở gan.
- *Xử lý:* Theo dõi hàm lượng của theophylin và carbamazepin. Điều chỉnh liều của hai thuốc này cho phù hợp.

Thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Hơn nữa, đã thấy có sự giảm nồng độ ethosuximid trong huyết tương, có lẽ do cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu. Theo dõi lâm sàng hiệu quả của điều trị chống động kinh. Điều chỉnh liều nếu cần, tuỳ theo nồng độ trong huyết tương.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Nồng độ carbamazepin trong huyết tương có thể tăng, làm tăng tác dụng lâm sàng và tác dụng không mong muốn. Cơ chế: có thể do thuốc chống nấm azol ức chế chuyển hoá của carbamazepin (CYP_3A_4). Fluconazol, đặc biệt là với liều quá 200mg/ngày, có thể ức chế CYP_3A_4.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ nồng độ carbamazepin và đáp ứng lâm sàng của người bệnh khi bắt đầu dùng hoặc khi ngừng thuốc chống nấm azol.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tạo thuận lợi xuất hiện cơn co giật do hai cơ chế: Giảm ngưỡng gây động kinh bởi thuốc chống trầm cảm nhóm imipramin và tăng chuyển hoá của thuốc chống trầm cảm này, do cảm ứng enzym, dẫn đến kém hiệu quả hơn.
- *Xử lý:* Ngoài việc theo dõi hiệu quả lâm sàng, nên điều chỉnh liều của những thuốc này lúc bắt đầu, lúc đang và sau điều trị.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Việc sử dụng lâu dài các carbamazepin có nguy cơ dẫn đến tạo thành các chất chuyển hoá độc với gan của các thuốc gây mê bay hơi chứa halogen (enfluran, halothan, methoxyfluran).
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa, thông báo cho người gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tác dụng chống đông của warfarin có thể giảm khi dùng cùng với carbamazepin. Cơ chế chưa rõ, nhưng có thể do carbamazepin gây cảm ứng chuyển hoá của thuốc chống đông ở gan.
- *Xử lý*: Theo dõi thời gian prothrombin khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị carbamazepin ở người bệnh đang dùng warfarin. Điều chỉnh liều của warfarin khi cần.

Viloxazin

- *Phân tích:* Ba tác dụng được ghi nhận là giảm ngưỡng gây động kinh bởi viloxazin, ức chế cạnh tranh sự hydroxyl hoá, làm cho dị hoá carbamazepin bị giảm, tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Zidovudin

- *Phân tích:* Ngoại suy từ rifampicin và rifabutin, giảm nồng độ của zidovudin do tăng chuyển hoá (cảm ứng enzym).
- *Xử lý:* Nếu nhận thấy giảm đáp ứng với zidovudin, điều chỉnh liều zidovudin.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 2

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tác dụng đối kháng, có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu thấy điều trị tỏ ra không ổn định.

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Giảm nồng độ carbamazepin trong huyết thanh, có thể dẫn đến giảm tác dụng của thuốc này. Cơ chế: do cảm ứng chuyển hoá của carbamazepin ở gan (epoxy hoá).
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ carbamazepin trong huyết thanh và quan sát người bệnh về giảm hiệu lực của thuốc này. Xem xét việc ngừng barbituric hoặc điều chỉnh liều của carbamazepin nếu cần.

Chất chủ vận morphin; kháng histamin kháng H_1 an thần; methyldopa; oxaflozan

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Citalopram

- *Phân tích:* Tăng hàm lượng carbamazepin trong huyết tương kèm nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Theo dõi hàm lượng carbamazepin trong huyết tương và sự xuất hiện các dấu hiệu quá liều (ngủ gà/ lú lẫn, ...). Giảm liều, nếu cần.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm tác dụng của dẫn chất digitalis được chuyển hoá (tức là digitalin, trái với digoxin).

- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của digitalin (digoxin được đào thải qua đường thận), nếu cần phối hợp này. Điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị với carbamazepin.

Methadon

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý của methadon có thể giảm. Người bệnh đang dùng methadon để duy trì chương trình cai nghiện ma tuý có thể bị các triệu chứng cai. Cơ chế: nghi do tăng chuyển hoá methadon ở gan.
- *Xử lý:* Ở người bệnh đang dùng carbamazepin, có thể cần dùng methadon với liều cao hơn.

Phenytoin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm tác dụng của hai thuốc.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều lúc bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị với một trong hai thuốc. Nếu cần, thì theo dõi cẩn thận các hàm lượng trong huyết tương, và cảnh giác khi ngừng dùng một trong hai thuốc. Cần theo dõi.

Progabid

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym dẫn đến giảm tác dụng của progabid.
- *Xử lý:* Progabid là thuốc chống động kinh lựa chọn hàng thứ hai, độc với gan. Nên tính đến nguy cơ thất bại điều trị. Điều chỉnh liều.

CARMUSTIN

Thuốc kìm tế bào alcoyl hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CARMUSTIN bột pha dung dịch tiêm 100 mg/lọ

- Bicnu bột pha dung dịch tiêm 100 mg/lọ

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Phải là thầy thuốc chuyên khoa mới được kê đơn dùng những thuốc này cho người bệnh. Vì vậy, các chống chỉ định phải được cân nhắc, tuỳ theo tình trạng người bệnh, và phải được thầy thuốc chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý*: Các phối hợp thuốc này hay gặp, nhất là ở bệnh viện: mặc dầu tiêm một liều duy nhất mỗi ngày hạn chế được độc với thính giác và với thận, nhưng khi cần phối hợp, nên tiến hành điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Đặc biệt, phải giám sát người bệnh cao tuổi.

Chất ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý:* Tuy các báo cáo chỉ liên quan đến lovastatin, nguy cơ tiềm tàng vẫn có với simvastatin và pravastatin. Cần tránh phối hợp.

Tacrin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc với gan.
- *Xử lý*: Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tránh các phối hợp có nguy cơ ở người cao tuổi.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện nhiễm khuẩn ứng với vaccin, do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Khoảng thời gian cần tôn trọng giữa hai thuốc từ ba tháng đến một năm và tuỳ thuộc vào cường độ của sự ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Actinomycin D

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp với từng thuốc. Theo dõi cẩn thận huyết đồ.

Amineptin; dantrolen; estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; fluvoxamin; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; natri valproat hoặc dẫn chất; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).

- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc, nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da,... Phối hợp ban da, ngứa và hạch to, minh chứng cho bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tuỷ xương đòi hỏi phải thật thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ, và nếu cần, thực hiện giảm liều.

Azathioprin; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; procarbazin; thiotepa; Thuốc chống ung thư các loại; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu có thể được, tránh phối hợp. Nếu phối hợp xét thấy có lợi, dùng liều thấp với từng chất và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp thuốc này phải do các nhà chuyên khoa thực hiện và các phác đồ điều trị thường được xác định rõ.

Các phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với các phenicol, chỉ dùng đơn độc cũng có thể gây mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho từng thuốc. Không có gì báo trước mất bạch cầu hạt với các phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được thông báo là nếu sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị với phenicol.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tính chất ức chế miễn dịch. Do sự ức chế miễn dịch này quá mạnh, có nguy cơ phát triển u lympho giả.

- *Xử lý*: Phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch phải được suy xét và phải cân nhắc nguy cơ/ lợi ích, tuỳ theo mục tiêu điều trị. Phối hợp này chỉ có thể tiến hành ở cơ sở chuyên khoa với sự theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin có thể làm tăng tác dụng ức chế tuỷ xương của carmustin và có thể dẫn đến độc tính. Cơ chế chưa xác định rõ, nhưng có thể do hiệp đồng tác dụng ức chế tuỷ xương hoặc do ức chế chuyển hoá carmustin bởi cimetidin.
- *Xử lý:* Tránh dùng hai thuốc này cùng nhau, trừ khi không có cách lựa chọn nào khác.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với clozapin hoặc noramidopyrin dùng đơn độc, cũng có thể gây mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho từng thuốc. Không có gì báo trước mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, tiến hành bình thường khi sử dụng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là nếu sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống bệnh gút làm tăng hàm lượng acid uric. Ngoài ra còn tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng hai thuốc đồng thời, nếu không điều trị chống gút sẽ thất bại. Nên dùng alopurinol (thuốc ức chế tổng hợp acid uric) hơn là dùng các thuốc gây acid uric niệu để tránh các bệnh thận.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Phối hợp với thuốc kìm tế bào dẫn đến kém hấp thu các thuốc nhóm digitalis khoảng 50%, do tổn thương niêm mạc ruột có hồi phục.
- *Xử lý*: Theo dõi cẩn thận hàm lượng digitalis trong huyết thanh trong thời gian điều trị.

Foscarnet

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc độc với thận dẫn đến nguy cơ xuất hiện suy thận không hồi phục.
- *Xử lý*: Thường điều trị phối hợp thuốc ở bệnh viện. Theo dõi đều đặn ion đồ và độ thanh lọc creatinin và điều chỉnh liều theo đó.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư tuyến ở thận. Interleukin cũng độc với gan. Như vậy đó là sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan, độc với thận và ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Việc điều trị chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa. Interleukin đòi hỏi có sự theo dõi thường xuyên. Trường hợp này nên cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, độc với thận và ức chế tuỷ xương, cần theo dõi chặt chẽ huyết đồ, chức năng thận và gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin, creatinin máu) hoặc hoãn dùng một trong hai thuốc, nếu có thể được.

Niridazol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc độc với gan. Niridazol còn có độc tính thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc với gan trong trường hợp phối hợp thuốc.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc, nếu có thể được, hoãn dùng một trong hai thuốc. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Những triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da,... Phối hợp ban da, ngứa và hạch to minh chứng cho bệnh căn do thuốc. Cần phân biệt rõ, căn cứ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Paracetamol

- *Phân tích*: Paracetamol dùng kéo dài với liều trên 6 gam/ ngày (tuỳ theo thể trọng) sẽ độc với gan (viêm gan kiểu tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc khác độc với gan, nguy cơ độc với gan tăng.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể được. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Phối hợp ban da, ngứa và hạch to minh chứng cho bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến bất sản tủy.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ.

Pentostatin

- *Phân tích*: Dùng phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến rối loạn máu nặng tuỳ theo độ dài thời gian điều trị
- *Xử lý*: Phối hợp cần theo dõi về mặt huyết học.

Vàng

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và độc với máu.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan và độc với máu, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) và huyết đồ hoặc hoãn một trong 2 thuốc, nếu có thể được. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Phối hợp ban da, ngứa và hạch to minh chứng cho bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các chất độc hại với tuỷ xương đòi hỏi phải thật thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và thực hiện giảm liều, nếu cần.

CAROTENOID

Các tiền chất vitamin A, dùng để giảm các phản ứng nhạy cảm ánh sáng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BETA - CAROTEN viên bao 100 mg

- Difrarel 100, viên bao 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Glocom:** Tăng trương lực trong mắt có thể tạo thuận lợi xuất hiện các chất ngưng đọng ở võng mạc. Do đó, chống chỉ định dùng, khi bị glocom hoặc bị tổn thương võng mạc.

- **Thời kỳ mang thai:** Các thuốc này đi qua hàng rào nhau - thai và có nguy cơ mắc bệnh tích lipid mô lưới (thesaurismose).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Các thuốc trên qua được sữa mẹ.

CEPHALOSPORIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Các kháng sinh diệt khuẩn họ beta- lactam. Nhóm này không bao gồm các cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol trong cấu trúc (để riêng)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CEFACLOR nang 250mg; 500mg; bột pha hỗn dịch 125 mg/5 mL; 250 mg/5 mL; viên nén 500mg; 375 mg

- Ceclor nang 250mg; bột pha hỗn dịch 125 mg/5 mL; 250 mg/5 mL
- Ceclor CD viên nén 500mg
- Cefaclor nang 250mg
- Cefaclor C 500, Stada viên 500mg
- Cleancef nang 250mg
- Clex nang 250mg
- Cloracef nang 250mg
- Cloracef forte nang 500mg
- Declor nang 250mg
- Ilclor nang 250mg
- Keflor nang 250mg
- Keflor MR viên nén 375mg
- Keflor bột pha hỗn dịch 125mg/5mL
- Medoclor nang 250 và 500mg
- Mekocefaclor nang/cốm 250mg
- Nockwoo-cefaclor nang 250mg
- Panacef nang 250mg

CEFADROXIL nang 500mg; bột pha hỗn dịch 250mg/5mL; bột pha siro 125mg/5mL; 250mg/5mL

- Sonben nang 500mg; bột pha hỗn dịch 250mg/5mL
- Biodroxil nang 500mg; bột pha hỗn dịch 250mg/5mL

- Dexacef nang 500mg ; bột pha siro 125mg/5mL
- Mekocefal nang 500mg
- Medicefa nang 500mg
- Opedroxil bột pha hỗn dịch uống 250mg/5mL
- Oracefal bột pha siro 250mg/5mL
- Oracefal nang 500mg

CEFALEXIN nang 250mg; 500 mg; hỗn dịch uống 125mg/5mL; 250 mg/5 mL; thuốc bột 250mg

- Cephalexin nang 250mg; 500 mg
- Cefrax nang 500mg
- Servispor nang 250mg
- Servispor hỗn dịch uống 125mg/5mL; 250 mg/5 mL
- Meko-Cepha thuốc bột 250mg
- Ospexin nang 250mg ; 500 mg
- Cephalexin nang 250mg và 500mg
- Ceporex thuốc tiêm lọ 1g ; siro 125 mg/5mL ; 250 mg/5mL
- Ceporex viên nén, nang 250 và 500mg
- Sepexin nang 250 mg; 500 mg
- Keflex nang 250 mg; hỗn dịch 125 mg/ 5 mL

CEFALORIDIN lọ 0,5g; 1g

- Ceporin bột pha tiêm lọ 0,5g; 1g

CEFEPIM lọ 0,5g; 1g; 2 g

- Axepim bột pha tiêm lọ 0,5g; 1g; 2g
- Maxipime bột pha tiêm lọ 1g/lọ

CEFALOTIN lọ 1g

- Cefalotine Panpharma bột pha tiêm lọ 1g
- Intralotine bột pha tiêm lọ 1g
- Pan-Cefalotin bột pha tiêm lọ 1g

CEFAPIRIN lọ 1g

- Cefaloject bột pha tiêm lọ 1g

CEFATRIZIN nang 500mg; bột pha hỗn dịch uống 125mg/5mL; 250mg/5mL; 500mg/5mL

- Cefaperos nang 500mg; bột pha hỗn dịch uống 125mg/5mL; 250mg/5mL; 500mg/5mL

CEFETAMET PIVOXIL viên nén bao 500mg

- Tarcevis viên nén bao 500mg

CEFOTAXIM lọ 0,5g; 1g; 2g

- Clacef bột pha tiêm lọ 1g
- Claforan bột pha tiêm lọ 0,5 g; 1g; 2 g
- Fortax bột pha tiêm lọ 1g
- Fotaran 1g/lọ
- Petcef bột pha tiêm lọ 1g
- Kalfoxime lọ 0,5 g; 1g; 2g
- Itrazoline lọ 1 g
- Lyforan lọ 1 g

CEFIXIM viên nén 200 mg; cốm pha hỗn dịch 100 mg/5mL

- Cifex viên nén 200 mg ; cốm pha hỗn dịch 100mg/5mL

CEFOXITIN lọ 1g; 2g

- Cefoxitin Human bột pha tiêm lọ 1g
- Cefoxitin Human bột pha tiêm lọ 2 g

CEFAZOLIN lọ 1g

- Cefazolin lọ 1g
- Cefzone lọ 1g

CEFRADIN nang 250mg; 500mg; lọ 1g

- Cefadin bột pha tiêm lọ 1g
- Cefradine bột pha tiêm lọ 1g
- Doncef nang 250mg; 500mg
- Dynacef bột pha tiêm lọ 1g
- Racef nang 250mg; 500mg
- Racef bột pha tiêm lọ 1g

CEFTAZIDIM lọ 250 mg; 500 mg; 1g; 2g

- Cefazime bột pha tiêm lọ 1g
- Fortum bột pha tiêm lọ 250 mg; 500 mg; 1g; 2g
- Kefadin bột pha tiêm lọ 1g

CEFPIROM lọ 0,5g; 1g; 2g

- Cefrom bột pha tiêm lọ 0,5g; 1g; 2g

CEFPODOXIM viên nén 100mg; bột pha hỗn dịch uống 100mg/5mL; 40 mg/5mL

- Cepodem viên nén 100mg; bột pha hỗn dịch uống100mg/5mL
- Orelox viên nén 100mg; hỗn dịch uống 40mg/5mL

CEFTRIAXON lọ 250 mg; 500 mg; 1g; 2g

- Axon bột pha tiêm lọ 1g
- Cefaxone bột pha tiêm lọ 1g
- Cefin bột pha tiêm lọ 1g
- Lyfaxone bột pha tiêm lọ 1g
- Medocephine bột pha tiêm lọ 1g
- Nakaxone bột pha tiêm lọ 1g
- Rocephine bột pha tiêm lọ 250 mg; 500 mg; 1g; 2g
- Tartriakson bột pha tiêm lọ 1g

CEFUROXIM viên nén 125 mg; 500 mg; viên nén bao 125 mg; 250 mg; hỗn dịch uống 125 mg/5mL; viên nén bao 500 mg; lọ 750 mg

- Axetine bột pha tiêm lọ 750 mg
- Cavumox bột pha tiêm 750mg
- Zinnat viên nén 125 mg; viên nén bao 125 mg; 250 mg; hỗn dịch uống 125 mg/5mL; viên nén 500 mg; viên nén bao 500 mg
- Tarsime bột pha tiêm 750mg; 1,5g
- Zinacef bột pha tiêm 750mg; 1,5g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trường hợp khác:** Tính đến nguy cơ dị ứng chéo với penicilin (5-10% trường hợp)

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống - rượu**: Nguy cơ thấp về tác dụng antabuse.
- **Thời kỳ cho con bú:** Đối với phần lớn các cephalosporin, thuốc qua được sữa mẹ rất ít.
- **Thời kỳ mang thai:** Các cephalosporin qua hàng rào nhau - thai, nhưng không thấy có tác dụng không mong muốn nào xảy ra cho thai.
- **Suy thận**: Độc tính với thận của cefaloridin, là cephalosporin thế hệ một đã được xác định rõ (bệnh thận ống thận kẽ được tạo thuận lợi bởi furosemid). Đối với các cephalosporin khác, phải điều chỉnh liều để tránh nguy cơ tích luỹ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Aminoglycosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Phối hợp với cefalotin làm tăng nguy cơ độc với thận. Tuy nhiên, nguy cơ này còn bàn cãi và hình như chỉ giới hạn ở thuốc này.
- Xử lý: Theo dõi chức năng thận nếu điều trị phải kéo dài với một aminosid tiêm.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cisplatin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc độc với thận (cefalotin và cefaloridin).
- *Xử lý*: Cisplatin đặc biệt độc với thận. Theo dõi cẩn thận chức năng thận, nếu cần phối hợp, nhất là ở người suy thận và ở người cao tuổi. Điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin.

Kháng sinh polypeptid; foscarnet

- *Phân tích*: Với cefalotin và cefaloridin, đó là phối hợp các thuốc độc với thận.
- *Xử lý*: Theo dõi cẩn thận chức năng thận, khi cần phải phối hợp, nhất là ở người suy thận và người cao tuổi. Điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin.

Synergistin

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của synergistin có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của cephalosporin. Tác dụng diệt khuẩn thể hiện trên các vi khuẩn đang phát triển ở giai đoạn hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể gây tổn hại trong điều trị viêm màng não mà ta cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này tuỳ theo bối cảnh sinh bệnh lý. Có thể thực hiện phối hợp, tuỳ theo thuốc dùng và các mầm gây bệnh (nồng độ tối thiểu ức chế).

Tetracyclin

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của các tetracyclin có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của các cephalosporin. Tác dụng diệt khuẩn thể hiện trên các vi khuẩn đang phát triển ở giai đoạn hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể gây tổn hại trong điều trị viêm màng não, mà ta cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này tuỳ theo bối cảnh sinh bệnh lý. Có thể thực hiện phối hợp, tuỳ theo thuốc dùng và các mầm gây bệnh (nồng độ tối thiểu ức chế).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tương tác chỉ được mô tả duy nhất với furosemid và cefaloridin (cephalosporin hiện nay ít dùng). Riêng cefaloridin độc với thận, nhưng chưa rõ tại sao độc tính với thận này bị nặng thêm bởi furosemid. Nhiều cephalosporin khác hình như không tương tác với furosemid.
- *Xử lý:* Nghi ngờ độc với thận tồn tại khi phối hợp một vài cephalosporin với furosemid. Cần cảnh giác và theo dõi chức năng thận, nếu cần phối hợp hai thuốc này. Chú ý người cao tuổi, nếu nghi có những bất thường về chức năng thận

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ được dùng tại cơ sở chuyên khoa. Với cefalotin và cefaloridin, đây là phối hợp các thuốc độc với thận.
- *Xử lý:* Điều trị bằng interleukin 2 chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa, do mức nghiêm trọng của chỉ định. Các tương tác phải được cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn một trong hai điều trị, phải theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Probenecid

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Sự giảm bài tiết các cephalosporin đào thải qua ống thận, dẫn đến tăng hàm lượng cephalosporin trong máu và tăng nửa đời đào thải của kháng sinh. Có thể dùng phối hợp này để kéo dài tác dụng của cephalosporin.

CEPHALOSPORIN CÓ NHÂN THIOMETHYLTETRAZOL

Các kháng sinh diệt khuẩn họ beta lactam có nhân thiomethyltetrazol trong cấu trúc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CEFAMANDOL lọ 500 mg; 1g; 2g

- Mandol bột pha tiêm lọ 500 mg; 1g; 2g
- Tarcefandol bột pha tiêm 0,5 và 1g/lọ

CEFOPERAZON lọ 1g

- Cefapezone bột pha tiêm lọ 1g
- Cefobis bột pha tiêm lọ 1g
- Dardum bột pha tiêm lọ 1g
- Karezon bột pha tiêm lọ 1g

CEFOTETAN lọ 1g

- Apacef bột pha tiêm lọ 1g
- Cefizox bột pha tiêm lọ 1g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trường hợp khác:** Có tính đến nguy cơ dị ứng chéo với các penicilin (5-10% trường hợp).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống - rượu**: Tác dụng antabuse vừa phải.
- **Thời kỳ cho con bú**: Phần lớn các cephalosporin qua sữa mẹ rất ít.
- **Thời kỳ mang thai**: Các cephalosporin đi qua hàng rào nhau - thai, nhưng không thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn nào nặng đối với thai.
- **Suy thận:** Điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin để tránh nguy cơ tích luỹ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Aminoglycosid

- *Phân tích:* Độc tính có thể tăng. Tác dụng diệt khuẩn đối với một số tác nhân gây bệnh có thể tăng. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ hàm lượng aminoglycosid và chức năng thận. Nếu xuất hiện rối loạn chức năng thận, nên giảm liều hoặc ngừng một hoặc cả hai thuốc và dùng thuốc thay thế.

Heparin; indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; ticlopidin; thuốc tiêu huyết khối; thuốc uống chống đông kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu, chủ yếu với các cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol (latamoxef, cefoperazon, cefamandol, cefmenoxim, cefotetan). Nhân này có tác dụng như một dẫn chất coumarin, có tác dụng chống đông (kháng vitamin K), do đó cộng thêm các tính chất chống đông của nó vào những tính chất kháng vitamin K, hoặc chống kết tập tiểu cầu của các hợp chất khác nhau đã khảo sát.
- *Xử lý:* Phối hợp này, chủ yếu được mô tả với latamoxef, không nên dùng, vì lý do làm tăng nguy cơ chảy máu. Đặc biệt, đề phòng khi dùng các liều cao của những kháng sinh này.

Oxaflozan; rượu

- *Phân tích:* Tác dụng antabuse (kiểu disulfiram) cộng thêm với nguy cơ độc với gan: hàm lượng bất thường acetaldehyd tích luỹ trong các mô (ức chế enzym), dẫn đến một số dấu hiệu lâm sàng, như cơn bừng vận mạch, giãn mạch nhiều, nhịp tim nhanh, sốt cao, buồn nôn, nôn, ban da, đôi khi hạ huyết áp và truỵ tim mạch. Những triệu chứng này quan trọng ít hay nhiều tuỳ theo lượng rượu đã uống. Nguy cơ tác dụng antabuse chỉ tồn tại với cefamandol, latamoxef, cefoperazon và cefmenoxim. Điều này là do có mặt nhân tetrazol trong những phân tử này. Tác dụng này xảy ra khi uống rượu sau khi dùng cephalosporin (xuất hiện ngay hoặc sau vài ngày). Cơ chế: Có sự ức chế aldehyd dehydrogenase bởi nhóm methyltetrazol thiol dẫn đến tích tụ acetaldehyd.
- *Xử lý*: Trong khi dùng các cephalosporin này, khuyên người bệnh không uống rượu.

Synergistin

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của các synergistin có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của các cephalosporin. Tác dụng diệt khuẩn thể hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể gây tổn hại trong điều trị viêm màng não,vì cần can thiệp nhanh và mạnh.

- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này tuỳ theo bối cảnh sinh bệnh lý; có thể thực hiện phối hợp thuốc tuỳ theo thuốc dùng và các mầm gây bệnh (nồng độ tối thiểu ức chế).

Tetracyclin

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của các tetracyclin có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của cephalosporin. Tác dụng diệt khuẩn này thể hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn sinh trưởng theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể gây tổn hại trong điều trị viêm màng não mà ta cần phải can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này tuỳ theo bối cảnh sinh bệnh lý; có thể thực hiện phối hợp thuốc tuỳ theo thuốc dùng và các mầm gây bệnh (nồng độ tối thiểu ức chế).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Probenecid

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Giảm bài tiết các cephalosporin qua ống thận, dẫn đến tăng hàm lượng cephalosporin trong huyết thanh và tăng nửa đời đào thải của kháng sinh. Cũng có thể sử dụng cách phối hợp này để kéo dài tác dụng của cephalosporin.
- *Xử lý:* Xác định mục tiêu điều trị và lưu ý đến tương tác này. Ở liều bình thường, với một vài cephalosporin, có nguy cơ độc với thận, mặc dầu còn bàn cãi.

CHOLESTYRAMIN

Nhựa trao đổi ion, hạ cholesterol máu. Do nguy cơ hấp thu mọi thuốc, cần thận trọng khi ngừng điều trị

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CHOLESTYRAMIN gói thuốc bột uống 4 g

- Questran gói thuốc bột uống 4 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Tính vô hại của nhựa ion này chưa được chứng minh ở người mang thai.
- **Suy gan:** Cholestyramin giữ các acid mật dưới dạng phức hợp không tan, ức chế chu trình ruột- gan của những chất này và làm tăng đào thải ra phân.

Chống chỉ định cholestyramin cho người suy gan và đặc biệt không được dùng cho người tắc hoàn toàn đường mật.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Nguy cơ kém hấp thu các vitamin tan trong lipid.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Bệnh đại tràng**: Hay gặp rối loạn tiêu hoá, nhất là với liều cao, liều thật sự có hiệu lực. Táo bón nhiều, có thể dẫn đến hội chứng tắc giả, là tác dụng không mong muốn chủ yếu.
- **Trẻ em**: Ở trẻ em chưa xác định được tính vô hại dài hạn. Hình như không có biến đổi về hấp thu các vitamin A và K, mặc dầu có thông báo về một vài trường hợp chảy máu khi điều trị kéo dài. Đôi khi cũng cần bổ sung vitamin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Acid chenodesoxycholic hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Acid ursochenodesoxycholic góp phần làm tăng tỷ số acid mật/ cholesterol. Bằng cách thiết lập lại cân bằng các thành phần của mật, thuốc này có thể góp phần làm thoái triển các sỏi mật chứa cholesterol. Bằng cách tạo phức hợp với acid ursodesoxycholic (dùng cholestyramin và các kháng acid), hoặc bằng cách làm tăng độ bão hoà của mật (dùng estrogen, progestogen, fibrat, neomycin uống), sẽ thấy có giảm tác dụng của acid ursodesoxycholic.
- *Xử lý*: Điều trị với acid ursodesoxycholic phải kéo dài (từ 6 tháng đến một năm). Nên tránh thất bại điều trị và không phối hợp các thuốc làm giảm tác dụng của thuốc kê đơn, trừ khi điều trị đồng thời diễn ra trong một thời gian rất ngắn. Cần nhớ nguy cơ thất bại điều trị, khi cholestyramin, estrogen, progestogen, neomycin uống hoặc các fibrat được kê đơn trong một thời gian dài.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid valproic

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh và sinh khả dụng của acid valproic có thể giảm, dẫn đến giảm tác dụng điều trị. Cơ chế: do cholestyramin làm cản trở sự hấp thu của acid valproic ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nên uống acid valproic ít nhất 3 giờ trước cholestyramin, và không được uống trong vòng 3 giờ sau cholestyramin. Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh và điều chỉnh liều của acid valproic nếu cần.

Các glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Giảm hấp thu glycosid trợ tim qua đường tiêu hoá. Tác dụng dược lý của thuốc này cũng có thể giảm ở người bệnh dùng cholestyramin thường xuyên. Do cholestyramin là nhựa trao đổi ion, có thể gắn kết glycosid trợ tim.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, phải uống glucosid trợ tim trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Chất ức chế HMG – CoA reductase (statin)

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của các chất ức chế HMG – CoA reductase (các statin) có thể giảm. Cơ chế: do các chất ức chế HMG – CoA reductase có thể bị hấp phụ bởi cholestyramin, do đó bị giảm hấp thu ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Dùng các chất ức chế HMG – CoA reductase cách xa cholestyramin ít nhất 4 giờ. Nếu uống cholestyramin trước các bữa ăn, thì nên uống các chất ức chế HMG – CoA reductase vào buổi tối.

Corticosteroid

- *Phân tích*: Tác dụng điều trị của hydrocortison có thể giảm. Cơ chế: do Cholestyramin ảnh hưởng đến sự hấp thu của hydrocortison ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Uống hai thuốc cách xa nhau, có thể cải thiện sự hấp thu của hydrocortison. Nếu uống cùng nhau, người bệnh có thể cần phải dùng liều hydrocortison cao hơn để đạt tác dụng mong muốn. Xem xét dùng thuốc hạ cholesterol khác thay thế.

Dẫn chất salicylat

- *Phân tích:* Giảm hấp thu dẫn chất salicylat ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng dẫn chất salicylat trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các estrogen và thuốc ngừa thai estroprogestogen qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng các estrogen và thuốc ngừa thai estroprogestogen trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Giảm hấp thu furosemid ở đường tiêu hoá. Tác dụng dược lý có thể giảm. Cơ chế: do cholestyramin là nhựa trao đổi ion, có thể gắn kết furosemid.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, furosemid phải uống trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Tác dụng của hormon tuyến giáp có thể mất và có tiềm năng mắc phải thiểu năng tuyến giáp. Cơ chế: do cholestyramin là nhựa trao đổi ion có khả năng gắn kết hormon tuyến giáp, cản trở hấp thu thuốc này.
- *Xử lý:* Nếu kê đơn hai thuốc, phải dùng các hormon tuyến giáp trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Penicilin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các penicilin ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng các penicilin trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Pyrazol

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các pyrazol ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng các pyrazol (tác dụng gây loét) trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Hàm lượng của sulfamid hạ glucose máu trong huyết thanh có thể giảm, gây giảm tác dụng của chúng. Cơ chế: khi uống cùng cholestyramin có thể làm giảm sự hấp thu của các sulfamid hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, phải uống sulfamid hạ glucose máu trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Sắt

- *Phân tích*: Giảm hấp thu sắt ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng muối sắt trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Giảm hấp thu các tetracyclin ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng các tetracyclin trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Thuốc chống đông

- *Phân tích*: Tác dụng của các thuốc chống đông uống (dicumarol, warfarin) có thể giảm do cholestyramin. Cơ chế: do giảm hấp thu thuốc chống đông uống và tăng đào thải.
- *Xử lý:* Dùng các thuốc này cách xa nhau từ 3 giờ trở lên. Theo dõi tác dụng chống đông và điều chỉnh liều của thuốc chống đông theo nhu cầu.

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Sự hấp thu và tác dụng dược lý của các thuốc lợi tiểu bị giảm. Do cholestyramin là nhựa trao đổi ion, có thể gắn kết các thuốc lợi tiểu thải kali.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, thuốc lợi tiểu thải kali phải uống trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ. Có thể còn phải tăng liều của thuốc lợi tiểu.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của thuốc chống viêm không steroid có thể giảm. Cơ chế: độ thanh lọc của thuốc chống viêm không steroid (piroxicam, diclofenac, Sulindac) trong huyết tương tăng và sự hấp thu ở đường tiêu hoá của chúng giảm.
- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ có tương tác, xem xét tăng liều của thuốc chống viêm không steroid trong thời gian dùng cholestyramin.

Vitamin A

- *Phân tích:* Giảm hấp thu vitamin A ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng vitamin A trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các vitamin nhóm D ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng vitamin D trước 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

CHOLINERGIC

Các thuốc cường phó giao cảm trực tiếp (acetylcholin và dẫn chất, pilocarpin) hoặc gián tiếp (eserin, neostigmin), các chất ức chế cholinesterase.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PILOCARPIN dung dịch nhỏ mắt 2%

- P.V.Carpine dung dịch nhỏ mắt 2%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thuốc qua được sữa mẹ.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai :** Nguy cơ rối loạn cơ hô hấp ở trẻ sơ sinh.
- **Trường hợp khác:** Trường hợp tắc cơ học đường tiêu hoá và đường tiết niệu.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy hô hấp; hen**: Nguy cơ cơn hen do acetylcholin kích thích các thụ thể muscarinic và gây co thắt phế quản.
- **Parkinson:** Các thuốc cholinergic, khi qua hàng rào máu - não, làm rõ thêm các triệu chứng Parkinson(tăng trương lực, run, chảy nước bọt nhiều).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Bệnh đại tràng**: Nguy cơ tiêu chảy do tăng tiết dịch ở ống tiêu hoá và tăng nhu động ruột.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Phối hợp không hợp lý, trừ trường hợp ngộ độc. Đối kháng dược lực.
- *Xử lý:* Xác định mục tiêu điều trị. Phân biệt rõ các tác dụng không mong muốn kiểu kháng cholinergic gặp ở những thuốc chống trầm cảm ba vòng và một số hợp chất phenothiazin (khô miệng, giãn đồng tử...) với tác dụng chính của các thuốc kháng cholinergic cần tìm kiếm và sử dụng vào những mục đích điều trị.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Tương tác chủ yếu với neostigmin (prostigmin). Phối hợp với các thuốc có tính chất chẹn thần kinh - cơ, có thể có đối kháng.
- *Xử lý*: Điều trị thường được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa. Lưu ý tương tác này khi phối hợp thuốc và theo dõi điều trị. Tác dụng càng rõ khi liều của thuốc chống nhược cơ càng cao.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Disopyramid

- *Phân tích:* Tính chất kháng cholinergic của disopyramid có thể ảnh hưởng đến các tác dụng cholinergic định tìm kiếm.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ thất bại hoặc giảm tác dụng điều trị nếu mục tiêu điều trị chính đòi hỏi kê đơn thuốc cholinergic. Hỏi người bệnh khi phát lại theo

đơn. Tác dụng kháng cholinergic có thể yếu hoặc vừa phải (dạng tại chỗ: thuốc nhỏ mắt)

Heptaminol

- *Phân tích*: Các tính chất kháng cholinergic của heptaminol có thể ảnh hưởng đến tác dụng cholinergic định tìm kiếm.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ thất bại hoặc giảm tác dụng điều trị nếu mục tiêu điều trị chính đòi hỏi kê đơn thuốc cholinergic. Hỏi người bệnh khi phát lại thuốc theo đơn. Tác dụng kháng cholinergic có thể yếu hoặc vừa phải (dạng tại chỗ: thuốc nhỏ mắt).

Kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tính chất kháng cholinergic của thuốc kháng histamin có thể ảnh hưởng đến các tác dụng cholinergic cần có. Nên nhớ rằng ketotifen và oxadomid không có hoặc ít có tác dụng kháng cholinergic.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ thất bại hoặc giảm tác dụng điều trị nếu mục tiêu điều trị chính đòi hỏi kê đơn thuốc cholinergic. Hỏi người bệnh khi phát lại thuốc theo đơn. Tác dụng kháng cholinergic có thể yếu hoặc vừa phải (dạng tại chỗ: thuốc nhỏ mắt)

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tính chất kháng cholinergic của những thuốc này có thể ảnh hưởng đến tác dụng cholinergic cần tìm kiếm.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ thất bại hoặc giảm tác dụng điều trị nếu mục tiêu điều trị chính đòi hỏi kê đơn thuốc cholinergic. Hỏi người bệnh khi phát lại thuốc theo đơn. Tác dụng kháng cholinergic có thể yếu hoặc vừa phải (dạng tại chỗ: thuốc nhỏ mắt).

Thuốc loại cura

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý giữa neostigmin và edrophonium, dùng trong trường hợp điều trị cura quá mức.
- *Xử lý*: Có thể sử dụng tính chất đối kháng giữa các thuốc.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Tacrin

- *Phân tích*: Tương tác dược lý. Hiệp đồng các tác dụng cholinergic.
- *Xử lý*: Tăng các tác dụng không mong muốn. Nếu có thể, hoãn kê đơn các thuốc cholinergic phối hợp với tacrin.

CICLOSPORIN

Thuốc ức chế miễn dịch, dùng trong ghép thận, hoặc trong một số chỉ định như bệnh vẩy nến

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CICLOSPORIN nang mềm 25 mg; 50 mg; 100 mg

- Sandimmun nang mềm 25 mg; 50 mg; 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Ciclosporin qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tăng huyết áp:** Tăng huyết áp động mạch đã được mô tả ở những người bệnh điều trị bằng ciclosporin.
- **Suy gan:** Nhận xét thấy tăng bilirubin máu và aminotransferase (transaminase). Theo dõi các thông số này và điều chỉnh liều.
- **Suy thận:** Thường hay thấy tăng creatinin máu và ure máu. Theo dõi các thông số này và điều chỉnh liều.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Tacrolimus

- *Phân tích*: Theo các nghiên cứu, tăng nồng độ ciclosporin hoặc nồng độ tacrolimus trong huyết tương, do ức chế chuyển hoá của chúng ở ruột và gan. Mỗi chất hình như làm chậm chuyển hoá của chất kia. Ngoài ra còn hiệp đồng các tác dụng độc với thận của hai thuốc này.
- *Xử lý:* Phải cấm phối hợp thuốc, nếu không sẽ thấy xuất hiện các dấu hiệu quan trọng về độc tính với thận. Khuyến cáo nên chờ ít nhất 24 giờ sau liều cuối cùng của ciclosporin mới dùng liều tacrolimus đầu tiên.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Dihydropyridin

- *Phân tích:* Phối hợp nifedipin - ciclosporin được sử dụng để chữa tăng huyết áp do ciclosporin gây ra, thậm chí bảo vệ chống độc tính với thận của

ciclosporin. Những tác dụng không mong muốn của nifedipin có thể tăng (đỏ bừng, ban) và nguy cơ tăng sản lợi đã được ghi nhận. Cần chú ý là đã xác định rõ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh có thể tăng gấp đôi, thậm chí gấp ba, khi nicardipin được dùng cùng. Cần có những nhận xét thêm để xác định điều gì xảy ra với các dihydropyridin khác.

- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp. Với nicardipin, nên giảm liều dùng khoảng một nửa và theo dõi thật cẩn thận hàm lượng trong huyết thanh và chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Nếu dùng các dihydropyridin khác, nên theo dõi ciclosporin máu và chuyển các nhận xét cho Trung tâm cảnh giác thuốc. Lưu ý là ciclosporin có những biến động rất mạnh giữa các cá thể và việc theo dõi phải đều đặn.

Foscarnet; vàng

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý:* Những phối hợp này có thể hay gặp, nhất là ở cơ sở bệnh viện; tuy cách dùng liều duy nhất mỗi ngày hạn chế được độc tính với thính giác và thận, nhưng khi cần phối hợp, nên tiến hành điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Nếu độc tính thận xảy ra, nên ngừng foscarnet và theo dõi người bệnh. Theo dõi đặc biệt người cao tuổi.

Melphalan

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch, có thể dẫn đến phát triển u lympho giả. Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn nặng về chức năng thận.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Nếu có thể, xem xét lại chiến lược điều trị. Nếu cần phối hợp, chỉ có thể làm tại cơ sở chuyên khoa, phải được theo dõi đều dặn tuỳ thuộc vào nguy cơ suy giảm chức năng thận.

Ritonavir hoặc thuốc tương tự ức chế protease

- *Phân tích*: Tăng nồng độ của ciclosporin và tăng nguy cơ độc tính có thể xảy ra. Nồng độ chất ức chế protease cũng có thể tăng. Tăng nồng độ của những thuốc này có thể xảy ra trong vòng 3 ngày khi điều trị phối hợp. Cơ chế do ức chế chuyển hoá của thuốc này hay thuốc kia.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ ciclosporin và creatinin trong huyết thanh khi bắt đầu hoặc khi ngừng dùng chất ức chế protease. Có thể cần phải giảm liều.

Thuốc chống ung thư các loại

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn, biểu hiện bằng tăng độc tính với thận.
- *Xử lý*: Thực hiện phối hợp thuốc tại cơ sở chuyên khoa. Tăng cường theo dõi chức năng thận.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do tác dụng ức chế miễn dịch của ciclosporin.
- *Xử lý*: Khoảng thời gian cần tôn trọng giữa hai thuốc là từ 3 tháng đến 1 năm, tuỳ thuộc vào cường độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; dactinomycin; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; mercaptopurin; methotrexat; procarbazin; thiotepa

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất ức chế miễn dịch. Do sự ức chế miễn dịch này quá mạnh, có thể xuất hiện u lympho giả.
- *Xử lý:* Phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch này phải được suy xét và phải cân nhắc giữa nguy cơ/ lợi ích, tuỳ theo mục tiêu điều trị. Phối hợp chỉ được thực hiện ở cơ sở chuyên khoa với sự theo dõi người bệnh thật chặt chẽ.

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Giảm hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh do kích thích dị hoá bởi enzym.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, theo dõi kỹ hàm lượng của ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều lúc đầu và lúc ngừng điều trị bằng thuốc kia. Lưu ý là ciclosporin có những biến động lớn về nồng độ trong máu giữa các cá thể người bệnh và do đó phải theo dõi đều đặn.

Các steroid đồng hoá, alkyl hoá ở C 17-21

- *Phân tích*: Tăng hàm lượng ciclosporin trong huyết tương, do tăng hấp thu hoặc ức chế chuyển hoá ở gan.
- *Xử lý:* Tính đến những biến động về nồng độ ciclosporin trong máu khá quan trọng giữa các cá nhân, thời gian đầu nên giảm liều xuống một nửa và điều chỉnh đều đặn liều ciclosporin lúc bắt đầu, lúc đang và sau khi ngừng điều trị thuốc tăng đồng hoá. Theo dõi đều đặn người bệnh.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Giảm hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh do kích thích dị hoá bởi enzym.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi kỹ hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều lúc đầu và lúc ngừng điều trị bằng carbamazepin. Lưu ý là ciclosporin có những biến động lớn về nồng độ trong máu giữa các cá thể người bệnh, do đó phải theo dõi đều đặn.

Corticosteroid

- *Phân tích*: Mặc dầu phối hợp này có lợi về mặt điều trị đối với ghép cơ quan, nhưng độc tính có thể tăng. Cơ chế: do có sự giảm thoái biến ở gan của thuốc này hoặc thuốc kia hoặc của cả hai.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều của thuốc này hoặc thuốc kia hoặc của cả hai cho phù hợp nếu có dấu hiệu độc tính hoặc thải ghép xảy ra.

Danazol

- *Phân tích*: Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, kèm nguy cơ xuất hiện tác dụng độc với thận, khi phối hợp với danazol. Sự tăng nồng độ trong huyết thanh này thể hiện sau nhiều ngày điều trị. Cơ chế: do có sự ức chế chuyển hoá của ciclosporin.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh trong khi điều trị và khi ngừng điều trị với danazol.

Diltiazem

- *Phân tích:* Tăng hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh và tăng độc tính. Cơ chế do có sự ức chế chuyển hoá của ciclosporin ở gan.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi kỹ hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều lúc đầu và khi kết thúc điều trị bằng diltiazem, hoặc verapamil. Lưu ý là ciclosporin có những biến động lớn về nồng độ trong máu giữa các cá thể người bệnh, do đó phải theo dõi đều đặn.

Griseofulvin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh dẫn đến giảm tác dụng dược lý. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi kỹ hàm lượng ciclosporin và điều chỉnh liều lúc đầu và lúc chấm dứt điều trị với griseofulvin. Lưu ý là hàm lượng ciclosporin trong máu chịu nhiều biến động mạnh giữa các cá thể và phải theo dõi đều đặn.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ có thể sử dụng ở cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ hiệp đồng các tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý*: Điều trị bằng interleukin chỉ có thể làm tại cơ sở chuyên khoa, có tính đến tầm quan trọng của chỉ định. Từ đó, các tương tác phải được cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn được một trong hai thuốc, theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Macrolid

- *Phân tích*: Tăng nồng độ trong máu của ciclosporin và tăng nguy cơ độc tính (thận và thần kinh). Cơ chế do ức chế chuyển hoá của ciclosporin ở gan. Tương tác được mô tả với erythromycin, troleandomycin và clarithromycin.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp với erythromycin, troleandomycin; cần theo dõi tương tác với các macrolid khác. Theo dõi hàm lượng ciclosporin và creatinin trong huyết thanh và quan sát độc tính. Điều chỉnh liều của ciclosporin nếu cần thiết.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, do valproat ức chế một nhóm cytochrom P_{450}.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi kỹ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều lúc đầu và lúc cuối điều trị bằng natri valproat. Lưu ý là ciclosporin máu biến động nhiều giữa các cá thể bệnh nhân và phải theo dõi đều đặn.

Octreotid

- *Phân tích*: Nguy cơ tụt nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, dẫn đến đáp ứng ức chế miễn dịch không thoả đáng và nguy cơ thất bại điều trị. Cơ chế không chắc chắn, có thể là sandostatin làm giảm hấp thu ciclosporin ở ruột.
- *Xử lý:* Phối hợp này có nhiều tư liệu thông báo. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi chặt chẽ ciclosporin máu và điều chỉnh liều khi bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị bằng octreotid.

Phenytoin

- *Phân tích:* Nồng độ ciclosporin trong huyết thanh bị giảm do phenytoin, dẫn đến giảm tác dụng ức chế miễn dịch của ciclosporin và người bệnh dễ thải bỏ mảnh ghép. Điều này xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị phenytoin và giảm nhẹ trong vòng 1 tuần sau khi ngừng phenytoin. Cơ chế: Có thể có sự giảm hấp thu hoặc tăng chuyển hoá của ciclosporin.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ nồng độ ciclosporin trong khi dùng cùng với phenytoin, điều chỉnh liều của ciclosporin để duy trì nồng độ trong phạm vi điều trị.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Có thể tăng nồng độ ciclosporin trong máu, do giảm đào thải ở gan, và tăng cả creatinin máu và transaminase.
- *Xử lý:* Lưu ý những nguy cơ này và tiến hành định lượng ciclosporin đều đặn, đặc biệt ở phụ nữ dùng thuốc uống ngừa thai. Việc kê đơn ciclosporin do các nhà chuyên khoa thực hiện. Có những biến động mạnh giữa các cá thể người bệnh. Nên chú ý đến mọi biến động về ciclosporin máu.

Rifabutin

- *Phân tích*: Tác dụng ức chế miễn dịch của ciclosporin có thể giảm. Điều này xảy ra sớm sau khi bắt đầu điều trị rifabutin khoảng 2 ngày và có thể tồn tại 1-3 tuần sau khi ngừng thuốc này. Cơ chế: Chuyển hoá của ciclosporin tăng rõ rệt do cảm ứng enzym ở gan bởi rifabutin. Sinh khả dụng của ciclosporin giảm do cảm ứng các enzym cytochrom P_{450} ở ruột.
- *Xử lý:* Có thể cần phải tăng liều của ciclosporin trong thời gian điều trị cùng với rifabutin. Phải theo dõi thường xuyên nồng độ của ciclosporin và creatinin trong huyết thanh trong thời gian điều trị rifabutin và sau khi ngừng thuốc này. Nếu có thể, tránh phối hợp này.

Rifampicin

- *Phân tích:* Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh do kích thích dị hoá bởi enzym (rifampicin gây cảm ứng enzym). Các nồng độ ciclosporin có thể giảm một nửa, thậm chí còn một phần ba.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi kỹ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều lúc đầu và lúc cuối điều trị bằng rifampicin. Lưu ý là ciclosporin máu biến động nhiều giữa các cá thể người bệnh và phải theo dõi đều đặn.

Synergistin

- *Phân tích*: Tương tác được mô tả với pristinamycin. Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, có lẽ do ức chế dị hoá ciclosporin ở gan.
- *Xử lý*: Theo dõi chức năng thận qua độ thanh lọc creatinin. Điều chỉnh liều trong và sau khi ngừng điều trị cùng với pristinamycin.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin

- *Phân tích*: Cimetidin là chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}), chịu trách nhiệm về các biến đổi sinh học của một số thuốc. Ngoài ra thuốc làm giảm dòng máu qua gan. Do đó, hàm lượng trong huyết tương của một số thuốc tăng (nguy cơ quá liều), nhưng khi ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Có sự tăng hàm lượng ciclosporin trong máu do ức chế enzym.
- *Xử lý*: Ciclosporin có phạm vi điều trị hẹp, sự ức chế biến đổi sinh học của nó dẫn đến nguy cơ quá liều. Nếu cần, tăng cường theo dõi hàm lượng ciclosporin trong huyết tương, nếu xuất hiện các dấu hiệu quá liều, hoặc thay đổi thuốc chống loét. Ciclosporin được dùng tại cơ sở chuyên khoa bởi các thầy thuốc có kinh nghiệm về thuốc ức chế miễn dịch, liều lượng thường được điều chỉnh qua việc theo dõi hàm lượng ciclosporin trong huyết tương và các thông số cho biết tình trạng các chức năng gan và thận.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Tăng hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh có thể quan trọng và rõ rệt, nhất là với ketoconazol (tăng từ 5 đến 10 lần). Cơ chế do ức chế chuyển hoá của ciclosporin ở gan và ruột.
- *Xử lý*: Phối hợp này cần tránh, kể cả thực hiện ở cơ sở chuyên khoa; nếu không, phải giảm liều xuống rất nhiều để tránh độc tính nghiêm trọng. Với itraconazol và fluconazol, có những biến đổi không hằng định nhưng quan trọng. Cần nhớ rằng có một phác đồ chính xác về tương tác giữa ketoconazol và ciclosporin, bằng cách giảm hơn 70% liều của ciclosporin (giữa 68% và 89%) để giảm những chi phí do ciclosporin. Tuy vậy phải theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu thường xuyên và đều đặn hơn.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Độc tính với thận của cả hai thuốc có thể tăng. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Cần thường xuyên theo dõi chức năng thận.

Thuốc đối quang có iod

- *Phân tích*: Tăng creatinin niệu. Hiệp đồng tác dụng độc với thận.
- *Xử lý*: Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin) trước và sau xét nghiệm X quang. Những người bệnh dùng ciclosporin phần lớn là những người ghép thận. Nên tránh phối hợp các thuốc độc với thận. Yêu cầu người bệnh thông báo cho cán bộ X quang là đang điều trị ciclosporin.

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích*: Đã ghi nhận có sự tăng creatinin máu mà không có biến đổi về ciclosporin máu.
- *Xử lý:* Theo dõi creatinin máu và chức năng thận khi cần phải phối hợp thuốc.

Thuốc lợi tiểu thải kali; furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng creatinin máu, nhất là với các thuốc lợi tiểu thiazid. Tương tác này cần được nghiên cứu thêm. Các công bố còn hiếm.
- *Xử lý*: Theo dõi chức năng thận khi phối hợp các thuốc này. Nếu thấy có bất thường nào, trao đổi các nhận xét với Trung tâm cảnh giác thuốc, vì tương tác này cần được xác nhận.

Thuốc ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Hàm lượng trong huyết tương và tác dụng có hại của các chất ức chế HMG – CoA reductase tăng. Tăng nguy cơ tiêu cơ vân và suy thận. Những nguy cơ này phụ thuộc liều. Cơ chế: do giảm chuyển hoá thuốc hạ cholesterol máu ở gan.

- *Xử lý*: Nếu không tránh được phối hợp này, nên xem xét giảm liều của thuốc hạ cholesterol máu. Yêu cầu người bệnh thông báo ngay cho bác sĩ điều trị khi xuất hiện đau cơ hoặc yếu cơ.

Verapamil

- *Phân tích*: Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và tăng độc tính. Cơ chế do ức chế chuyển hoá của ciclosporin bởi enzym microsom ở gan và ở thành ruột.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi kỹ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều lúc đầu và lúc cuối điều trị bằng verapamil. Lưu ý là ciclosporin máu biến động nhiều giữa các cá thể và phải theo dõi đều đặn.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý:* Những phối hợp này hay gặp, nhất là ở bệnh viện. Mặc dầu cách dùng liều duy nhất trong ngày hạn chế được độc tính với thính giác và thận, nhưng khi cần phối hợp, nên điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Theo dõi đặc biệt người bệnh cao tuổi.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Tăng độc tính của ciclosporin đối với thận. Tương tác xảy ra trong vài ngày sau khi dùng thêm amphotericin B cùng với ciclosporin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp hai thuốc này, cần thường xuyên xác định creatinin huyết thanh. Người bệnh nào phát triển suy thận, phải tạm thời giảm liều của ciclosporin hoặc thay thế bằng một thuốc ức chế miễn dịch khác.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch. Do sự ức chế miễn dịch này quá mức, có thể thấy phát triển u lympho giả.
- *Xử lý:* Sự phối hợp hai chất ức chế miễn dịch này phải được suy tính và tương quan nguy cơ/ lợi ích phải được cân nhắc tuỳ thec mục tiêu điều trị. Chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa với sự theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Tăng nồng độ ciclosporin máu và tăng nguy cơ độc tính. Cơ chế do có thể giảm chuyển hoá của ciclosporin.

- *Xử lý*: Nếu có thể, nên tránh phối hợp này. Nếu dùng cùng với nhau, cần theo dõi nồng độ ciclosporin và các chức năng thận và gan. Điều chỉnh liều của ciclosporin.

Immunoglobulin chống lympho bào

- *Phân tích:* Phối hợp hai chất ức chế miễn dịch có thể dẫn đến phát triển u lympho giả. Với liều cao, nguy cơ độc với thận.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ, có tính đến tình trạng sinh bệnh lý của người bệnh.

Trimethoprim

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận, đặc biệt khi trimethoprim được phối hợp với các sulfamid. Giảm hàm lượng ciclosporin đã xảy ra khi phối hợp sulfamid-trimethoprim tiêm tĩnh mạch và ciclosporin. Cơ chế chưa sáng tỏ.
- *Xử lý:* Theo dõi cả chức năng thận và ciclosporin máu, tuỳ theo đường dùng trimethoprim, có cân nhắc hay không các nguy cơ. Điều chỉnh liều và, nếu có thể, xem lại chiến lược điều trị. Nhắc người bệnh tuân thủ các lần làm các xét nghiệm đã kê.

CIMETIDIN

Thuốc kháng histamin chẹn các thụ thể H_2 chống loét dạ dày tá tràng. Cần ghi chú ranitidin và thuốc tương tự được xếp vào một họ riêng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CIMETIDIN viên nén 200 mg; 300 mg; 400 mg; 800 mg; ống tiêm 300 mg/2mL

- Brumetidin viên nén 400mg
- Cimet 200 viên nén bao 200mg
- Defense F.C viên nén 400 mg
- Himetin viên nén 300 mg
- Histodil viên nén 200 mg
- Histodil ống tiêm 200 mg/2 mL
- Suwelin ống tiêm 300 mg/ 2mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Cimetidin qua được sữa mẹ và gây tăng tiết sữa.
- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng, khi chưa có dữ liệu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em**: Sử dụng cimetidin chưa đủ lâu để rút được kinh nghiệm ở trẻ em. Nếu nhất thiết phải dùng thuốc, liều phải từ 20 đến 40 mg/kg/ngày chia nhiều lần.
- **Suy gan**: Tăng tạm thời aminotransferase (transaminase) đã được mô tả.
- **Suy thận:** Điều chỉnh liều, vì cimetidin được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không thay đổi.
- **Người cao tuổi**: Nguy cơ lú lẫn hoặc rối loạn nhịp tim (nhịp xoang chậm) cao hơn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Pentagastrin

- *Phân tích*: Khả năng đối kháng giữa các tác dụng dược lý của pentagastrin và của thuốc kháng H_2.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống pentagastrin cách thuốc kháng H_2 24 giờ.

Phenytoin

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng (nguy cơ quá liều), nhưng cũng do ức chế một số biến đổi sinh học, nên cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Có thể cimetidin ức chế chuyển hoá phenytoin ở gan, do đó có nguy cơ quá liều.
- *Xử lý:* Phenytoin có phạm vi điều trị hẹp, chuyển hoá bị ức chế dẫn đến nguy cơ quá liều. Tăng cường giám sát nồng độ phenytoin trong huyết tương khi điều trị thất bại hoặc thay thuốc chống loét dạ dày khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amiodaron

- *Phân tích:* Cimetidin ức chế chuyển hoá của amiodaron làm tăng nồng độ huyết thanh của amiodaron và của cả chất chuyển hoá còn hoạt tính. Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý:* Cần giám sát nồng độ huyết thanh của amiodaron mỗi khi bắt đầu điều trị cimetidin, và phải dự kiến có thể tăng nồng độ huyết thanh amiodaron để điều chỉnh liều.

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu

lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, nên cimetidin chẹn các cơ chế khử độc, ức chế chuyển hoá các benzodiazepin, từ đó tăng các tác dụng dược lý. Điều này không được mô tả với các benzodiazepin liên kết với acid glucuronic như lorazepam, oxazepam, temazepam.

- *Xử lý:* Với một số benzodiazepin như diazepam, alprazolam, dikali clorazepat, flurazepam, nitrazepam, triazolam hoặc clordiazepoxyd, đã thấy nguy cơ tăng buồn ngủ. Thay đổi thuốc chống loét dạ dày, hoặc điều chỉnh liều các benzodiazepin lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị. Báo cho người bệnh về những nguy cơ buồn ngủ có thể có, khuyên người bệnh đặc biệt cảnh giác khi lái xe hoặc vận hành máy.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, nên cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Có thể cimetidin ức chế chuyển hoá ở gan của carbamazepin, vì vậy dẫn tới nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Carbamazepin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp, khi chuyển hoá của carbamazepin bị ức chế sẽ dẫn đến nguy cơ quá liều. Nếu cần , tăng cường giám sát nồng độ carbamazepin trong huyết tương khi dấu hiệu quá liều xuất hiện, hoặc thay thuốc chống loét dạ dày. Dấu hiệu lâm sàng quá liều carbamazepin (xuất hiện 1 đến 3 giờ sau khi dùng thuốc) là triệu chứng thần kinh cơ, rối loạn tim mạch, co giật (nhất là trẻ em nhỏ tuổi), kích động, giật cơ, run, mất điều hoà, chóng mặt, giãn đồng tử, rung giật nhãn cầu, biểu hiện tâm thần vận động, tăng rồi giảm phản xạ gân xương.

Cafein

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương, trong đó có cafein tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc.
- *Xử lý*: Ở những người dùng thuốc kháng H_2 kiểu cimetidin và uống cafein (cà phê, nước giải khát có ga chứa cafein, chè...), những tác dụng kiểu kích thích, dễ bị kích động, thậm chí mất ngủ đã được mô tả. Thông báo cho người bệnh biết các tác dụng này, và nếu cần, khuyên người bệnh giảm uống nước giải khát có chứa cafein, nếu những tác dụng này biểu hiện.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu

lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, nên cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Tăng nồng độ ciclosporin trong máu do ức chế enzym.

- *Xử lý*: Ciclosporin có phạm vi điều trị hẹp. Do ức chế chuyển hoá ciclosporin sẽ dẫn đến nguy cơ quá liều. Nếu cần, tăng cường giám sát nồng độ ciclosporin trong huyết tương khi dấu hiệu quá liều xuất hiện, hoặc thay thuốc chống loét dạ dày. Vì ciclosporin được thầy thuốc chuyên khoa chỉ định, nên thông thường liều được điều chỉnh tuỳ thuộc nồng độ ciclosporin trong huyết tương và dựa theo chức năng gan và thận.

Clomethiazol (chlormethiazol)

- *Phân tích:* Cimetidin làm tăng tác dụng an thần gây ngủ của clomethiazol. Cơ chế: Cimetidin ức chế enzym cytochrom P_{450} tại gan liên quan đến chuyển hoá clomethiazol, làm giảm lưu lượng máu qua gan; cả hai cơ chế đều làm giảm tốc độ đào thải clomethiazol ra khỏi cơ thể.
- *Xử lý*: Giảm liều clomethiazol vào khoảng một nửa hoặc thay cimetidin bằng ranitidin.

Cloramphenicol (tiêm tĩnh mạch)

- *Phân tích*: Gây thiếu máu giảm sản nặng ở người đang dùng cimetidin, mà lại được tiêm tĩnh mạch cloramphenicol. Cơ chế: Tác dụng hiệp đồng ức chế tủy xương của hai thuốc.
- *Xử lý*: Phải thận trọng khi phối hợp.

Cloroquin

- *Phân tích:* Cimetidin ức chế chuyển hoá cloroquin ở gan, do đó làm giảm chuyển hoá và đào thải của cloroquin ra khỏi cơ thể.
- *Xử lý*: Cần theo dõi lâm sàng để phát hiện sớm bất cứ dấu hiệu nhiễm độc nào của cloroquin trong khi phối hợp.

Dobutamin

- *Phân tích:* Tăng huyết áp mạnh khi truyền tĩnh mạch dobutamin cho người đang dùng cimetidin (trong giai đoạn tiền mê). Cơ chế: Cimetidin có thể đã ức chế chuyển hoá và độ thanh lọc của dobutamin ở gan, do đó làm tăng tác dụng.
- *Xử lý*: Tuy mới có một trường hợp xảy ra, nhưng cũng cần thận trọng giảm liều đầu tiên dobutamin ở người bệnh đang điều trị cimetidin.

Erythromycin

- *Phân tích*: Cimetidin có thể làm tăng gần gấp đôi nồng độ huyết thanh của erythromycin, nên có thể gây độc (điếc có hồi phục). Cơ chế: Cimetidin làm

chậm chuyển hoá và đào thải erythromycin, nên làm tăng nồng độ huyết thanh do ức chế oxy hoá N – khử methyl. Điếc là một tai biến của erythromycin với nồng độ cao.

- *Xử lý*: Tuy mới có một trường hợp được báo cáo, vẫn cần thận trọng theo dõi lâm sàng khi phối hợp. Nhà sản xuất cho biết mất thính giác có hồi phục có thể xảy ra khi dùng erythromycin đơn độc với liều cao hơn 4g/ngày.

Fluouracil

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của fluouracil tăng khoảng 75% khi phối hợp với cimetidin trong 1 tháng. Cơ chế chưa rõ, có thể khi phối hợp hai thuốc chuyển hoá của fluouracil bị giảm do cimetidin là một chất ức chế enzym và làm giảm lưu lượng máu qua gan.
- *Xử lý*: Phải hết sức thận trọng khi phối hợp vì nguy cơ quá liều fluouracil. Có thể cần phải giảm liều fluouracil.

Kháng histamin H_2

Terfenadin phối hợp cimetidin: Có thể gây loạn nhịp xoắn đỉnh.

Cetirizin hoặc hydroxyzin phối hợp cimetidin: Không có tương tác xấu.

- *Phân tích*: Cimetidin ức chế cytochrom P_{450} ở gan, nên có thể ức chế chuyển hoá của nhiều thuốc, làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh và đôi khi gây độc do quá liều.
- *Xử lý*: Không có lý do chính đáng để tránh phối hợp cetirizin hoặc hydroxyzin với cimetidin. Chỉ mới có một thông báo về độc tính quá liều của terfenadin và cimetidin nên chưa đủ chứng cứ để cấm phối hợp.

Lidocain hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy các nồng độ lidocain trong huyết tương tăng (nguy cơ quá liều), gây độc thần kinh và tim.
- *Xử lý:* Lidocain có phạm vi điều trị hẹp; chuyển hoá bị ức chế dẫn đến nguy cơ quá liều. Tăng cường giám sát các nồng độ lidocain trong huyết tương khi dấu hiệu quá liều xuất hiện, hoặc thay đổi thuốc chống loét dạ dày. Tuy lidocain được chỉ định trong dự phòng và điều trị các rối loạn nhịp tim do tăng kích thích tâm thất, hoặc trong gây tê, thuốc được dành riêng để dùng tại bệnh viện. Như vậy có thể theo dõi chặt chẽ nồng độ lidocain trong máu với bất kỳ chỉ định nào. Dấu hiệu quá liều lidocain là vật vã, hoang tưởng, hội chứng lú lẫn, thậm chí cơn co giật, hôn mê, truỵ tim mạch.

Mebendazol

- *Phân tích*: Tăng nồng độ huyết thanh của mebendazol, nên tăng tác dụng. Cơ chế: Cimetidin ức chế enzym cytochrom P_{450} tại gan, nên làm chậm chuyển hoá mebendazol.

- *Xử lý*: Tương tác có ích về điều trị, nhưng phải cảnh giác đối với bất cứ biểu hiện nào của nhiễm độc do nồng độ cao của mebendazol trong máu (phản ứng dị ứng, giảm bạch cầu, rụng tóc, hói).

Methadon

- *Phân tích:* Tương tác kiểu dược động học do ức chế enzym. Có nguy cơ quá liều hoặc ức chế hô hấp. Tương tác này cần được khẳng định. Tương tác xảy ra nhanh và nặng.
- *Xử lý:* Tương tác đòi hỏi phải cảnh giác. Khó thở biểu hiện quá liều methadon: điều trị bằng naloxon, nếu cần (tại cơ sở chuyên khoa). Tương tác này cần được khẳng định: chú ý giám sát người bệnh.

Nitroimidazol

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Có thể cimetidin ức chế chuyển hoá nitroimidazol nên có nguy cơ quá liều.
- *Xử lý:* Tương tác này tuỳ thuộc dạng bào chế được sử dụng. Nếu phối hợp cimetidin, phải điều chỉnh liều metronidazol (và cũng có giá trị với các nitro-5 -imidazol khác), hoặc chọn một kháng H_2 khác ít ức chế enzym hơn.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, nên cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Có thể cimetidin ức chế chuyển hoá quinidin ở gan và các dẫn chất, nên có nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Quinidin có phạm vi điều trị hẹp; ức chế chuyển hoá dẫn đến nguy cơ quá liều. Hoặc thay đổi thuốc chống loét dạ dày, hoặc điều chỉnh liều quinidin lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng quinidin, tuỳ thuộc vào nồng độ quinidin trong máu và/hoặc sự xuất hiện các dấu hiệu quá liều nếu có. Liều quinidin được đề nghị giảm 25% liều (uống) và 35% (tiêm tĩnh mạch). Dấu hiệu lâm sàng quá liều quinidin là rối loạn tiêu hoá, thần kinh giác quan, vật vã, ngừng thở, hạ huyết áp.

Rượu

- *Phân tích:* Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, nên

cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Nguy cơ tăng nồng độ đỉnh của rượu trong huyết tương và dễ gây say rượu. Tương tác này còn tranh cãi.

- *Xử lý:* Nên thông báo tương tác này tới Trung tâm cảnh giác thuốc trong vùng.

Theophylin hoặc dẫn xuất

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc.
- *Xử lý*: Theophylin có phạm vi điều trị hẹp; chuyển hoá bị ức chế dẫn đến nguy cơ quá liều. Tăng cường giám sát nồng độ theophylin trong huyết tương khi có biểu hiện các dấu hiệu quá liều hoặc thay thuốc chống loét dạ dày. Dấu hiệu lâm sàng của quá liều theophylin ở người lớn là co giật, sốt cao, ngừng tim; ở trẻ em là vật vã, nói nhiều, lú lẫn, nôn liên tiếp, sốt cao, nhịp tim nhanh, rung thất, co giật, hạ huyết áp, rối loạn hô hấp, tăng thông khí phổi, rồi ức chế hô hấp.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chẹn beta chuyển hoá ở gan (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol) có thể gây tụt huyết áp và nhịp tim chậm.
- *Xử lý*: Với một số thuốc chẹn beta như acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol, một vài trường hợp nhịp tim chậm và hạ huyết áp đã được mô tả. Hoặc thay thuốc chống loét dạ dày, hoặc điều chỉnh liều thuốc chẹn beta lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc kháng H_2. Xử lý này cần được khẳng định thêm, vì tương tác này không có ý nghĩa nhiều về mặt lâm sàng.

Thuốc chẹn calci

- *Phân tích*: Cimetidin ức chế chuyển hoá của một số thuốc chẹn calci (ditiazem, nifedipin...) làm tăng nồng độ huyết thanh của các thuốc chẹn calci; cụ thể:
  + *Diltiazem, nifedipin*: Tăng nồng độ trong huyết thanh do cimetidin.
  + *Felodipin, lacidipin, nimodipin, nisoldipin hoặc nitrendipin*: Tăng nồng độ trong huyết thanh do cimetidin nhưng có vẻ không quan trọng về lâm sàng.

+ *Amlodipin:* Không tương tác với cimetidin.

+ *Diltiazem phối hợp cimetidin và nifedipin phối hợp cimetidin* tương tác đã được xác định.

+ *Felodipin, lacidipin...* cũng tăng nồng độ huyết thanh nhưng biến đổi huyết động không quan trọng.

- *Xử lý:* Khi phối hợp diltiazem-cimetidin hoặc nifedipin-cimetidin, cần phải chú ý đến tăng tác dụng của thuốc chẹn calci. Liều diltiazem được đề nghị giảm khoảng 30-50% và liều nifedipin khoảng 4%.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol, terbinafin

- *Phân tích*:

  + Hấp thu itraconazol và ketoconazol bị giảm. Cơ chế do cimetidin làm giảm dạ dày bài tiết, làm tăng pH dịch vị, nên làm itraconazol và ketoconazol kém hấp thu.

  + Tăng nồng độ huyết thanh của terbinafin. Cơ chế do cimetidin làm giảm chuyển hoá và đào thải terbinafin, nên làm tăng nồng độ của terbinafin trong huyết thanh.

- *Xử lý:*

  + Khuyên người bệnh uống thuốc chống nấm azol và cimetidin cách nhau ít nhất 2-3 giờ. Giám sát tác dụng của thuốc chống nấm.

  + Chỉ cần theo dõi kết quả lâm sàng của terbinafin, vì tăng nồng độ huyết thanh không đáng kể.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, nên cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Có thể cimetidin ức chế sự biến đổi sinh học ở gan của các thuốc chống trầm cảm ba vòng, do đó có nguy cơ quá liều.

- *Xử lý*: Dấu hiệu quá liều của một số thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin và nortriptylin đã được mô tả. Theo lý thuyết, những dấu hiệu như vậy có thể xảy ra với các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác. Tốt nhất là thay thuốc chống loét dạ dày, hoặc điều chỉnh liều thuốc chống trầm cảm (có thể giảm tới 33-50% liều) lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị thuốc kháng H_2. Các dấu hiệu quá liều của thuốc chống trầm cảm ba vòng gồm chóng mặt, vật vã, mất điều hoà, co giật, trạng thái sững sờ, hôn mê, giãn đồng tử, blốc tim, rối loạn tái cực, truỵ tim mạch, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, hạ huyết áp và ức chế hô hấp.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid gây giảm hấp thu cimetidin qua đường tiêu hoá, nên làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Nhất thiết phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất từ 1 đến 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được uống 1 giờ 30 sau bữa ăn, vì thức ăn làm tăng tiết acid dịch vị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, nên cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Nguy cơ hạ thrombin huyết được mô tả với acenocoumarol do ức chế dị hoá thuốc đó ở gan.
- *Xử lý*: Với một số kháng vitamin K như acenocoumarol, phenindion và warfarin, nguy cơ giảm thrombin huyết đã được mô tả. Hoặc thay đổi thuốc chống loét dạ dày, hoặc điều chỉnh liều lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc kháng H_2 tuỳ theo các kết quả về tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) hoặc tỷ lệ prothrombin (một liệu trình bằng kháng H_2 kéo dài 4 đến 6 tuần).

Thuốc uống chống tiểu đường

Metformin: Cimetidin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của metformin.

Sulfonylurea: Cimetidin làm tăng tác dụng hạ glucose máu của sulfonylurea.

- *Phân tích*: Cimetidin ức chế chuyển hoá sulfonylurea ở gan, do đó làm tăng tác dụng. Cimetidin ức chế bài tiết metformin qua thận.
- *Xử lý*: Cần cảnh báo cho người bệnh biết về sự tăng tác dụng hạ glucose máu của sulfonylurea, khi cimetidin được bắt đầu dùng (hiếm và không tiên đoán được). Liều lượng của metformin có thể phải giảm khi dùng cimetidin và phải luôn nhớ đến khả năng nhiễm acid lactic nếu nồng độ metformin quá cao.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Giảm độ thanh lọc qua thận của zalcitabin và tăng độc tính của thuốc này (bệnh ở hệ thần kinh, viêm tuỵ, nhiễm acid lactic, gan to...)
- *Xử lý*: Hoặc thay cimetidin bằng sucralfat hoặc uống hai thuốc cách nhau 2 giờ.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Carmustin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa, cimetidin làm giảm lưu

lượng máu ở gan. Như vậy nồng độ của một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng vì ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Phối hợp cimetidin với carmustin làm tăng tác dụng ức chế tuỷ xương.

- *Xử lý:* Khi phối hợp cimetidin với carmustin, thì sự tăng tác dụng ức chế tuỷ xương, với giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu đã được mô tả. Có thể thay thuốc chống loét dạ dày, hoặc điều chỉnh liều của carmustin lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng kháng H_2. Carmustin chỉ dùng ở bệnh viện, nên bao giờ cũng phải theo dõi huyết đồ bất kể có phối hợp hay không.

Hormon giáp

- *Phân tích:* Giảm hấp thu levothyroxin (khi uống). Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Hậu quả của tương tác này không lớn, tuy vậy vẫn cần thận trọng theo dõi kết quả điều trị khi phối hợp hai thuốc, nếu cần phải tăng liều levothyroxin.

Mefloquin

- *Phân tích*: Giảm đào thải mefloquin do cimetidin. Cơ chế do cimetidin làm giảm chuyển hoá mefloquin ở gan, nên làm chậm đào thải mefloquin.
- *Xử lý*: Tính chất quan trọng về lâm sàng chưa chắc chắn. Cần cảnh giác với bất cứ biểu hiện nào của tăng tác dụng không mong muốn của mefloquin (chóng mặt, buồn nôn, nôn, đau buốt) và nhiễm độc. Cần báo cáo ngay cho thầy thuốc trước khi dùng liều tiếp tục.

Metronidazol

- *Phân tích*: Tăng nồng độ trong huyết thanh của metronidazol. Cơ chế do cimetidin làm giảm chuyển hoá của metronidazol.
- *Xử lý:* Tác dụng của tương tác này yếu. Chưa có báo cáo nào về nhiễm độc metronidazol khi phối hợp với cimetidin.

Praziquantel

- *Phân tích*: Tăng nồng độ huyết thanh của praziquantel. Cơ chế do cimetidin ức chế chuyển hoá praziquantel ở gan.
- *Xử lý:* Đã có báo cáo phối hợp hai thuốc đã rút ngắn được thời gian điều trị bệnh ấu trùng sán lợn thần kinh.

Quinin

- *Phân tích:* Cimetidin làm giảm đào thải quinin ra khỏi cơ thể. Nửa đời tăng, nhưng nồng độ đỉnh huyết thanh không thay đổi. Cơ chế do cimetidin ức chế chuyển hoá quinin ở gan, nên làm chậm đào thải.

- *Xử lý*: Tác dụng lâm sàng chưa rõ, nhưng cần phải cảnh giác với bất cứ biểu hiện nào về nhiễm độc quinin trong khi phối hợp.

Setralin

- *Phân tích*: Tăng vừa phải nồng độ trong huyết thanh của sertralin. Cơ chế cimetidin ức chế chuyển hoá sertralin, làm chậm đào thải, gây tích luỹ.
- *Xử lý*: Nên thận trọng giám sát các tác dụng có hại có thể tăng lên (khô miệng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu, run, chậm xuất tinh, vã mồ hôi) khi phối hợp hai thuốc. Nếu cần, giảm liều sertralin, hoặc thay cimetidin bằng một thuốc chẹn H_2 khác không có tính chất ức chế enzym như ranitidin, famotidin.

Tacrin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrin trong huyết tương, có lẽ do ức chế chuyển hoá.
- *Xử lý*: Nên chọn một kháng H_2 khác.

CISAPRID

Benzamid làm thay đổi chuyển động ruột, do tác dụng giống cholin gián tiếp, mà về mặt dược lý và hoá học gần với metoclopramid. Sử dụng trong chứng trào ngược dạ dày - thực quản

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CISAPRID viên nén 5 mg; 10 mg

- Peristil viên nén 10 mg
- Prepulsid viên nén 5 mg
- Pryde viên nén 10 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ ít.
- **Thời kỳ mang thai:** Thiếu dữ liệu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trường hợp khác**: Tắc ruột: do tác dụng dược lý (kích thích chuyển động tiêu hoá).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Indinavir hoặc các chất ức chế protease

- *Phân tích*: Tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương kèm theo tăng độc tính trên tim, như kéo dài khoảng QT và có thể xuất hiện xoắn đỉnh. Cơ chế do Indinavir và các chất ức chế protease khác như ritonavir, amprenavir, saquinavir, nelfinavir có thể ức chế chuyển hoá của cisaprid ở gan (CYP_3A_4).
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng các chất ức chế protease cho người bệnh đang dùng cisaprid.

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương và có thể tăng độc tính trên tim như loạn nhịp đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh thất, rung thất. Cơ chế: Một số macrolid có thể ức chế chuyển hoá của cisaprid ở gan (CYP_3A_4).
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng clarithromycin, erythromycin, troleandomycin cho người bệnh đang dùng cisaprid. Azithromycin và spiramycin có thể là thuốc thay thế an toàn hơn.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương và tăng độc tính trên tim có thể xảy ra (loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh thất, rung thất). Cơ chế: Các thuốc chống nấm azol có thể ức chế chuyển hoá của cisaprid ở gan (CYP_3A_4).
- *Xử lý*: Chống chỉ định dùng các thuốc chống nấm azol (ketoconazol, miconazol, itraconazol hoặc fluconazol) ở người bệnh đang dùng cisaprid. Phải thận trọng trước khi dùng cisaprid ở những người bệnh có rối loạn điện giải không được hiệu chỉnh (giảm kali máu, giảm magnesi máu), khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc đang dùng những thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Các kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá, do đó làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Cần một khoảng cách ít nhất là 1 - 2 giờ giữa khi dùng kháng acid và thuốc. Cần nhớ rằng các kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, do ăn uống làm tăng tiết dịch vị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Do liên kết mạnh với protein huyết tương, thuốc phối hợp có thể đẩy các kháng vitamin K, đặc biệt là acenocoumarol ra khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương. Nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Theo dõi thời gian prothrombin và tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) và điều chỉnh liều lúc bắt đầu, khi đang điều trị và trong 8 ngày sau khi ngừng thuốc.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tốc độ hấp thu rượu, từ đó nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương (an thần).
- *Xử lý:* Khuyên không uống rượu trong thời gian điều trị với cisaprid, nhất là với những người sử dụng máy và người lái xe, do giảm tỉnh táo. Chú ý đến những biệt dược không phải đơn hoặc tự dùng có thể chứa rượu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng tốc độ hấp thu, chỉ được mô tả với riêng diazepam, từ đó, nguy cơ tăng tác dụng an thần.
- *Xử lý*: Tránh dùng diazepam trong thời gian điều trị với cisaprid, nhất là ở người sử dụng máy móc và người lái xe, do giảm tỉnh táo. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

CISPLATIN HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc chống ung thư, kìm tế bào

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CARBOPLATIN dung dịch tiêm 10mg/mL

- Carboplatin dung dịch tiêm 450mg/45mL
- Carboplatin " EBEWE" dung dịch tiêm 50mg/5mL
- Paraplatin dung dịch tiêm 10mg/mL

CISPLATIN dung dịch tiêm 25mg/50mL; 50 mg/50 mL

- Cisplatin dung dịch tiêm 50mg/50mL
- Platinex dung dịch tiêm 25mg/50mL

OXALIPLATIN lọ 50 mg; 100 mg

- Eloxatin lọ 50 mg; 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Những thuốc này phải do thầy thuốc chuyên khoa kê đơn. Các chống chỉ định phải được cân nhắc tuỳ theo tình trạng người bệnh và phải được thầy thuốc chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin hoặc thuốc tương tự; foscarnet

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc độc với thận.
- *Xử lý*: Cisplatin đặc biệt độc với thận. Theo dõi cẩn thận chức năng thận, nếu cần phối hợp, nhất là ở người suy thận và người bệnh cao tuổi. Điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin.

Thuốc ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý*: Tuy các trường hợp được thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, nguy cơ tiềm tàng có cả với simvastatin và pravastatin. Nên tránh phối hợp này.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do hoạt tính ức chế miễn dịch của cisplatin.
- *Xử lý*: Khoảng cách cần tôn trọng giữa hai thuốc là từ 3 tháng đến 1 năm và tuỳ thuộc vào cường độ của ức chế miễn dịch.

Zalcitabin

- *Phân tích:* Có thể xuất hiện bệnh dây thần kinh ngoại vi.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng qua sự xuất hiện dị cảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phải rất thận trọng khi phối hợp amphotericin B tiêm cùng các chất độc với tuỷ xương khác. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác. Ngoài ra, đó là sự phối hợp của hai sản phẩm độc với thận.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ, ion đồ và độ thanh lọc creatinin và tiến hành giảm liều, nếu cần thiết.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; penicilamin hoặc thuốc tương tự; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư các loại; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, nên tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp này liên quan đến các nhà chuyên khoa và các phác đồ điều trị thường đã được xác định rõ.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tính ức chế miễn dịch. Do sự ức chế miễn dịch này quá quan trọng, có thể thấy phát triển u lympho giả.
- *Xử lý:* Phối hợp hai chất ức chế miễn dịch phải được suy xét và phải cân nhắc tương quan nguy cơ / lợi ích, tuỳ theo mục tiêu điều trị. Phối hợp chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa, với sự theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống gút làm tăng nồng độ acid uric. Ngoài ra, tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng đồng thời hai thuốc, nếu không, điều trị chống gút sẽ thất bại. Nên dùng allopurinol (chất ức chế tổng hợp acid uric) hơn là các thuốc đào thải acid uric qua nước tiểu để tránh các bệnh thận.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp với các thuốc ức chế tuỷ xương phải được lưu ý.
- *Xử lý*: Đó là một điều trị khởi đầu ở bệnh viện. Theo dõi huyết đồ và chức năng tim.

Dactinomycin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, dùng liều thấp cho từng thuốc. Theo dõi cẩn thận huyết đồ.

Didanosin

- *Phân tích*: Viên nén didanosin chứa một kháng acid: nguy cơ giảm hấp thu cisplatin ở đường tiêu hoá tuỳ theo sự tăng pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Phối hợp với thuốc kìm tế bào dẫn đến kém hấp thu các thuốc digitalis khoảng 50%, do tổn hại niêm mạc ruột có hồi phục.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận hàm lượng digitalis trong huyết thanh trong suốt quá trình điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ có thể sử dụng ở cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ hiệp đồng các tác dụng độc với thận và ức chế tuỷ xương của hai thuốc.
- *Xử lý:* Điều trị bằng interleukin chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa, do mức quan trọng của chỉ định. Khi đó các tương tác phải được cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn một trong hai thuốc, cần theo dõi cẩn thận ion đồ, độ thanh lọc creatinin và huyết đồ.

Lozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với clozapin và hoặc với noramidopyrin, chỉ cần dùng đơn độc cũng đã có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không có gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường với một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là khi có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, phải ngừng điều trị.

Pentostatin

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến rối loạn huyết học nặng, tuỳ theo độ dài thời gian điều trị.
- *Xử lý:* Khi phối hợp thuốc, cần theo dõi về mặt huyết học, sau khi xem xét bối cảnh điều trị.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với các phenicol, chỉ dùng đơn độc, cũng có thể gây mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không có gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với các phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được thông báo là khi có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị với các phenicol.

Phenytoin

- *Phân tích*: Nồng độ phenytoin trong huyết thanh có thể giảm, dẫn đến mất tác dụng điều trị. Cơ chế do có sự giảm hấp thu hoặc tăng chuyển hoá của phenytoin.
- *Xử lý:* Theo dõi hàm lượng phenytoin huyết thanh và điều chỉnh liều của phenytoin cho phù hợp.

Thuốc lợi tiểu quai

- *Phân tích*: Hiệp đồng tác dụng độc với thính giác. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu có thể, nên tránh phối hợp này. Nếu cần phải dùng thuốc lợi tiểu quai (furosemid, acid ethacrynic, bumetanid) cho người bệnh đang điều trị cisplatin, cần thực hiện các thử nghiệm về thính lực để phát hiện mất thính lực sớm.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các chất độc với tuỷ cần phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ và thực hiện giảm liều, nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Tăng tác dụng độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý:* Những phối hợp này hay gặp, nhất là ở bệnh viện; mặc dầu cách dùng liều duy nhất mỗi ngày hạn chế được độc tính với thính giác và thận, khi cần phối hợp, nên điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Đặc biệt theo dõi ở người bệnh cao tuổi.

CITALOPRAM

Thuốc chống trầm cảm serotoninergic thuần tuý thuộc nhóm các chất ức chế tái nhập serotonin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CITALOPRAM viên nén 20 mg

- Seropram viên nén 20 mg
- Cipramid viên nén 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/ mang thai:** Còn thiếu tư liệu. Không nên dùng.
- **Trẻ em:** Thiếu nghiên cứu chuyên biệt.
- **Suy thận:** Vì thiếu dữ liệu, tránh sử dụng ở người bệnh có độ thanh lọc creatinin < 20 mL / phút. Có thể quá liều.
- **Trường hợp khác:** Trường hợp quá mẫn với chế phẩm.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống; rượu:** Do thận trọng.
- **Động kinh**: Nguy cơ xuất hiện cơn động kinh.
- **Suy gan:** Lưu ý đến dược động học của thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Sumatriptan

- *Phân tích*: Tương tác dược lý do hiệp đồng các tác dụng serotoninergic, có thể dẫn đến tăng huyết áp động mạch và co động mạch vành.
- Xử lý: Tránh phối hợp. Nếu xét cần phối hợp thuốc, phải tôn trọng thời hạn một tuần giữa khi ngừng thuốc chống trầm cảm và lúc bắt đầu dùng sumatriptan.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin kinh điển. Tập hợp các triệu chứng kiểu tâm thần (kích động, lú lẫn, thậm chí hôn mê...) vận động (giật rung cơ, run, tăng hoạt động...) thực vật (tăng hoặc giảm huyết áp, run rét, sốt cao, ra mồ hôi...) tiêu hoá (tiêu chảy...).
- *Xử lý*: Giữ khoảng cách hai tuần sau khi ngừng thuốc ức chế MAO mới bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm. Ngược lại, sau khi ngừng thuốc chống trầm cảm một tuần, rồi mới bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Hội chứng serotonin xảy ra khi phối hợp một hoạt chất serotoninergic với một thuốc ức chế MAO do sự phối hợp một thuốc chống trầm cảm serotoninergic thuần tuý với một thuốc ức chế MAO (kể cả thuốc ức chế MAO đặc hiệu) có nguy cơ lú lẫn, kích động, sốt cao, co giật, co mạch ngoại vi và tăng huyết áp nặng. Cơ chế: Có thể có sự tích tụ nhanh chóng và quá mức serotonin.

- *Xử lý:* Không nên dùng cùng, chờ hai tuần sau khi ngừng thuốc ức chế MAO typ B mới bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic và ít nhất một tuần sau khi ngừng thuốc chống trầm cảm mới bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cyproheptadin

- *Phân tích*: Giảm tác dụng dược lý của citalopram. Cơ chế: Citalopram có hoạt tính serotoninergic, còn cyproheptadin là chất đối kháng serotonin. Tương tác có thể xảy ra tại thụ thể.
- *Xử lý:* Nếu thấy giảm tác dụng chống trầm cảm, nên xem xét ngừng cyproheptadin.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng an thần của chất ức chế tái thu nhận serotonin.
- *Xử lý*: Chú ý xem có cùng uống rượu không, nhất là người lái xe và người sử dụng máy móc.

Thuốc ức chế MAO typ A

- *Phân tích*: Quá liều serotonin, do hiệp đồng các tác dụng dược lý của các thuốc. Có thể xuất hiện hội chứng serotonin, mức độ nặng nhẹ khác nhau, nhưng có thể dẫn đến tử vong.
- *Xử lý*: Hội chứng serotonin mang nhiều sắc thái, với các triệu chứng kiểu tâm thần (lú lẫn, kích động, thậm chí hôn mê...) vận động (giật rung cơ, run, tăng hoạt động, cứng đờ...) thực vật (hạ hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, run rét, ra mồ hôi...) tiêu hoá (tiêu chảy...). Phối hợp này cần tránh.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Methadon

- *Phân tích:* Tăng hàm lượng methadon trong huyết tương, kèm theo nguy cơ quá liều.
- *Xử lý:* Theo dõi hàm lượng trong huyết tương và sự xuất hiện các dấu hiệu quá liều (ngủ gà, lú lẫn,...). Giảm liều, nếu cần.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc, nếu có thể, hoãn một trong hai cách điều trị. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính

không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu kết hợp ban da, ngứa và hạch to hướng về bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả thử nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Babituric; benzodiazepin; chất chủ vận morphin; clonidin hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; kháng histamin kháng H_1, an thá; thuốc an thần kinh các loại; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại.

Phân tích: Tăng tác dụng an thần của chất ức chế tái thu nhập serotonin.

Xử lý: Chú ý xem có cùng uống rượu, nhất là ở người lái xe và sử dụng máy móc.

Carbamazepin

Phân tích: Tăng hàm lượng carbamazepin trong huyết tương, kèm theo nguy cơ quá liều.

Xử lý: Theo dõi hàm lượng trong huyết tương và sự xuất hiện các dấu hiệu quá liều (ngủ gà, lú lẫn...). Giảm liều, nếu cần.

Cimetidin

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh và tác dụng dược lý của citalopram và một số chất ức chế tái nhập serotonin khác có thể tăng. Cơ chế do cimetidin ức chế chuyển hoá của chúng.
- *Xử lý:* Nếu nghi có tương tác, có thể phải điều chỉnh liều của citalopram khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của cimetidin. Các chất đối kháng H_2 khác (thí dụ famotidin) có thể không có tương tác và có thể xem xét làm thuốc thay thế cimetidin.

Cimetidin; citalopram; macrolid; marcrolid; tramadol; trazodon

- *Phân tích*: Hội chứng serotonin bao gồm kích động, tăng trương lực cơ, run, giật rung cơ, lú lẫn có thể xảy ra. Cơ chế có thể có sự ức chế của chuyển hoá citalopram.
- *Xử lý:* Nếu không tránh được phối hợp này, cần phải điều chỉnh liều của citalopram khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của macrolid. Theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Lih

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện hội chứng tăng tiết serotonin kinh điển. Tập hợp các triệu chứng kiểu tâm thần (kích động, lú lẫn, thậm chí hôn mê...),

vận động (giật rung cơ, run, tăng hoạt động,...) thực vật (hạ hoặc tăng huyết áp, run rét, ra mồ hôi ...) tiêu hoá (tiêu chảy...).

- *Xử lý*: Bắt buộc phải theo dõi lâm sàng đều đặn, khi không tránh được phối hợp thuốc.

Tramadol

- *Phân tích*: Hội chứng serotonin (kích thích hệ thần kinh trung ương, tăng trương lực cơ, run, giật rung cơ, lú lẫn) có thể xảy ra. Cơ chế do tác dụng serotoninergic của hai thuốc có thể hiệp đồng.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về tác dụng có hại. Hội chứng serotonin cần được chú ý ngay, bao gồm ngừng thuốc tăng tiết serotonin và chăm sóc hỗ trợ. Dùng một thuốc kháng tiết serotonin (thí dụ cyproheptadin) có thể có ích.

Trazodon

- *Phân tích:* Nồng độ trazodon trong huyết tương có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý và tác dụng độc khi phối hợp với một số chất ức chế tái nhập serotonin (thí dụ citalopram). Hội chứng serotonin (kích thích, tăng trương lực cơ, run, giật rung cơ, lú lẫn) có thể xảy ra. Cơ chế do có thể có sự tích tụ nhanh và quá mức của serotonin trong hệ thần kinh trung ương. Một số chất ức chế tái nhập serotonin khác cũng ức chế chuyển hoá của trazodon (CYP_2D_6).
- *Xử lý:* Nếu không tránh được phối hợp này, thì bắt đầu với liều rất thấp của citalopram hoặc trazodon và theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Thuốc uống chống đông kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tương tác dược động học, tăng tác dụng chống đông và nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều lúc điều trị cùng với citalopram và khi ngừng điều trị. Kiểm tra đều đặn tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) và thời gian prothrombin.

CLONIDIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc chống tăng huyết áp tác dụng trung ương, có các tính chất alpha 2 adrenergic. Rilmenidin, là thuốc chống tăng huyết áp chọn lọc trên các thụ thể imidazolin; không có tác dụng an thần với liều thông thường.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CLONIDIN viên nén 0,15 mg

- Catapresan viên nén 0,15 mg

CUANFACIN viên nén 1 mg

- Estulic viên nén 1 mg

RILMENIDIN viên nén 1 mg

- Hyperium viên nén 1 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Cần theo dõi chặt chẽ trẻ trong thời kỳ bú sữa mẹ.
- **Trầm cảm:** Tăng các rối loạn trầm cảm đã có từ trước. Cần tránh khi trầm cảm nặng.
- **Thời kỳ mang thai:** Chưa gặp tác dụng có hại, tuy nhiên clonidin có đi qua được hàng rào nhau - thai.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận**: Vì 50% liều được bài xuất dưới dạng không đổi qua đường nước tiểu, nên có nguy cơ tích luỹ clonidin.
- **Người cao tuổi**: Trầm cảm đã được mô tả nhất là ở người bệnh cao tuổi. Điều chỉnh liều để tránh tụt huyết áp quá mạnh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Mất sự kiểm soát huyết áp và huyết áp có thể tăng cao đe doạ tính mạng. Cơ chế: Có thể có sự ức chế các thụ thể alpha 2 adrenergic trung ương bởi thuốc chống trầm cảm ba vòng, nhưng chưa xác định dứt khoát.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp clonidin với các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Nếu có thể, bằng cách dùng các thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc các thuốc chống trầm cảm không ba vòng.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Khả năng biến động huyết áp nhiều.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi huyết áp động mạch. Nhấn mạnh tuân thủ dùng thuốc và giờ giấc dùng thuốc đều đặn, khi thực hiện liệu pháp hai thuốc. Cần cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Mianserin

- *Phân tích*: Tương tác dược lý: Ngoài sự tăng tác dụng an thần, còn có đối kháng ở thụ thể adrenergic, do đó giảm tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Do có nguy cơ thất bại điều trị, nên thay đổi chiến lược điều trị.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể ghi nhận, với một vài sản phẩm, nhất là trong tuần đầu điều trị một số tác dụng tâm thần vận động. Tương tác dược lý. Cần lưu ý là rilmenidin, với liều thông thường, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý*: Tốt hơn là không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không có thể chế ngự được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần nguy hiểm nhất với người lái xe và sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc chẹn alpha

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý có thể biểu hiện bằng cách làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin (giống alpha) và tác dụng của các thuốc cường giao cảm alpha (phối hợp không hợp lý).
- *Xử lý:* Không nên phối hợp thuốc do đối kháng dược lý, có thể dẫn đến thất bại điều trị, nếu mục tiêu chính là điều trị tăng huyết áp.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích:* Chủ vận dược lý có thể thể hiện bằng tăng tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin (giống alpha) và của các thuốc cường giao cảm alpha.
- *Xử lý:* Mục tiêu điều trị chính phải là giảm huyết áp; cần tránh kê đơn phối hợp này vì tuỳ theo giờ giấc dùng thuốc có thể dẫn đến những biến động về huyết áp có hại cho người bệnh và cho việc tìm kiếm cân bằng huyết áp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn ban đầu, trong khi điều trị và sau khi ngừng điều trị phối hợp. Thận trọng với người bệnh cao tuổi.

Benzodiazepin; carbamazepin; paroxetin; primidon hoặc dẫn chất; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương. Chú ý đến người lái xe và người sử dụng máy móc ở ngoại trú. Chú ý là rilmenidin, ở

liều thường dùng, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.

- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Có hai nguy cơ: Tăng tác dụng hạ huyết áp, đó là một tác dụng không mong muốn của các butyrophenon; tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng an thần. Tương tác dược lý. Lưu ý là rilmenidin, ở liều thông thường, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý những nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không nên uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Carbamat hoặc thuốc tương tự; dantrolen; dextropropoxyphen; medifoxamin; phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý. Lưu ý là rilmenidin, ở liều thường dùng, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng giảm huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn ban đầu, trong khi điều trị và khi ngừng điều trị bằng clozapin. Thận trọng với người bệnh cao tuổi.

Diazoxid

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Diazoxid gây tăng glucose máu; nên cảnh giác khi phối hợp hai thuốc, tuỳ theo mục tiêu điều trị chính. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi đều đặn huyết áp động mạch.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; reserpin; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu hạ kali máu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp.

- *Xử lý*: Cần phải điều chỉnh liều lượng, xác định kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh với người bệnh về sự tuân thủ dùng thuốc. Lúc bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo (hoặc nhờ đo) đều đặn huyết áp động mạch cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Glucocorticoid; mineralocorticoid (corticoid-khoáng); tetracosactid

- *Phân tích*: Hiệu lực của thuốc chống tăng huyết áp bị giảm, có lẽ do tác dụng giữ natri của các steroid.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch, trong khi điều trị và khi ngừng một trong hai thuốc. Có thể phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ kế hoạch. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Levodopa

- *Phân tích:* Clonidin đã được mô tả là có thể làm giảm tác dụng của levodopa.
- *Xử lý*: Cơ chế tương tác này chưa được biết rõ (kích thích các thụ thể alpha ở hệ thần kinh trung ương hoặc kích thích các thụ thể dopaminergic sau sinap). Nên chú ý đến nguy cơ này trong quản lý điều trị Parkinson và chuyển đến Trung tâm cảnh giác thuốc khu vực những nhận xét cho phép hiểu rõ cơ chế hơn.

Methyldopa

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc chống tăng huyết áp, tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng quan trọng. Cũng tăng cả những tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Thông tin cho người bệnh và phân chia các liều trong ngày. Chú ý đến người lái xe và vận hành máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu, không uống những thuốc có tá dược rượu.

Nicorandil; nitrat chống đau thắt ngực.

- *Phân tích:* Phối hợp với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ giảm huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Đặc biệt thận trọng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích*: Lưu ý hai nguy cơ: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp, đó là một tác dụng không mong muốn của các thuốc an thần kinh; tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý. Nên nhớ rằng rilmenidin, ở liều thông thường, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.

- *Xử lý*: Ghi nhận những nguy cơ này để điều chỉnh liều của 2 thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không nên uống rượu và nếu người bệnh tự dùng thuốc, cần kiểm tra là các tá dược của những thuốc này phải không chứa rượu.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp, phối hợp thực hiện được về mặt dược lý và trị liệu.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong khi và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Chú ý không ngừng đột ngột clonidin, vì nguy cơ tăng huyết áp nội sọ kèm với khả năng chảy máu não. Ngừng clonidin rất từ từ, nếu cần thiết. Có khi phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ kế hoạch. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực. Lưu ý là rilmenidin, với liều thường dùng, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý*: Lưu ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Sự ức chế đặc hiệu mono amin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích tại sao nó thường cùng được kê đơn với chất này. Các tương tác cũng giống như của levodopa và nên xem ở nhóm thuốc này.
- *Xử lý*: Không nên dùng phối hợp này, do nguy cơ thất bại điều trị.

Sotalol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc tác dụng chống tăng huyết áp, phối hợp có thể thực hiện được về mặt dược lý và điều trị. Tuy nhiên lưu ý là thuốc sotalol được dùng chống loạn nhịp tim nhiều hơn là làm thuốc chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong khi điều trị và khi ngừng một trong hai thuốc. Chú ý không ngừng đột ngột clonidin, vì nguy cơ tăng huyết áp nội sọ kèm với khả năng chảy máu não. Ngừng clonidin rất từ từ, nếu cần. Điều chỉnh liều tuỳ theo trường hợp. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ kế hoạch. Đặc biệt cảnh giác với người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu thấy điều trị không ổn định.

Barbituric; benzamid; fluoxetin; fluvoxamin; kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý. Lưu ý là rilmenidin với liều thường dùng, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh của các thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, tác dụng ức chế hô hấp và tác dụng giảm huyết áp . Ngoài ra, nếu có sự phụ thuộc thuốc, phối hợp này có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc. Lưu ý là rilmenidin, ở liều thường dùng, không làm tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ theo thuốc dùng, giảm huyết áp có thể ít hay nhiều. Điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc tuỳ trường hợp. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Không uống rượu, không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu. Gặp thầy thuốc để giảm liều một hoặc hai thuốc nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Citalopram

- *Phân tích:* Tăng tác dụng an thần của chất ức chế tái thu nhập serotonin.
- *Xử lý*: Chú ý không đồng thời uống rượu, nhất là ở người lái xe và sử dụng máy.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; dẫn chất salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin gây giãn mạch ở thận và /hoặc dẫn đến giữ muối nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh bị mất nước.

- *Xử lý:* Đảm bảo cung cấp nước cho người bệnh, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Kiểm tra sự ổn định huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Thận trọng hơn khi phối hợp với indometacin hoặc dẫn chất salicylat liều cao. Khuyên người bệnh kiểm tra huyết áp đều đặn.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm an thần mạnh đặc biệt có hại cho người lái xe và sử dụng máy móc.
- *Xử lý*: Người kê đơn phải lưu ý sự tăng tác dụng an thần này phải được cảnh báo khi kê đơn các thuốc và cho lời khuyên thích hợp: tránh lái xe, tránh vận hành máy móc, thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm.

Oxaflozan; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm. Tương tác dược lý. Lưu ý là rilmenidin, với liều thường dùng không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng. Ngoài ra còn thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO hiếm được sử dụng, các tương tác có nhiều nhưng vì hiếm gặp các đơn thuốc nên có ít nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên, cần tôn trọng thời hạn từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc trước khi kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

CLORHEXIDIN

Thuốc chống nhiễm khuẩn làm giảm tạm thời số lượng vi sinh vật có trên bề mặt da-niêm mạc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CHLORHEXIDIN dung dịch bôi da 20%

- Cyteal dung dịch bôi da 20%
- Eludril dung dịch bôi da 0,1g/100mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Trường hợp khác**: Tránh tiếp xúc với não, màng não, ống tai khi bị thủng màng nhĩ.

CLOZAPIN

Thuốc an thần kinh, dẫn chất của dibenzodiazepin, dùng trong điều trị tâm thần phân liệt mạn tính nặng, kháng với các thuốc an thần kinh khác. Clozapin có thể gây mất bạch cầu hạt gây tử vong trong 1-2% trường hợp, nên cần có sự theo dõi đặc biệt

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CLOZAPIN viên nén 25 mg; 100 mg

- Leponex viên nén 25 mg; 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Ăn uống -rượu:** Do tương tác giữa thuốc này với rượu ethylic.
- **Glocom**: Do tính kháng cholinergic của thuốc.
- **Bệnh về máu**: Nguy cơ giảm bạch cầu hạt nghiêm trọng.
- **Phì đại tuyến tiền liệt/ u tuyến tiền liệt**: Do tính kháng cholinergic của thuốc.
- **Suy tim:** Nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn.
- **Suy gan**: Trong suy gan nặng, do chuyển hoá của thuốc.
- **Suy thận:** Trong suy thận nặng, do chuyển hoá của thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Do thận trọng, nên tránh.
- **Thời kỳ mang thai:** Vì thiếu dữ liệu, giới hạn thời gian dùng thuốc. Theo dõi về tiêu hoá và thần kinh ở trẻ sơ sinh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Ritonavir

- *Phân tích:* Nguy cơ hiệp đồng các tác dụng độc về máu, kèm mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Không kê đơn phối hợp này. Nghĩ cách thay thế ritonavir

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Carbamazepin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý. Với clozapin, tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm chứa rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các chất độc với tuỷ xương bắt buộc phải thật thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp thuốc, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ và tiến hành giảm liều, nếu cần thiết.

Azathioprin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng clozapin đơn độc cũng có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho từng thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là nếu bị sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, thì phải ngừng điều trị bằng clozapin.

Barbituric; carbamat hoặc thuốc tương tự; oxaflozan; primidon hoặc dẫn chất; thuốc ức chế thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Benzamid; bepridil; bretylium; clonidin hoặc thuốc tương tự; diazoxyd; dihydropyridin; diltiazem; furosemid hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc thuốc tương tự; methyldopa; nitrat chống đau thắt ngực; reserpin; sotalol; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chẹn beta; thuốc lợi tiểu giữ

kali; thuốc lợi tiểu thải kali; verapamil; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích:* Nguy cơ làm tăng tác dụng giảm huyết áp .
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn ban đầu, trong khi điều trị và khi ngừng điều trị với clozapin.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng giảm huyết áp của những thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên tăng cường theo dõi huyết áp động mạch, trong và sau khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều tuỳ trường hợp. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ kế hoạch. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; colchicin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomycin; fluoro-5-uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; methotrexat; phenicol; thuốc chống ung thư các loại

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với clozapin chỉ dùng đơn độc, cũng có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho mỗi thuốc. Không gì cho phép tiên đoán mất bạch cầu hạt với clozapin. Sự theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là nếu sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị.

Disopyramid; phenothiazin; thuốc kháng histamin kháng H_1, an thần

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kháng cholinergic do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Những tác dụng này biểu hiện bằng sự tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Các bất tiện của loại thuốc này cần được lưu ý. Nếu phối hợp này, phải được thực hiện theo mục tiêu điều trị, cần thông báo cho người bệnh về những bất tiện này. Tránh dùng cho người có vấn đề về tuyến tiền liệt và người bị glocom.

Doxorubicin hoặc dẫn chất; procarbazin; thiotepa; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng clozapin đơn độc cũng

có thể bị mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho từng thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được thông báo là nếu sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, thì phải ngừng điều trị với clozapin.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Interleukin là thuốc chỉ có thể sử dụng ở cơ sở chuyên khoa, vì mức nghiêm trọng của bệnh. Các tương tác phải được cân nhắc vì mọi chức năng của cơ thể phải được theo dõi thường xuyên. Bắt buộc phải theo dõi huyết đồ.

Lithi

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính thần kinh (ngất xỉu, lú lẫn, loạn vận động...) do cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, chủ yếu phải theo dõi lâm sàng. Khi xuất hiện các triệu chứng, thay đổi cách điều trị.

Mercaptopurin; penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng clozapin đơn độc cũng có thể bị mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho từng thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được thông báo là nếu sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng phải ngừng điều trị với clozapin.

Phenytoin

- *Phân tích*: Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc: tăng chuyển hoá clozapin do cảm ứng enzym, có thể dẫn đến thất bại điều trị của thuốc hướng thần.
- *Xử lý*: Lưu ý đến hậu quả của tương tác ngay khi bắt đầu điều trị bằng phenytoin; nên biết rằng sự cảm ứng enzym chỉ biểu hiện 8-10 ngày sau lúc bắt đầu điều trị mà không xảy ra tức thì.

Pentostatin

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến rối loạn huyết học nặng, tuỳ theo độ dài thời gian điều trị.

- *Xử lý*: Phối hợp cần được theo dõi về mặt huyết học, sau khi lưu ý đến bối cảnh điều trị.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích:* Nguy cơ làm tăng tác dụng giảm huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn ban đầu, trong khi điều trị và khi ngừng điều trị phối hợp.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm chứa rượu.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các chất độc với tuỷ xương khác buộc phải thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp, theo dõi cẩn thận huyết đồ và nếu cần, phải giảm liều.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng kháng cholinergic do hiệp đồng tác dụng không mong muốn. Những tác dụng này thể hiện bằng tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Cần lưu ý những bất tiện của loại thuốc này. Nếu phải phối hợp theo mục tiêu điều trị, thông báo cho người bệnh về những bất tiện này. Tránh dùng cho người có bệnh lý về tuyến tiền liệt và người bị tăng nhãn áp.

COLCHICIN HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc chống gút, dùng chủ yếu trong cơn cấp tính của bệnh.
Thiocolchicosid được đề xuất dùng trong một số co cứng đau

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

COLCHICIN viên nén 1g

- Colchicine Houdé viên nén 1g

THIOCOLCHICOSID viên 4 mg; ống tiêm 4 mg/2mL

- Coltramyl viên 4 mg; ống tiêm 4 mg/2mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Thiocolchicosid qua được sữa mẹ, nên tránh dùng thuốc này cho người đang thời kỳ cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai:** Colchicin gây quái thai ở nhiều loại động vật, có lẽ do ức chế sự gián phân.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Nguy cơ giảm bài xuất colchicin qua mật (con đường đào thải chính của thuốc).
- **Suy thận:** Nguy cơ độc tính tích luỹ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cyclosporin

- *Phân tích:* Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng bao gồm độc tính đường tiêu hoá, gan, thận và thần kinh cơ có thể xảy ra khi dùng cyclosporin cùng với colchicin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ người bệnh về những dấu hiệu và triệu chứng độc tính của cyclosporin. Nếu phải dùng cả hai thuốc, điều chỉnh liều cho phù hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Asparaginase; azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; melphalan; mercaptopurin; methotrexat;

procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư các loại; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống gút làm tăng hàm lượng acid uric. Ngoài ra, tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng hai thuốc trong cùng thời gian, nếu không sẽ thấy điều trị chống gút thất bại. Nên dùng alopurinol (thuốc ức chế tổng hợp acid uric) hơn là các thuốc bài acid uric qua đường tiết niệu để tránh các bệnh thận.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với clozapin chỉ dùng đơn độc, cũng có thể bị mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp với mỗi thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh cần được thông báo khi sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, phải ngừng điều trị.

Dactinomycin

- *Phân tích:* Nguy cơ làm tăng nồng độ acid uric trong huyết tương.
- *Xử lý*: Có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc chống gút để khống chế tăng acid uric máu.

Diazoxid; furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Những thuốc này làm tăng acid uric máu và làm giảm hiệu quả điều trị chống gút.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng hai thuốc đồng thời, nếu không sẽ thấy điều trị chống gút thất bại.

Erythromycin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh kèm theo độc tính có thể xảy ra. Cơ chế, có lẽ do có sự ức chế chuyển hoá của colchicin.
- *Xử lý:* Quan sát đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Có thể cần phải giảm liều colchicin trong khi dùng với erythromycin. Theo dõi nồng độ colchicin trong huyết thanh có thể có ích trong quản lý người bệnh.

Ganciclovir

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.

- *Xử lý*: Nếu có thể, tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho từng thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp này phải do các nhà chuyên khoa thực hiện và các phác đồ điều trị thường phải được xác định rõ.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Interleukin là thuốc chỉ được phép dùng tại cơ sở chuyên khoa, vì tính nghiêm trọng của bệnh. Các tương tác cần được cân nhắc, và tất cả các chức năng của cơ thể phải được theo dõi liên tục. Bắt buộc phải theo dõi huyết đồ.

Levamisol

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu, thậm chí mất bạch cầu hạt do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp hai thuốc, ngay cả khi colchicin được dùng làm thuốc chống gút chứ không phải để làm thuốc kìm tế bào.

Pentostatin

- *Phân tích*: Pentostatin có thể làm tăng hàm lượng acid uric. Điều chỉnh liều của thuốc chống gút có thể cần để kiểm soát tăng acid uric máu.
- *Xử lý:* Nên dùng alopurinol (chất ức chế tổng hợp acid uric) hơn là dùng những chất đào thải acid uric, vì có thể gặp nguy cơ bệnh thận với acid uric.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng độc tính tiêu hoá, nhất là ở người nghiện rượu mạn tính. Rượu làm tăng nồng độ acid uric trong máu và do đó có thể làm giảm tác dụng của các thuốc điều trị chống gút.
- *Xử lý*: Về chế độ ăn uống, khuyên người bệnh gút tránh uống rượu trong khi điều trị.

CORTICOID - KHOÁNG

Hormon thượng thận tăng huyết áp và kháng niệu (do giữ natri)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DESOXYCORTON ống tiêm 10mg/ 1 mL

- Syncortyl ống tiêm 10 mg/ 1 mL
- Syncosteron ống tiêm 10mg/ 1 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Tăng huyết áp động mạch**: Do giữ natri

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú; mang thai:** Do thận trọng, vì các tính chất dược lý của những thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Amiodaron; benzamid; bepridil; halofantrin; pentamidin; sotalol; sparfloxacin; vincamin

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài từ trước (chỉ thấy được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu đặc biệt của nhịp thất, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức) đôi khi tiến triển đến rung thất.
- *Xử lý*: Không nên dùng phối hợp này. Sử dụng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi thường xuyên khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ, nếu thấy mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ (dấu hiệu ban đầu của hạ kali máu).

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác được ghi nhận duy nhất với một thuốc kháng histamin không an thần: astemizol (Hismanal). Hạ kali máu (nhưng tiêu chảy kéo dài cũng có thể gây mất nước và điện giải) là một yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh. Nguy cơ tăng khi các thuốc gây hạ kali máu được phối hợp với những thuốc có thể gây xoắn đỉnh khác. Xoắn đỉnh là một kiểu đặc biệt của nhịp thất, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Phối hợp cần tránh. Nên thay đổi chiến lược điều trị và chọn các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu phải giữ phối hợp này, theo dõi kali máu và nếu cần, bổ sung kali.

Disopyramid; quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng tác dụng điện sinh lý, khi phối hợp thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài có từ trước (điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh

là một kiểu đặc biệt của nhịp thất có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).

- *Xử lý*: Không nên dùng phối hợp này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi liên tục khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ... (dấu hiệu báo hiệu hạ kali máu).

Macrolid

- *Phân tích:* Tương tác chỉ được ghi nhận duy nhất với erythromycin tiêm tĩnh mạch trong họ macrolid. Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài có từ trước (điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu đặc biệt của nhịp thất, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức). Các thuốc gây hạ kali máu, corticoid - khoáng tạo thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp với một số thuốc không chống loạn nhịp (erythromycin tiêm tĩnh mạch).
- *Xử lý:* Không nên dùng phối hợp này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi liên tục khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ... (dấu hiệu báo hiệu hạ kali máu).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Tác dụng hạ kali máu tăng lên với amphotericin B dạng tiêm. Amphotericin B rất ít được hấp thu khi uống hoặc dùng tại chỗ, trong các điều kiện bình thường.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu. Đánh giá các nguy cơ tương tác tuỳ thuộc đường dùng amphotericin B.

Steroid đồng hoá alkyl hoá ở C17

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện phù. Tương tác kiểu dược lực.
- *Xử lý*: Cân nhắc sự cần thiết phải kê đơn phối hợp hai thuốc và, nếu cần điều chỉnh liều và theo dõi ion đồ. Chú ý đến việc sử dụng "lén lút" các steroid đồng hoá (các vận động viên thể thao).

Clonidin hoặc thuốc tương tự; diazoxyd; guanethidin hoặc thuốc tương tự; reserpin; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Hiệu lực của thuốc chống tăng huyết áp bị giảm, có lẽ do tác dụng giữ natri của các steroid.

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Tiến hành điều chỉnh liều, nếu cần. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cẩn thận khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Asparaginase

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm tăng glucose máu và tăng nguy cơ viêm dây thần kinh ngoại biên và rối loạn tạo hồng cầu.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc phải được các nhà chuyên khoa quản lý tại bệnh viện. Độc tính sẽ thấp hơn nếu asparaginase được dùng sau các corticoid, chứ không phải là dùng trước hoặc cùng.

Barbituric; carbamazepin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích*: Tăng dị hoá các corticoid - khoáng bởi các thuốc cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ thể hiện 10-12 ngày sau khi bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng enzym trung hoặc dài hạn phải chú ý đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị của corticoid - khoáng. Điều chỉnh liều của corticoid - khoáng trong khi điều trị và sau khi ngừng điều trị chất cảm ứng.

Bretylium

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu đặc biệt của nhịp thất, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải phòng ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường sự theo dõi và giám sát điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc, nếu thấy mệt nhọc, yếu cơ, thậm chí chuột rút.

Cura các loại

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng chẹn thần kinh-cơ do hạ kali máu, nhất là với các loại cura không khử cực.
- *Xử lý:* Cần định lượng kali máu trước khi dùng loại cura không khử cực.

Lợi tiểu gây thải kali; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; tetracosactid

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc gây hạ kali máu dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu và nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.

- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh, nếu cần, bằng các muối kali. Hạ kali máu thể hiện lâm sàng qua mệt nhọc, thậm chí chuột rút và đôi khi loạn nhịp tim. Chú ý đến sự mất nước quá mức (khi cố gắng thể lực hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy khó chữa) làm nặng thêm nữa sự mất kali. Khi cần khuyên bổ sung nhất thời kali (chuối, mận hoặc muối kali...).

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Các corticoid dùng dài ngày gây hạ kali máu, dẫn đến yếu cơ, có thể làm tăng độc tính của digitalis. Các glycosid trợ tim ức chế Na^+/K^+ ATPase liên quan đến chuyển vận ion natri và kali qua màng tế bào cơ tim. Cơ chế tác dụng chính xác còn chưa biết rõ hoàn toàn. Hạ kali máu nặng (≤ 3 mEq/lít) có thể gây ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ và nhịp nhanh thất hoặc nhĩ và cả rối loạn nặng về dẫn truyền nhĩ - thất. Ở người bệnh sử dụng digitalis, các rối loạn tương tự xuất hiện cả khi kali máu hạ ít hơn.
- *Xử lý*: Trước khi bắt đầu điều trị đồng thời hai thuốc này, cần phải định lượng kali trong huyết thanh, hiệu chỉnh hạ kali máu nếu có và theo dõi đều đặn kali máu. Về lâm sàng, hạ kali máu có thể bắt đầu bằng yếu cơ, co cứng cơ và cho những triệu chứng nặng hơn, thí dụ loạn nhịp và liệt hô hấp. Phải đề phòng các trường hợp hạ kali máu do ra mồ hôi quá mức và tiêu chảy khó chữa và dai dẳng.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc gây hạ kali máu dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu nhất là khi dùng thuốc nhuận tràng dài ngày.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh, nếu cần, dùng các muối kali. Hạ kali máu thể hiện trên lâm sàng bằng mệt nhọc, yếu cơ thậm chí chuột rút và đôi khi loạn nhịp tim. Chú ý đến sự mất nước quá mức (khi gắng sức hoặc khi nóng nhiều hoặc tiêu chảy khó chữa) làm tăng hơn nữa sự mất kali. Khi cần khuyên bổ sung nhất thời kali (chuối, mận hoặc muối kali).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Aminogluthetimid là chất cảm ứng enzym. Thuốc cảm ứng chuyển hoá mạnh dexamethason (trừ hydrocortison), làm giảm tác dụng của chất này.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược động học này tuỳ theo mục tiêu điều trị. Cần tính đến thời gian điều trị bằng corticoid. Sự cảm ứng enzym chỉ thể hiện dần dần sau nhiều ngày điều trị. Tương tác chỉ được mô tả với dexamethason.

Methyldopa

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm do các corticoid khoáng giữ nước và muối.

- *Xử lý*: Điều chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị bằng corticoid. Thông tin cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi trong điều trị với corticoid. Khuyên có kế hoạch dùng thuốc đều đặn trong thời gian điều trị. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy những biến đổi quan trọng về huyết áp.

CYCLOPHOSPHAMID HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc chống ung thư, kìm tế bào, alkyl hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CYCLOPHOSHAMID bột pha tiêm 500 mg; 1000 mg

- Endoxan bột pha tiêm 500 mg; 1000 mg

IFOSFAMID bột pha tiêm 1 g; 2 g

- Holoxan bột pha tiêm 1 g; 2 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Người kê đơn dùng những thuốc này cho người bệnh phải là các thầy thuốc chuyên khoa. Vì vậy, các chống chỉ định phải được cân nhắc, tuỳ theo tình trạng người bệnh và phải được các chuyên gia đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Chất ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Dùng đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý*: Mặc dầu các trường hợp được thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, nguy cơ tiềm tàng vẫn có cả với simvastatin và pravastatin. Phối hợp cần tránh.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Khoảng cách cần tôn trọng giữa 2 thuốc là từ 3 tháng đến 1 năm và tuỳ thuộc vào cường độ của sự ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Dùng đồng thời alopurinol với cyclophosphamid có thể làm tăng tác dụng ức chế tuỷ xương, do đó tăng nguy cơ chảy máu hoặc nhiễm khuẩn.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi chặt chẽ huyết đồ.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các chất độc với tuỷ khác bắt buộc phải thật thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp, theo dõi cẩn thận huyết đồ và giảm liều, nếu cần.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; dactinomycin; fluoro-5-uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; penicilamin hoặc thuốc tương tự; pentostatin; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư các loại; vàng; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho từng thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp này do các nhà chuyên khoa thực hiện và các phác đồ điều trị thường được xác định rõ.

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng độc tính của cyclophosphamid do tăng chuyển hoá thuốc thành chất chuyển hoá alkyl hoá của cyclophosphamid (cảm ứng enzym).
- *Xử lý:* Theo dõi chặt huyết đồ và đánh giá nguy cơ gây giảm bạch cầu của phối hợp. Cần lưu ý đến thời gian điều trị cần thiết để tương tác này không xảy ra. Cảm ứng enzym là một hiện tượng thể hiện dần dần (ít nhất 10 ngày).

Cisplatin hoặc dẫn chất; doxorubicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp với các chất ức chế tuỷ xương khác phải được lưu ý.
- *Xử lý*: Đó là một điều trị được khởi đầu ở bệnh viện. Theo dõi huyết đồ và chức năng tim.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống gút làm tăng hàm lượng acid uric. Ngoài ra, có sự tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng tác dụng không mong muốn của các thuốc.

- *Xử lý*: Tốt nhất, nên tránh dùng hai thuốc cùng thời gian nếu không điều trị chống gút sẽ thất bại. Nên dùng alopurinol (chất ức chế tổng hợp acid uric) hơn là các thuốc thải acid uric để tránh các bệnh thận.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với clozapin chỉ dùng đơn độc cũng có thể gây mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp của từng thuốc. Không có gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là khi có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Phối hợp với thuốc kìm tế bào dẫn đến giảm hấp thu các dẫn chất digitalis khoảng 50% do tổn hại niêm mạc ruột có hồi phục.
- *Xử lý*: Theo dõi cẩn thận hàm lượng các thuốc digitalis trong huyết thanh trong suốt quá trình điều trị. Tăng liều của digoxin nếu cần thiết.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Interleukin chỉ có thể sử dụng ở cơ sở chuyên khoa, vì mức độ nghiêm trọng của bệnh. Các tương tác phải được cân nhắc, và mọi chức năng của cơ thể phải được theo dõi thường xuyên. Theo dõi huyết đồ là bắt buộc.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc phenicol cũng có thể bị mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí gây tử vong(độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho mỗi thuốc. Không có gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với các phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo khi có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, thì phải ngừng điều trị với các phenicol.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các thuốc độc với tuỷ xương buộc phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.

- *Xử lý:* Khi cần phối hợp, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ và nếu cần, thực hiện giảm liều.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Ciclosporin

- *Phân tích*: Phối hợp của hai thuốc có tính ức chế miễn dịch. Do sự ức chế này quá quan trọng, có thể có nguy cơ xuất hiện u lympho giả.
- *Xử lý:* Sự phối hợp hai chất ức chế miễn dịch này phải được suy xét và tương quan nguy cơ/ lợi ích phải được cân nhắc tuỳ theo mục tiêu điều trị. Chỉ được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa với sự theo dõi chặt chẽ người bệnh.

CYCLOSERIN

Kháng sinh chống lao

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CYCLOSERIN nang 125 mg; 250 mg

- Seromycin nang 125 mg; 250 mg

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn của cycloserin trên hệ thần kinh trung ương khi hai thuốc được dùng đồng thời với nhau (ngủ gà, khô miệng, chóng mặt).
- *Xử lý*: Cycloserin chỉ có sẵn ở các khoa dược bệnh viện. Tương tác này làm xuất hiện các tác dụng có hại khó chịu. Cần theo dõi lâm sàng người bệnh và tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của isoniazid, thậm chí có thể xem xét lại sự cần thiết phối hợp hai thuốc chống lao này.

Phenytoin

- *Phân tích*: Có thể cycloserin ức chế sự chuyển hoá của phenytoin ở gan.
- *Xử lý*: Tương tác này phải được xác nhận và khuyên nên chú ý và kiểm tra hàm lượng của phenytoin. Nếu thấy có biến động, chuyển các nhận xét cho Trung tâm cảnh giác thuốc của vùng.

DANAZOL

Chất ức chế tổng hợp và giải phóng các gonadotrophin tuyến yên (FSH và LH)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DANAZOL nang 200 mg

- Danatrol nang 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Do nguy cơ nam tính hoá ở trẻ sơ sinh.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Do nguy cơ tác dụng nam tính hoá ở bào thai.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Khi suy gan nặng, có nguy cơ giảm chuyển hoá.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Đái tháo đường**: Do tác dụng tăng glucose máu của thuốc này.
- **Động kinh**: Giảm ngưỡng gây động kinh.
- **Suy tim/ suy thận:** Do nguy cơ giữ nước - điện giải
- **Trường hợp khác:** Chứng đau nửa đầu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Biguanid; insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Danazol làm tăng glucose máu và tăng kháng insulin.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ glucose máu. Khuyên người bệnh tăng cường tự theo dõi. Tiến hành điều chỉnh liều khi bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị bằng danazol.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Carbamazepin

- *Phân tích:* Nồng độ carbamazepin trong huyết thanh có thể tăng nhiều, dẫn đến tăng tác dụng dược lý và độc tính. Cơ chế: do danazol ức chế chuyển hoá của carbamazepin.

- *Xử lý:* Nếu có thể, nên tránh phối hợp này. Khi dùng cả hai thuốc, theo dõi hàm lượng carbamazepin trong huyết thanh và quan sát những dấu hiệu về độc tính ở người bệnh sau khi bắt đầu điều trị bằng danazol. Ở người bệnh đã ổn định với carbamazepin, có thể phải điều chỉnh liều khi bắt đầu hoặc khi ngừng danazol.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương cùng với nguy cơ xuất hiện tác dụng độc với thận khi phối hợp với danazol. Sự tăng hàm lượng trong huyết thanh này xuất hiện sau nhiều ngày điều trị. Cơ chế có thể do ức chế chuyển hoá của ciclosporin.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận hàm lượng ciclosporin, bilirubin và creatinin trong huyết thanh khi điều trị và khi ngừng danazol. Điều chỉnh liều của ciclosporin hoặc danazol nếu cần thiết.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh cùng với xuất hiện run và tăng creatinin huyết thanh, có lẽ do ức chế chuyển hoá tacrolimus. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Nên giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận qua việc định lượng creatinin trong máu. Việc theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương được thực hiện trong và sau khi ngừng điều trị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng chống đông do giảm tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan. Nguy cơ chảy máu. Tương tác này chỉ được thông báo với warfarin (Coumadine).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, theo dõi thời gian prothrombin và/hoặc tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế lúc bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị bằng danazol. Điều chỉnh liều.

DANTROLEN

Thuốc thư giãn cơ không có tác dụng cura

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DANTROLEN nang 100 mg; lọ bột pha tiêm 20 mg

- Dantrium nang 100 mg
- Dantrium lọ bột pha tiêm 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Vì thiếu dữ liệu.
- **Suy tim:** Dantrolen có thể gây viêm màng ngoài tim hoặc tiết dịch màng phổi.
- **Suy gan:** Đó là thuốc độc với gan dẫn đến viêm gan tiêu tế bào, gây tử vong trong những điều trị dài ngày và với liều cao. Theo dõi chặt chẽ và đều đặn aminotransferase (transaminase) và bilirubin. Cần tránh khi suy gan nặng.
- **Suy hô hấp; hen**: Dantrolen có thể dẫn đến ức chế hô hấp có thể kèm với tiết dịch màng phổi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Bepridil; diltiazem; verapamil

- *Phân tích:* Các trường hợp rung thất gây chết, thấy thường xuyên ở súc vật. Do thận trọng, chống chỉ định phối hợp này (bepridil, diltiazem, verapamil), ngay cả khi ở người, tuy rằng một số người bệnh đã dùng một vài phối hợp mà chưa thấy có bất lợi.
- *Xử lý*: Không chuốc lấy nguy cơ nếu không bố trí mọi phương tiện để theo dõi và can thiệp ngay (khoa hồi sức).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Baclofen; benzamid; benzodiazepin; thuốc ức chế thần kinh trung ương khác nhau

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các chế phẩm chứa rượu.

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Các trường hợp rung thất gây chết, thấy thường xuyên ở súc vật. Do thận trọng, không nên phối hợp với các dihydropyridin, ngay cả khi ở người, dù rằng một số người bệnh đã dùng một vài phối hợp mà không thấy có bất lợi.
- *Xử lý*: Không chuốc lấy nguy cơ nếu không bố trí mọi phương tiện để theo dõi và can thiệp ngay (khoa hồi sức).

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể ghi nhận với một vài thuốc, một số tác dụng tâm thần vận động nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không thể kiểm tra được người bệnh dùng rượu. Nguy cơ an thần đặc biệt nguy hiểm cho người lái xe và sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng các chế phẩm chứa rượu.

Tacrin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính gan.
- *Xử lý:* Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tránh các phối hợp có nguy cơ cho người cao tuổi.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; carmustin hoặc dẫn chất; dactinomycin; estrogen hoặc thuốc tránh thai estroprogestogen; fluvoxamin; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; mercaptopurin; methotrexat; natri valproat hoặc dẫn chất; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol; vàng

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, nên theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc. Kiểm tra là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Những triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, hướng về bệnh căn do thuốc. Cần phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật có hồi phục khi ngừng điều trị.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Carbamazepin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; thuốc an thần kinh khác nhau

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực học.

- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý. Lưu ý là rilmenidin, với liều thường dùng, không làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư biểu mô thận dạng tuyến. Interleukin cũng độc với gan. Vậy là phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý*: Chỉ có thể tiến hành điều trị này tại cơ sở chuyên khoa. Khi dùng interleukin cần có sự theo dõi thường xuyên. Trường hợp này nên cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể được.

Niridazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc độc với gan. Niridazol cũng độc cả với thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc với gan khi phối hợp thuốc.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc, nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc. Kiểm tra người bệnh không uống rượu thường xuyên, không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, hướng về bệnh căn do thuốc. Cần phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng thuốc.

Paracetamol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan, nhất là khi dùng paracetamol điều trị dài ngày và trên 4-5 gam/ ngày.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn nếu có thể một trong hai thuốc. Kiểm tra người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Khi phối hợp nếu thấy bị ban da, ngứa, và

hạch to thì hướng về bệnh căn do thuốc. Cần phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả các test sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lý này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy điều trị tỏ ra không ổn định.

Thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

DAPSON

Thuốc trị phong, dẫn chất sulfon có tác dụng chống trực khuẩn Hansen

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DAPSON viên nén 50 mg

- DDS viên nén 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/thời kỳ mang thai**: Vì thiếu dữ liệu.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Thiếu hụt G_6PD**: Kiểm tra chặt chẽ huyết học.
- **Bệnh về máu**: Nếu giảm bạch cầu trung tính, thì ngừng điều trị.
- **Suy gan:** Dùng liều thấp hơn và theo dõi đều đặn chức năng gan.
- **Suy thận**: Điều chỉnh liều tuỳ theo mức độ suy thận và theo dõi đều đặn chức năng thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Zalcitabin

- *Phân tích*: Có khi xuất hiện bệnh thần kinh ngoại vi.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng qua sự xuất hiện dị cảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Didanosin

- *Phân tích:* Có thể thất bại điều trị với dapson, dẫn đến tăng nhiễm khuẩn (thí dụ viêm phổi do *Pneumocystis carinii*). Cơ chế: Dapson rất khó tan ở pH trung tính. Đệm citrat – phosphat trong didanosin có thể cản trở sự hoà tan của dapson, làm giảm sự hấp thu dapson.
- *Xử lý:* Uống dapson trước didanosin từ 2 giờ trở lên.

Zidovudin

- *Phân tích*: Tăng độc tính với tuỷ xương.
- *Xử lý*: Kiểm tra đều đặn huyết đồ.

DEFEROXAMIN

Tác nhân dùng để chelat hoá các cation hoá trị 3, chủ yếu là ion sắt III và ion nhôm

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DEFEROXAMIN MESYLAT lọ bột pha tiêm 500 mg

- Desferal lọ bột pha tiêm 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy thận**: Suy thận nặng không thẩm phân.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với deferoxamin. Nhiễm khuẩn tiến triển (chống chỉ định tương đối).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Thiếu dữ liệu nên cần thận trọng.

- **Thời kỳ mang thai:** Thiếu dữ liệu ở phụ nữ, nhưng có tác dụng gây quái thai ở súc vật.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid ascorbic

- *Phân tích:* Dùng acid ascorbic với liều hàng ngày (trên 250mg) và deferoxamin có thể làm tổn hại khả năng chelat hoá của deferoxamin và do đó tăng độc tính của sắt đối với mô, đặc biệt ở tim, có thể dẫn đến mất bù tim.
- *Xử lý*: Nên thận trọng ở người bệnh được điều trị với deferoxamin, đặc biệt với người bệnh cao tuổi và không được kê đơn vitamin C dùng đồng thời. Khuyên không tự ý dùng vitamin C khi đang điều trị với deferoxamin.

DESMOPRESSIN

Thuốc tương tự hormon kháng niệu tự nhiên (vasopressin)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DESMOPRESSIN ống tiêm 1 mcg

- Minirin ống tiêm 1 mcg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ nghiêm trọng rối loạn cân bằng nước-điện giải (ngộ độc nước).

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Desmopresson ít qua được sữa mẹ; hấp thu rất ít qua đường tiêu hoá ở trẻ đang bú.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em**: Ở trẻ đái dầm, không uống sau khi dùng thuốc để phòng ngừa, có khi ngộ độc nước.
- **Tăng huyết áp:** Nguy cơ tăng huyết áp động mạch khi dùng desmopressin liều cao.
- **Người cao tuổi:** Giảm liều, đặc biệt khi dùng thuốc bằng đường tiêm.

- **Trường hợp khác:** Suy thượng thận: cần phải chữa suy vỏ thượng thận trước khi điều trị. Bệnh Von Willebrand: theo dõi yếu tố VIII.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Carbamazepin

- *Phân tích:* Desmopressin là chất tương tự hormon kháng niệu tự nhiên là vasopressin. Giảm tác dụng kháng niệu do hạ natri máu gây ra bởi carbamazepin.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều của desmopressin tuỳ theo kết quả sinh học và lâm sàng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Fibrat; indometacin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kháng niệu.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều của desmopressin tuỳ theo kết quả sinh học và lâm sàng.

Sulfamid làm hạ glucose máu

- *Phân tích*: Tác dụng chưa sáng tỏ. Giảm tác dụng kháng niệu nhận thấy với glibenclamid; tăng tác dụng nhận thấy với chlorpropamid.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều của desmopressin tuỳ theo kết quả sinh học và lâm sàng.

DEXTRAN

Chất thay thế huyết tương dùng trong các trạng thái sốc chảy máu do chấn thương hoặc do nhiễm độc vì nhiễm khuẩn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DEXTRAN dung dịch 10% Dextran 40.000

- Rheomacrodex dung dịch 10% Dextran 40.000

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Không được dùng để dự phòng giảm đau lúc đẻ hoặc gây tê ngoài màng cứng, do có nguy cơ tử vong hoặc di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh.

- **Trường hợp khác:** Quá tải tuần hoàn, giảm đông máu, quá mẫn với thuốc trong họ, tăng thể tích máu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Heparin; ticlopidin

- *Phân tích*: Dextran là chất ức chế tiểu cầu. Với các thuốc có tính chất chống đông và chống kết tập tiểu cầu, phải tránh hoặc kiểm soát thật tốt nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Khuyên không nên phối hợp những thuốc này với nhau do khó quản lý sự giảm đông máu mong muốn, và nguy cơ chảy máu đi kèm.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Pentoxyfylin; thuốc tiêu huyết khối

- *Phân tích:* Dextran là chất ức chế tiểu cầu. Với những thuốc có tính chống đông và chống kết tập tiểu cầu, phải tránh hoặc kiểm soát thật tốt nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Khuyên không nên phối hợp những thuốc này với nhau, do khó quản lý tốt sự giảm đông máu mong muốn, và nguy cơ chảy máu đi kèm.

DEXTROPROPOXYPHEN

Thuốc giảm đau

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DEXTROPROPOXYPHEN nang (150 mg dextropropoxyphen)

- Antalvic nang (150 mg dextropropoxyphen)
- Di-antalvic nang 30mg phối hợp với 400mg paracetamol

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trầm cảm:** Cần tránh ở người bệnh có xu hướng tự vẫn
- **Thời kỳ mang thai:** Khuyên không dùng khi thai đến kỳ hạn (nguy cơ cai nghiện ở trẻ sơ sinh).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thiếu dữ liệu.

- **Trẻ em:** Chống chỉ định dùng dextropropoxyphen ở trẻ em dưới 15 tuổi.
- **Suy thận:** do chuyển hoá của thuốc.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu**: Tránh các đồ uống có rượu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, bằng cơ chế cạnh tranh, làm giảm chuyển hoá của những thuốc được chuyển hoá mạnh bởi cytochrom P_{450}. Như vậy có sự tăng nồng độ của những thuốc này trong huyết tương và nguy cơ tăng độc tính. Nguy cơ ức chế hô hấp mạnh (mô tả với dextropropoxyphen: Antalvic). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Barbituric; fluoxetin; genthetimid hoặc thuốc tương tự; medifoxamin; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; thuốc an thần kinh các loại; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không nên uống rượu và không tự ý dùng thuốc và chế phẩm có rượu.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể ghi nhận với một vài sản phẩm, một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực học.

- *Xử lý*: Tốt nhất, không phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không thể lúc nào cũng kiểm soát được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần nguy hiểm nhất ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; benzamid; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Bepridil; bromocriptin hoặc thuốc tương tự; chất ức chế men chuyển; diazoxyd; dihydropyridin; diltiazem; levodopa; lidocain và thuốc tương tự; methyldopa; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu giảm kali máu; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp.

- *Phân tích*: Tác dụng hạ huyết áp nhẹ của dextropropoxyphen, cùng với các thuốc hạ huyết áp khác, có tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý:* Phải theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ theo thuốc dùng hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc tuỳ theo tình hình.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực. Lưu ý là rilmenidin, ở liều thông thường, không làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Sự ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích sự cùng kê đơn với chất này. Các tương

tác như vậy cũng chính là các tương tác của levodopa và người đọc nên xem ở họ thuốc này.

- *Xử lý*: Không nên dùng phối hợp này, vì tính đến nguy cơ thất bại điều trị.

Nicotin

- *Phân tích*: Nicotin có tính cảm ứng enzym, nên có thể kích thích chuyển hoá của một số thuốc và dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý*: Hãy thận trọng với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp trong khi điều trị thay thế nicotin và tuỳ trường hợp, nên xem lại liều lượng trong và sau điều trị. Nên nhớ rằng cảm ứng enzym là hiện tượng chỉ xuất hiện sau một số ngày, ngược lại với ức chế enzym là hiện tượng tức thời.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hưng hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc, nếu thấy điều trị tỏ ra không ổn định

Fluvoxamin; mianserin; paroxetin; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương kèm an thần mạnh, có hại đặc biệt cho người lái xe và sử dụng máy móc.
- *Xử lý*: Người kê đơn lưu ý sự tăng tác dụng an thần này để cho lời khuyên thích hợp: tránh lái xe hoặc vận hành máy móc; báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm...

Thuốc chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng ức chế thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa, nếu có phụ thuộc thuốc, phối hợp hai thuốc này có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, ghi nhận nguy cơ này khi gây mê và lựa chọn liều. Khuyên người bệnh báo cho thầy thuốc gây mê biết các thuốc đang dùng.

Oxaflozan; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không nên uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

DIACERHEIN

Thuốc có tính chất chống viêm, cơ chế tác dụng chưa rõ, nhưng khác với các thuốc chống viêm không steroid

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIACEREIN nang 50 mg

- Artrodar nang 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Các dẫn xuất anthraquinon bài tiết được vào sữa mẹ.
- **Trẻ em:** Do thiếu dữ liệu, chống chỉ định cho trẻ em dưới 15 tuổi.
- **Thời kỳ mang thai:** Các dị tật ở thai đã được mô tả ở súc vật. Không dùng thuốc trong những tháng đầu thai kỳ vì còn thiếu dữ liệu.
- **Suy gan:** Tính đến chuyển hoá của thuốc, chống chỉ định dùng trong suy gan nặng.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận**: Liều phải giảm xuống một nửa ở người suy thận nặng (độ thanh lọc creatinin <30mL/phút).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Giảm hấp thu diacerhein, có thể dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống mỗi thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

DIAZOXID

Thuốc chống tăng huyết áp và gây tăng glucose máu
chỉ sử dụng ở cơ sở chuyên khoa

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIAZOXID

- Hyperstat ống tiêm 15 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Tăng huyết áp:** Diazoxid, ngoài tính chất làm tăng glucose máu, còn chống tăng huyết áp và kháng niệu, có thể dẫn đến giữ nước và điện giải do đó ảnh hưởng đến điều trị chống tăng huyết áp.
- **Suy mạch vành**: Do tác dụng trên các sợi cơ trơn, diazoxid gây giãn mạch toàn thể kèm với giảm huyết áp và nhịp tim nhanh phản xạ, do đó chống chỉ định dùng ở người suy mạch vành.
- **Trường hợp khác:** Nhạy cảm với các benzothiadiazin (sulfamid lợi niệu). Vữa xơ động mạch.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Tiểu đường**: Diazoxid gây tăng glucose máu. Ngoài ra, thuốc còn làm giảm tiết insulin ở các tế bào beta đảo Langerhans. Tăng glucose máu kèm theo tăng acid lactic máu và hao hụt glycogen gan.
- **Thời kỳ mang thai**: Không nên dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy thận:** Do tính chất kháng niệu (giảm bài niệu và bài xuất điện giải).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Biguanid

- *Phân tích*: Diazoxid là thuốc chống tăng huyết áp khẩn cấp dùng tiêm tĩnh mạch (giãn tiểu động mạch và giảm sức cản ngoại vi). Thuốc gây tăng glucose máu và được sử dụng để điều trị một số trường hợp giảm glucose máu. Đối kháng dược lý trên sự điều hoà glucose máu. Có thể dùng phối hợp để hiệu chỉnh quá liều diazoxid.
- *Xử lý:* Việc sử dụng tuỳ thuộc mục tiêu điều trị. Có thể phối hợp để chữa quá liều diazoxid. Diazoxid được dùng chủ yếu ở cơ sở bệnh viện làm thuốc chống tăng huyết áp khẩn cấp hoặc để hiệu chỉnh một số thuốc hạ glucose máu.

Phenytoin

- *Phân tích:* Hàm lượng phenytoin trong huyết thanh có thể giảm, dẫn đến giảm tác dụng chống co giật của thuốc này. Cơ chế chưa rõ. Tuy nhiên, có thể diazoxid làm tăng chuyển hoá của phenytoin.
- *Xử lý:* Theo dõi hàm lượng của phenytoin trong huyết thanh và theo dõi người bệnh về sự giảm tác dụng hoặc tăng độc tính của phenytoin khi đưa thêm hoặc rút bỏ diazoxid trong phác đồ điều trị. Điều chỉnh liều của phenytoin theo nhu cầu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Amphetamin là thuốc cường giao cảm trực tiếp, nên cũng có thể làm tăng huyết áp. Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp dẫn đến tác dụng đối kháng và rất khó đạt cân bằng huyết áp.
- *Xử lý:* Ở người bệnh tăng huyết áp, nên tránh kê đơn các amphetamin.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ theo thuốc, giảm huyết áp có thể nhiều hay ít. Tuỳ tình hình, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị, gặp lại bác sĩ điều trị để tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ khi ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng thì phải từ từ.

Clonidin hoặc thuốc tương tự; methyldopa; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi niệu giữ kali

- *Phân tích*: Phối hợp hai chất chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Diazoxid gây tăng glucose máu, nên cảnh giác khi phối hợp hai thuốc tuỳ theo mục tiêu điều trị chính cần đạt. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi huyết áp đều đặn.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp .
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp chính đã lựa chọn trong và sau khi ngừng điều trị với clozapin. Thận trọng, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng acid uric máu và làm giảm tác dụng điều trị chống gút.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp hai thuốc trong cùng thời gian, nếu không thì điều trị chống gút sẽ thất bại.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Do dextropropoxyphen làm giảm huyết áp nhẹ, nên khi kết hợp với các thuốc giảm huyết áp khác, có thể tăng tác dụng làm giảm huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Phải theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ theo thuốc, giảm huyết áp có thể nặng nhiều hay ít. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu bị chóng mặt khi bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ điều trị để tuỳ tình hình, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ, khi ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng thì phải từ từ.

Insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Tương tác dược lực giữa một thuốc gây hạ glucose máu và một thuốc gây tăng glucose máu. Đối kháng dược lý.
- *Xử lý*: Trong trường hợp tiểu đường chưa được cân bằng về glucose máu, phối hợp này là chống chỉ định. Việc dùng diazoxid thường chỉ thực hiện tại cơ sở chuyên khoa có khả năng theo dõi liên tục.

Mineralocorticoid (corticoid - khoáng)

- *Phân tích*: Hiệu quả của thuốc chống tăng huyết áp bị giảm, có lẽ do các steroid gây giữ natri.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều, tuỳ theo tình hình. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ kế hoạch. Đặc biệt cảnh giác khi dùng với người bệnh cao tuổi.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Tác dụng tăng glucose máu của diazoxid có thể tăng. Không rõ tác dụng này tồn tại bao lâu một khi đã ngừng cho promazin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nên theo dõi thường xuyên nồng độ glucose trong máu nếu dùng phối hợp hai thuốc này. Nếu có thể, dùng một phenothiazin khác ít tiềm năng gây tăng glucose máu hơn thay cho promazin.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc có thể dẫn đến biến động lớn về huyết áp.
- *Xử lý*: Ít khi sử dụng các thuốc ức chế MAO, tương tác thì nhiều nhưng việc kê đơn thì hiếm, nên có ít các nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên cần tôn trọng thời hạn từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng dùng thuốc, mới kê đơn lại một thuốc ức chế MAO.

Thuốc cường giao cảm alpha-beta

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp phải thường xuyên. Tất cả phụ thuộc vào bối cảnh điều trị và dạng bào chế đã dùng. Nếu có thể, phải tránh phối hợp để ngăn ngừa nguy cơ quan trọng về thay đổi huyết áp.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Là tương tác đối kháng. Các thuốc cường giao cảm beta gây tăng huyết áp, vì vậy có thể giải thích tại sao các tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm khi dùng diazaxid cùng với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý*: Theo dõi đều đặn huyết áp. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ biến đổi huyết áp. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn và lưu ý đến dạng thuốc đã dùng để đánh giá mức độ biến đổi huyết áp (dùng các thuốc cường giao cảm beta trong hen hoặc trong đe doạ đẻ non).

Thuốc lợi tiểu giảm kali; furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tương tác ở 3 khâu: 1. Tăng tác dụng làm tăng glucose máu;
  2. Tăng tác dụng làm tăng acid uric máu;
  3. Tăng tác dụng làm tăng huyết áp.

- *Xử lý:* Chỉ thực hiện phối hợp này tại bệnh viện. Tuỳ theo mục tiêu điều trị và sinh bệnh lý của người bệnh, lưu ý 3 tác dụng trên để theo dõi lâm sàng và sinh học thích hợp.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein, diazoxid có thể đẩy các kháng vitamin K, đặc biệt là acenocoumarol (Sintrom), ra khỏi protein huyết tương. Nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Phối hợp thường chỉ thực hiện ở cơ sở bệnh viện. Cần điều chỉnh liều tuỳ theo tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian prothrombin. Cần tăng cường theo dõi tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) hoặc thời gian prothrombin khi bắt đầu, khi đang và khi kết thúc điều trị bằng diazoxid.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Dẫn chất salicylat; indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; thuốc chống viêm không steroid.

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận là chất có tác dụng giãn mạch và/hoặc dẫn đến giữ nước và điện giải. Nguy cơ suy thận cấp ở người bị mất nước.
- *Xử lý*: Xác minh là người bệnh được tiếp nước tốt, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), kiểm tra sự ổn định huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Tương tác này có thể có hậu quả trên tính toàn vẹn của chức năng thận và huyết áp, đặc biệt với indometacin hoặc các dẫn chất salicylat liều cao. Khuyên người bệnh theo dõi huyết áp đều đặn.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Dùng đồng thời thuốc chống tăng huyết áp hoặc thuốc có thể dẫn đến giảm huyết áp cùng với các thuốc gây mê barbituric có thể gây giảm huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh báo cho thầy thuốc gây mê biết các thuốc đã dùng.

DIDANOSIN

Thuốc chống virus dẫn chất của inosin, dùng trong nhiễm HIV làm thuốc lựa chọn hàng đầu hoặc để phối hợp với zidovudin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIDANOSIN viên nén 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg

- Videx viên nén 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Thiếu dữ liệu
- **Thời kỳ mang thai:** Thiếu dữ liệu ở người.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trẻ em**: Thiếu dữ liệu ở trẻ em dưới 3 tháng tuổi.
- **Suy gan**: Theo dõi enzym gan.
- **Trường hợp khác**: Bệnh thần kinh ngoại vi và viêm tuỵ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Bệnh gút:** Nguy cơ xuất hiện cơn gút ở người bệnh có bẩm chất dễ mắc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Ganciclovir

- *Phân tích:* Tăng độc tính của didanosin (bệnh thần kinh, tiêu chảy, viêm tuỵ) do tăng nồng độ của thuốc này trong huyết tương. Ngoài ra, thấy có hiện tượng suy tuỷ ở một vài người bệnh.
- *Xử lý:* Nếu không thể tránh được phối hợp thuốc, kiểm tra là có sự theo dõi huyết học, đếm số lượng và công thức máu; theo dõi lâm sàng: tiêu chảy, bệnh thần kinh ngoại vi; theo dõi tuỵ: lipase huyết thanh.

Quinidin

- *Phân tích:* Các muối magnesi có trong các tá dược của dạng uống didanosin dẫn đến tăng hàm lượng quinidin trong huyết tương và nguy cơ quá liều.
- *Xử lý:* Nếu không thể tránh được phối hợp, điều chỉnh kế hoạch dùng thuốc hoặc xem xét lại điều trị.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Asparaginase; azathioprin; estrogen hoặc thuốc tránh thai estroprogestogen; furosemid hoặc thuốc tương tự; methyldopa; natri valproat hoặc dẫn chất; nitrofuran; pentamidin; rượu; sulfamid kháng khuẩn; tetracyclin; thuốc lợi niệu thải kali.

- *Phân tích*: Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: tăng nguy cơ (do thuốc) xuất hiện viêm tuỵ.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và nếu cần, theo dõi sinh học chức năng tuỵ (amylase máu và nước tiểu).

Chất kháng acid

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn liên quan đến didanosin. Các thuốc kháng acid làm tăng pH dạ dày và do đó làm chậm giáng hoá didanosin. Tăng hấp thu và tăng cả nồng độ của didanosin trong huyết tương.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và sinh học các tác dụng không mong muốn liên quan đến didanosin: theo dõi huyết học (công thức máu), theo dõi lâm sàng: tiêu chảy, bệnh thần kinh ngoại vi; theo dõi tuỵ: lipase huyết thanh.

Cisplatin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Viên nén didanosin chứa một kháng acid. Có nguy cơ giảm hấp thu cisplatin qua đường tiêu hoá, tuỳ theo sự tăng pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh để cách ít nhất 2 giờ giữa các lần uống hai thuốc.

Dapson

- *Phân tích*: Có thể thất bại điều trị với dapson, dẫn đến tăng nhiễm khuẩn (thí dụ viêm phổi do *Pneumocystis carinii*). Cơ chế: Dapson rất khó tan ở pH trung tính. Chất đệm citrat-phosphat trong didanosin có thể cản trở sự hòa tan của dapson, làm giảm sự hấp thu thuốc này.
- *Xử lý:* Uống dapson trước didanosin từ 2 giờ trở lên.

Indinavir

- *Phân tích*: Tác dụng điều trị của indinavir có thể giảm. Cơ chế: chất đệm trong didanosin có thể làm giảm sự hấp thu indinavir.
- *Xử lý*: Uống hai thuốc này cách nhau 1 giờ vào lúc đói.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Viên nén didanosin chứa chất đệm có nguy cơ làm giảm hấp thu isoniazid qua đường tiêu hoá, tuỳ theo sự tăng pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Lithi

- *Phân tích:* Viên nén didanosin chứa chất đệm có nguy cơ làm giảm hấp thu lithi qua đường tiêu hoá, tuỳ theo sự tăng pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Pentamidin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xuất hiện viêm tuỵ, do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Tương tác dược lực học.

- *Xử lý*: Thường xuyên theo dõi lâm sàng, định lượng amylase trong máu.

Phenicol

- *Phân tích*: Viên nén didanosin chứa chất đệm, có nguy cơ làm giảm hấp thu các phenicol qua đường tiêu hoá, tuỳ theo sự tăng pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Phenytoin

- *Phân tích*: Viên nén didanosin chứa chất đệm có nguy cơ làm giảm hấp thu phenytoin qua đường tiêu hoá, tuỳ theo pH dạ dày.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Pyrimethamin; tetracyclin

- *Phân tích*: Chất đệm citrat trong tá dược của dạng didanosin uống có thể làm giảm hấp thu những thuốc phối hợp này, dẫn đến giảm hiệu lực của chúng.
- *Xử lý*: Uống những thuốc này trước didanosin 2 giờ hoặc sau 6 giờ.

Quinolon

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý của quinolon có thể giảm. Cơ chế: Các cation magnesi và nhôm trong chất đệm có trong viên nén didanosin làm giảm sự hấp thu ở đường tiêu hoá của các quinolon, thông qua cơ chế chelat hoá.
- *Xử lý*: Nếu không tránh được việc phối hợp thuốc, phải uống quinolon ít nhất 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau didanosin.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Tác dụng điều trị của các thuốc chống nấm imidazol có thể giảm. Cơ chế do chất đệm trong viên nén didanosin làm giảm sự hấp thu của các thuốc chống nấm này.
- *Xử lý*: Uống thuốc chống nấm imidazol ít nhất 2 giờ trước khi uống didanosin.

Vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Viên nén didanosin chứa chất đệm có nguy cơ giảm hấp thu vincristin qua đường tiêu hoá, tuỳ theo pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Zalcitabin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xuất hiện bệnh thần kinh ngoại biên và viêm tuỵ, do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Tương tác dược lực học.

- *Xử lý*: Thường xuyên theo dõi lâm sàng, định lượng amylase máu.

Ranitidin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của didanosin có thể tăng, còn tác dụng của ranitidin có thể giảm. Cơ chế: Sự ức chế sản xuất acid dạ dày bởi ranitidin có thể làm tăng sinh khả dụng của didanosin.
- *Xử lý:* Có lẽ không phải điều chỉnh gì trong điều trị.

DIHYDROPYRIDIN (DẪN CHẤT)

Thuốc ức chế dòng calci qua màng,
dùng trong chứng đau thắt ngực và bệnh tăng huyết áp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMLODIPIN viên nén 5 mg; 10 mg; nang 5 mg

- Amlocor 5, viên nén 5 mg
- Amlocor 10, viên nén 10 mg
- Amlor nang 5 mg
- Amtim nang 5 mg
- Amlopress 5, viên nén 5 mg
- Amlopress 10, viên nén 10 mg
- Lodimax viên nén 5 mg; 10mg
- Lykamilox viên nén 5mg

FELODIPIN viên nén 5 mg; 10 mg; viên nén tác dụng chậm 5 mg

- Logimax viên nén tác dụng chậm 5 mg
- Plendil viên nén 5 mg
- Plendil viên nén 5 mg
- Plendil ER viên nén 10 mg

ISRADIPIN dung dịch tiêm 1 mg/ 10 mL

- Lomir dung dịch tiêm 1 mg/ 10 mL

LACIDIPIN viên nén 2 mg

- Lacipil viên nén 2 mg

MANIDIPIN viên nén 20 mg

- Madiplot 20, viên nén 20 mg

NICARDIPIN nang 40 mg

- Vasodin nang 40 mg

NIFEDIPIN viên nén 10 mg; 20 mg; 30 mg; nang 5 mg; 10 mg

- Adalat viên nén 10 mg; nang 5 mg
- Adalat LA viên nén 30 mg
- Alat nang 10 mg
- Apo-Nifed PA nang 20mg
- Calanif nang 5 mg
- Cardipin viên nén 20 mg
- Nifedipin viên nén 10 mg; 20 mg
- Nifehexal Retard nang 20mg

NIMODIPIN viên nén 30 mg; dung dịch tiêm truyền 10 mg/50 mL

- Bredin viên nén 30 mg
- Nimotop dung dịch tiêm truyền 10 mg/50 mL
- Nimotop viên nén 30 mg

NISOLDIPIN viên nén 5 mg

- Norvase viên nén 5 mg; 10mg
- Syscor viên nén 5 mg

NITRENDIPIN viên nén 10 mg

- Baypress viên nén 10 mg
- Nidrel viên nén 10 mg; 20mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Các thuốc này qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Nifedipin, nitrendipin, felodipin gây quái thai ở một số loài động vật. Nếu dùng những thuốc này, cần phải dùng cách tránh thai hiệu quả cho phụ nữ ở thời kỳ sinh đẻ.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với dihydropyridin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Ciclosporin

- *Phân tích*: Phối hợp nifedipin-ciclosporin được sử dụng để điều trị tăng huyết áp do ciclosporin gây ra, thậm chí còn bảo vệ chống nhiễm độc thận do ciclosporin. Nhưng các tác dụng không mong muốn của nifedipin có thể tăng (đỏ bừng, ban da) và tăng nguy cơ phì đại ở lợi đã được ghi nhận. Chú ý, khi phối hợp với nicardipin, hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh có thể tăng gấp đôi, thậm chí gấp ba. Cần có thêm các nhận xét khác đối với các dihydropyridin khác.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Với nicardipin, nên giảm khoảng một nửa liều ciclosporin và theo dõi thật cẩn thận hàm lượng ciclosporin trong huyết thanh và chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Nếu các dihydropyridin khác được dùng, nên theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu, và chuyển các nhận xét đến trung tâm cảnh giác thuốc. Lưu ý là ciclosporin biến động mạnh giữa các cá thể người bệnh và việc theo dõi phải đều đặn.

Dantrolen

- *Phân tích:* Các trường hợp rung thất gây tử vong đã được thấy ở súc vật. Do thận trọng, cần tránh phối hợp với các dihydropyridin ở người bệnh.
- *Xử lý:* Không chuốc lấy nguy cơ, nếu không bố trí mọi phương tiện để theo dõi và can thiệp tức khắc (khoa hồi sức).

Diltiazem

- *Phân tích*: Diltiazem làm tăng nồng độ của nifedipin trong huyết tương, còn nifedipin làm tăng nồng độ của diltiazem trong huyết tương. Tác dụng dược độc học và tác dụng độc của nifedipin hoặc của diltiazem có thể tăng. Cơ chế: có lẽ do giảm thanh lọc ở gan. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh về tăng tác dụng phụ của nifedipin hoặc của diltiazem và điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Disopyramid; flecainid hoặc thuốc tương tự; quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp dihydropyridin với một vài thuốc chống loạn nhịp khác có thể dẫn đến nhịp tim chậm quá mức.
- *Xử lý:* Không nên dùng những thuốc này trong vòng 48 giờ trước hoặc 24 giờ sau khi dùng các chất đối kháng calci có tính chất giảm lực co cơ. Nếu phải thực hiện phối hợp này, nên theo dõi điện tâm đồ.

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực cao với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir và các thuốc được chuyển hoá hoặc

nghi được chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này sẽ gây giảm chuyển hoá của thuốc phối hợp với ritonavir và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ hạ huyết áp và phù ngoại vi, đối với các dẫn chất dihydropyridin (nifedipin và nicardipin). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ biểu hiện nhiễm độc và giảm liều của thuốc chẹn calci.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric

- *Phân tích*: Nồng độ nifedipin trong huyết thanh giảm, gây giảm hiệu lực của thuốc. Cơ chế: Tăng chuyển hoá của nifedipin do cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều nifedipin tuỳ theo đáp ứng. Có thể cần phải dùng nifedipin với liều cao hơn.

Calci

- *Phân tích*: Phối hợp có thể sử dụng để điều trị quá liều do thuốc chẹn calci và ngược lại. Tác dụng dược lý đạt được chủ yếu với calci tiêm tĩnh mạch, calci uống ít có hoặc không có tác dụng. Như vậy, phối hợp thuốc làm giảm tác dụng của các thuốc chẹn calci.
- *Xử lý:* Phối hợp này đã được dùng để kiểm soát hạ huyết áp và nhịp tim chậm do verapamil gây ra. Có thể dùng phối hợp này để điều trị quá liều do thuốc chẹn calci, hoặc rung tim do calci gluconat gây ra.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp kê đơn ban đầu, trong và sau khi ngừng điều trị với clozapin. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Dextropropoxyphen có tác dụng hạ huyết áp nhẹ. Với các thuốc hạ huyết áp khác, tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Cần phải theo dõi huyết áp trong khi phối hợp (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ thuốc đã dùng, hạ huyết áp có thể nặng nhẹ khác nhau. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh, nếu thấy chóng mặt lúc đầu điều trị, gặp lại bác sĩ điều trị để tuỳ trường hợp điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ, khi ở tư thế nằm hoặc ngồi chuyển sang tư thế đứng phải từ từ.

Glucocorticoid; indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; tetracosactid; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm ức chế tổng hợp ở thận prostaglandin là chất gây giãn mạch và/ hoặc dẫn đến giữ muối và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người mất nước.
- *Xử lý:* Cần cung cấp đầy đủ nước cho người bệnh, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Kiểm tra sự ổn định huyết áp động mạch, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Thận trọng đặc biệt khi phối hợp với indometacin hoặc các dẫn chất salicylat liều cao. Khuyên người bệnh tự theo dõi đều đặn huyết áp.

Nicorandil

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống tăng huyết áp (trong đó có nicorandil) có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến choáng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch trong và khi ngừng một trong hai thuốc. Chú ý đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Nitrat chống đau thắt ngực; phenothiazin; thuốc an thần kinh khác nhau; thuốc chủ vận morphin; thuốc chẹn alpha; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ sản phẩm, hạ huyết áp có thể nặng nhiều hay ít. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc, tuỳ theo trường hợp. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ, khi ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng, phải từ từ.

Phenytoin

- *Phân tích:* Nồng độ phenytoin trong huyết tương có thể tăng, làm tăng nguy cơ độc tính. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Giám sát độc tính của phenytoin ở bệnh nhân và theo dõi nồng độ của phenytoin khi bắt đầu và khi ngừng nifedipin. Điều chỉnh liều của phenytoin nếu cần thiết.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời với dihydropyridin có thể dẫn đến thay đổi huyết áp nhiều.

- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO ít được sử dụng, tương tác lại nhiều và hiếm được kê đơn, nên ít có các nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên nên thận trọng giữ khoảng cách từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng dihydropyridin trước khi kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

Rifampicin

- *Phân tích:* Tác dụng điều trị của nifedipin có thể giảm. Cơ chế do chuyển hoá của nifedipin ở thành ruột (cytochrom P_{450} $3A_4$) có thể tăng do rifampicin.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp hoặc triệu chứng đau thắt ngực ở người bệnh. Điều chỉnh liều của nifedipin cho phù hợp hoặc xem xét dùng một thuốc chống tăng huyết áp khác để thay thế.

Saquinavir

- *Phân tích:* Do hiện tượng cạnh tranh ở khâu cytochrom P_{450}, saquinavir có thể làm giảm chuyển hoá của các dihydropyridin kèm hậu quả là tăng nồng độ của chúng trong huyết tương và tăng độc tính.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện tác dụng độc.

Sotalol

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp. Tuy nhiên sotalol được dùng làm thuốc chống loạn nhịp nhiều hơn là thuốc làm hạ huyết áp. Có thể phối hợp dihydropyridin và thuốc chẹn beta, với điều kiện là chọn đúng chất dihydropyridin nhưng cũng phải chỉ định cho đúng (xem thuốc chẹn beta).
- *Xử lý*: Hiếm khi sotalol được kê đơn làm thuốc hạ huyết áp, tuy nhiên mục tiêu điều trị có thể là chữa cả tăng huyết áp và rối loạn nhịp. Trong trường hợp này, nên xây dựng kế hoạch dùng thuốc. Lúc bắt đầu điều trị, cần đo đều đặn huyết áp động mạch cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Tacrolimus

- *Phân tích:* Nồng độ tacrolimus trong máu có thể tăng, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính. Cơ chế có lẽ do nifedipin ức chế chuyển hoá của tacrolimus ở gan.
- *Xử lý*: Theo dõi chức năng thận và nồng độ tacrolimus trong máu trong khi dùng phối hợp nifedipin và tacrolimus và khi ngừng nifedipin. Điều chỉnh liều của tacrolimus nếu cần.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Mặc dầu có sự tăng tác dụng hạ huyết áp, vẫn gặp phối hợp này. Tuy nhiên, nên cảnh giác, do có thêm tính chất giảm lực co cơ (kể cả dưới dạng thuốc nhỏ mắt với chất chẹn beta) ở người suy tim có kiểm soát hay không. Ở người suy mạch vành, giãn mạch do dihydropyridin gây nên có thể dẫn đến nhịp tim nhanh phản xạ vừa phải bởi thuốc chẹn beta.

- *Xử lý*: Tính đến bối cảnh sinh lý bệnh học của người bệnh. Tất cả phụ thuộc vào mục tiêu điều trị chính (đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp) và thời gian điều trị với thuốc này hoặc thuốc kia. Có thể có thất bại trong điều trị tăng huyết áp.

Thuốc chống loét kháng H_2 typ cimetidin

- *Phân tích*: Tác dụng của nifedipin có thể tăng. Cơ chế có lẽ do chuyển hoá của nifedipin ở gan bị giảm do cimetidin ức chế các oxydase gan (cytochrom P_{450}) làm nhiệm vụ chuyển hoá một số thuốc. Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý*: Theo dõi bệnh nhân về những tác dụng biến đổi của nifedipin khi bắt đầu, khi ngừng hoặc khi thay đổi liều của cimetidin. Điều chỉnh liều của nifedipin cho phù hợp.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp này, thì tăng cường theo dõi huyết áp, trong và khi ngừng điều trị với một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều, tuỳ tình hình. Nhấn mạnh đến kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Có thể gia tăng hạ huyết áp, mặc dầu các thuốc chẹn calci có thể có ích để ngăn ngừa nhịp tim nhanh trên thất, tăng huyết áp và co thắt mạch vành trong khi phẫu thuật.
- *Xử lý*: Tương tác cần được thầy thuốc gây mê xử lý tuỳ theo các thông số theo dõi ở thời điểm can thiệp.

DILTIAZEM

Thuốc ức chế dòng calci qua màng, dùng trong chứng đau thắt ngực

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DILTIAZEM viên nén 60 mg

- Tildiem viên nén 60 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ.

- **Thời kỳ mang thai:** Diltiazem gây quái thai ở một số động vật. Cần phải áp dụng tránh thai hiệu quả, khi điều trị bằng thuốc này.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích mức độ 3

- **Suy tim**: Diltiazem là chất đối kháng calci, làm giảm lực co cơ tim. Thuốc có nguy cơ làm suy tim mất bù.
- **Trường hợp khác**: Bloc nhĩ-thất hoặc nhịp tim chậm nặng.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Một số hiếm trường hợp tăng nhất thời các transaminase đã được mô tả.
- **Người cao tuổi:** Vì tác dụng làm chậm nhịp tim, cần sử dụng thận trọng diltiazem ở người cao tuổi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Dantrolen

- *Phân tích*: Nhiều trường hợp rung thất gây chết thường xuyên được thấy trên súc vật. Do thận trọng, chống chỉ định phối hợp (bepridil, diltiazem, verapamil) và tránh phối hợp dihydropyridin, ngay cả ở một số người bệnh mà phối hợp này cũng không thấy có tai biến nào.
- *Xử lý*: Không phối hợp, nếu không có phương tiện để theo dõi và can thiệp ngay (khoa hồi sức).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích*: Amiodaron có thể làm tăng chứng chậm nhịp tim do một vài thuốc chẹn beta, diltiazem hoặc verapamil gây ra. Rối loạn nhịp xoang và bloc nhĩ - thất có thể xuất hiện, nhất là ở người bệnh có tiền sử rối loạn nhịp xoang.
- *Xử lý*: Nếu phải thực hiện phối hợp thuốc này, cần giảm liều và theo dõi điện tâm đồ. Amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên tác dụng của tương tác có thể còn thể hiện nhiều tuần sau khi ngừng điều trị.

Dihydropyridin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng chống loạn nhịp và tác dụng không mong muốn của những thuốc này. Các dihydropyridin gây nhịp tim chậm kém rõ nét hơn diltiazem nhiều, thậm chí còn gây nhịp tim nhanh. Tuy nhiên phối hợp hai thuốc sẽ dẫn đến tác dụng chậm nhịp tim rất rõ. Phối hợp không hợp lý giữa hai thuốc thuộc cùng một nhóm.

- *Xử lý*: Phối hợp cần tránh này chỉ có thể được thầy thuốc chuyên khoa thực hiện khi có phương tiện theo dõi điện tâm đồ. Thực vậy, phối hợp các thuốc chống loạn nhịp thường rất tế nhị, đòi hỏi phải tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ. Thông tin cho thầy thuốc không chuyên khoa tim về nguy cơ chậm nhịp tim quá mức, khi phối hợp diltiazem hoặc verapamil. Nguy cơ loạn nhịp với các dihydropyridin chủ yếu được gây ra bởi chứng nhịp tim nhanh phản xạ của thuốc giãn mạch.

Disopyramid

- *Phân tích:* Diltiazem, có tính chất giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm), khi phối hợp với disopyramid, có thể dẫn đến nhịp tim chậm quá mức.
- *Xử lý*: Khuyên không dùng disopyramid trong vòng 48 giờ trước hoặc trong vòng 24 giờ sau khi dùng các chất đối kháng calci có tính chất giảm lực co cơ. Nếu phải thực hiện phối hợp này, nên theo dõi điện tâm đồ.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Các chất ức chế HMG-CoA reductase

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết tương của một số chất ức chế HMG-CoA reductase (như atorvastatin, lovastatin...) có thể tăng, làm tăng nguy cơ độc tính (thí dụ tiêu cơ vân, viêm cơ). Cơ chế có thể có sự ức chế chuyển hoá (CYP_3A_4) của chất ức chế HMG-CoA reductase.
- *Xử lý:* Nếu việc dùng diltiazem cùng với các thuốc trên là không tránh được, khuyên người bệnh phản ánh cho thầy thuốc khi cơ bị đau, nhạy cảm đau hoặc yếu. Pravastatin là thuốc ít tương tác nhất, nên có thể sử dụng làm thuốc thay thế tương đối an toàn.

Calci

- *Phân tích:* Có thể dùng phối hợp này để điều trị quá liều thuốc chẹn calci hoặc ngược lại. Tác dụng dược lý đạt được chủ yếu với calci tiêm tĩnh mạch. Như vậy calci tiêm tĩnh mạch làm giảm tác dụng của các thuốc chẹn calci.
- *Xử lý:* Phối hợp này đã được sử dụng để kiểm soát hạ huyết áp và nhịp tim chậm do verapamil. Có thể dùng phối hợp để điều trị quá liều thuốc chẹn calci, hoặc rung tim do calci gluconat gây nên. Calci uống không có hoặc ít có tác dụng.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Nồng độ carbamazepin trong huyết thanh có thể tăng và độc tính của carbamazepin có thể xảy ra, tuy nhiên giả thuyết này chưa được xác minh.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ của carbamazepin trong huyết thanh và quan sát người bệnh về các dấu hiệu độc hoặc mất tác dụng của carbamazepin khi

thêm diltiazem hoặc ngừng thuốc này trong phác đồ điều trị. Cần điều chỉnh liều của carbamazepin khi ngừng diltiazem.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, do một nhóm cytochrom P_{450} bị ức chế.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp này, theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều ciclosporin lúc đầu và lúc cuối điều trị với diltiazem, hoặc verapamil. Lưu ý là nồng độ ciclosporin trong huyết thanh biến động nhiều giữa các cá thể bệnh nhân và sự theo dõi phải đều đặn.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp đã kê đơn ban đầu, trong và sau khi ngừng điều trị bằng clozapin. Cần thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Corticosteroid (methylprednisolon)

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý và độc tính của methylprednisolon có thể tăng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế do chuyển hoá của methyl prednisolon (CYP_3A_4) có thể bị ức chế. Ngoài ra, ức chế P-glycoprotein có thể góp phần vào tương tác.
- *Xử lý*: Cần theo dõi cẩn thận đáp ứng của người bệnh đối với methylprednisolon khi phối hợp với diltiazem. Điều chỉnh liều methylprednisolon nếu cần.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Dextropropoxyphen có tác dụng hạ huyết áp nhẹ. Với các thuốc hạ huyết áp khác, có sự tăng tác dụng làm hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Cần theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc (trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ thuốc, hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Tuỳ tình hình, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu bị chóng mặt lúc đầu điều trị, nên gặp lại thầy thuốc điều trị để nếu cần, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ khi ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng phải từ từ.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Diltiazem có thể làm tăng nồng độ của digoxin, có thể dẫn đến độc tính của digoxin. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác không thấy

có ảnh hưởng gì đến nồng độ digoxin. Cơ chế hình như diltiazem làm giảm sự thanh lọc của digoxin ở thận hoặc ngoài thận.

Xử lý: Theo dõi nồng độ trong huyết thanh các digoxin ở bệnh nhân đang dùng diltiazem. Nếu thấy tăng nồng độ digoxin hoặc có dấu hiệu độc, thì có thể phải giảm liều digoxin.

Insulin

- *Phân tích:* Tác dụng hạ glucose máu của insulin có thể bị giảm. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Không cần phải có thận trọng đặc biệt. Nếu nghi có tương tác, cân nhắc xem có cần phải tăng liều insulin. Cần theo dõi glucose máu.

Litli

- *Phân tích*: Tương tác còn bàn cãi. Thông báo những trường hợp có tăng hoặc giảm nồng độ lithi trong huyết thanh, dẫn đến độc thần kinh, biểu hiện dưới dạng buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất điều vận, run...
- *Xử lý*: Trước sự trái ngược này, quan trọng là theo dõi lithi máu chính xác khi bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị bằng diltiazem. Chuyển các nhận xét đến Trung tâm cảnh giác thuốc nếu có.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Diltiazem và verapamil là những chất ức chế một số cytochrom P_{450} và có thể dẫn đến tăng nồng độ của thuốc phối hợp trong huyết thanh và gây độc tính của thuốc này.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược động học này; nên theo dõi cẩn thận nồng độ trong huyết thanh của thuốc có phạm vi điều trị hẹp.

Nicorandil; thuốc chẹn alpha; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ thuốc sử dụng, hạ huyết áp có thể nặng ít hay nhiều. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu bị chóng mặt lúc bắt đầu điều trị, nên gặp lại thầy thuốc điều trị để điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc, tuỳ theo trường hợp. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ, khi đang ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng, phải từ từ.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Dùng đồng thời với diltiazem có thể dẫn đến biến đổi huyết áp quan trọng.

- *Xử lý*: Hiếm khi sử dụng các thuốc ức chế MAO, các tương tác thì nhiều và các đơn thuốc lại hiếm gặp, nên có ít các nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên, nên giữ một khoảng thời gian từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng diltiazem, trước khi bắt đầu kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

Saquinavir

- *Phân tích:* Do cạnh tranh ở cytochrom P_{450}, saquinavir có thể làm giảm chuyển hoá của những thuốc được chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, kèm theo hậu quả là tăng nồng độ của chúng trong huyết tương và tăng độc tính. Diltiazem cũng là một trong số thuốc này.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện tác dụng độc.

Sotalol

- *Phân tích:* Do tác dụng giảm lực co cơ rõ nét của những thuốc này, có nguy cơ chậm nhịp tim quá mức, bệnh nút xoang, rối loạn dẫn truyền xoang và nhĩ thất và suy tim.
- *Xử lý:* Chỉ có thể kê đơn phối hợp thuốc nếu có thể theo dõi điện tâm đồ đều đặn, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi và ở lúc đầu điều trị. Cần chú ý khi ngừng hai thuốc ở người suy mạch vành.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Nồng độ tacrolimus có thể tăng, gây tăng độc tính. Cơ chế: do chuyển hoá tacrolimus ở gan bị ức chế.
- *Xử lý*: Nên giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận qua việc định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong khi điều trị và sau khi ngừng.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý và độc tính của theophylin có thể tăng. Cơ chế: có thể do chuyển hoá của theophylin bị ức chế bởi diltiazem.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ của theophylin trong huyết tương và độc tính ở người bệnh. Điều chỉnh liều cho phù hợp.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của một số thuốc chẹn beta có thể tăng. Nhịp tim chậm triệu chứng có thể xảy ra. Cơ chế: có thể có sự ức chế chuyển hoá oxy hoá của thuốc chẹn beta và hiệp đồng tác dụng dược lý.
- *Xử lý:* Nếu nghi có tương tác, cân nhắc giảm liều của thuốc chẹn beta. Nếu nhịp tim chậm, có thể phải dùng thuốc khác thay thế.

Thuốc chống loét kháng H_2 typ cimetidin

- *Phân tích*: Tác dụng điều trị và tác dụng độc của diltiazem có thể tăng do các chất kháng histamin H_2. Cơ chế: sinh khả dụng của diltiazem có thể tăng do giảm thoái biến khi qua gan lần đầu.
- *Xử lý*: Giảm liều của diltiazem nếu có dấu hiệu độc tính

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp này, thì tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong và khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều tuỳ trường hợp. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người cao tuổi.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích:* Sử dụng thuốc chống tăng huyết áp hoặc thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp đồng thời với các thuốc gây mê barbituric có thể gây hạ huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh báo cho người gây mê biết các thuốc đang dùng.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Có thể tăng hạ huyết áp, mặc dầu các thuốc chẹn calci có thể có ích để ngăn ngừa nhịp tim nhanh trên thất, tăng huyết áp và co thắt mạch vành trong khi phẫu thuật.
- *Xử lý:* Tương tác do thầy thuốc gây mê xử lý tuỳ theo các thông số theo dõi ở thời điểm phẫu thuật.

DIPYRIDAMOL

Thuốc giãn mạch vành chống kết tụ tiểu cầu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIPYRIDAMOL viên nén 150 mg

- Cleridium viên nén 150 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/ mang thai**: Nên tránh vì còn thiếu dữ liệu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích mức độ 3

Heparin

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Tuy phối hợp này vẫn có thể thực hiện, nhưng buộc phải theo dõi bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell, thời gian cephalin kaolin) trong và sau khi điều trị bằng heparin. Tốt nhất là tìm một giải pháp điều trị khác.

Ticlopidin

- *Phân tích:* Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu, làm tăng nguy cơ chảy máu. Hiện nay tương tác này hình như không được thừa nhận, không có nhận xét lâm sàng nào xác nhận nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Tuy phối hợp này vẫn có thể thực hiện, nhưng buộc phải theo dõi chặt chẽ bằng những thử nghiệm đông máu thích hợp trong và sau khi điều trị bằng ticlopidin hoặc dipyridamol.

Thuốc uống chống đông kháng vitamin K

- *Phân tích:* Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Hiện nay, tương tác này hình như không được thừa nhận, không có nhận xét lâm sàng nào xác nhận nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Tuy phối hợp này vẫn có thể thực hiện nhưng do thận trọng, đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Quick, tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Adenosin

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý của adenosin có thể tăng do dipyridamol, nên khi tiêm nhanh adenosin cả liều có thể gây nhịp tim chậm nghiêm trọng. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế do chuyển hoá hoặc vận chuyển adenosin có thể bị ức chế.
- *Xử lý:* Do nửa đời của adenosin ngắn, nên không cần phải thận trọng, đặc biệt khi dùng adenosin để gây tác dụng giống như gắng sức trong khi làm hiện hình tim, cần phải giảm tốc độ truyền ban đầu. Điều chỉnh liều adenosin tuỳ theo đáp ứng.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu, cũng làm tăng nguy cơ chảy máu. Hiện nay tương tác này hình như không được thừa nhận, không có nhận xét lâm sàng nào xác nhận nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Tuy phối hợp này vẫn có thể thực hiện, nhưng buộc phải theo dõi chặt chẽ bằng những thử nghiệm đông máu thích hợp trong và sau khi điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid.

Thuốc tiêu huyết khối

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu, cũng làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Nói chung, kê đơn và dùng các thuốc tiêu huyết khối là do các thầy thuốc chuyên khoa (chuyên khoa tim và thầy thuốc cấp cứu) vì phạm vi điều trị của những thuốc này hẹp và cách dùng tế nhị. Nếu phối hợp này cần thiết, buộc phải theo dõi bằng những thử nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin - kaolin). Tốt nhất, nên tìm một giải pháp điều trị khác, nếu có thể được.

DISOPYRAMID

Thuốc chống loạn nhịp có tác dụng ổn định màng
(nhóm Ia của Vaughan - Williams)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DISOPYRAMID nang100 mg

- Rytmodan nang100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Disopyramid được phát hiện trong sữa mẹ, nên tránh cho con bú, do tính chất dược lý của thuốc.
- **Thời kỳ mang thai:** Disopyramid qua hàng rào nhau thai, người ta biết disopyramid có thể kích thích co tử cung.
- **Suy tim:** Tác dụng giảm lực co cơ và do đó tác dụng gây suy giảm cơ tim của disopyramid tăng lên ở người suy tim, kèm theo nguy cơ truỵ tim hoặc rối loạn nhịp nặng thêm. Chống chỉ định trong trường hợp bloc nhĩ-thất độ 2 và 3.

- **Trường hợp khác**: Kéo dài khoảng QT. Blốc nhĩ - nhất và blốc nhánh hoàn toàn là những chống chỉ định dùng disopyramid.

Thận trọng: mức độ 2

- **Glôcôm/ phì đại tuyến tiền liệt/ u tuyến tiền liệt**: Disopyramid có những tác dụng không mong muốn kiểu atropin. Thuốc có thể dẫn đến bí tiểu tiện cấp ở người phì đại tuyến tiền liệt và rối loạn điều tiết trong trường hợp glocom.
- **Suy thận:** Tăng độc tính với cơ tim do chậm đào thải kèm theo nguy cơ tác dụng suy giảm trên tim và hạ huyết áp .
- **Bệnh nhược cơ:** Nguy cơ rối loạn nặng thêm

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Người cao tuổi:** Tai biến hạ glucose máu đã được thông báo chủ yếu ở người cao tuổi, do đó phải theo dõi glucose máu ở nhóm người bệnh này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; bretylium; bepridil; vincamin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng tác dụng: hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn và phát thuốc cho phối hợp có tiềm năng gây chết này.

Benzamid

- *Phân tích*: Duy nhất sultoprid trong nhóm benzamid có thể có nguy cơ. Mọi thuốc giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm) như disopyramid đều có thể dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là xoắn đỉnh, do thêm các tính chất điện sinh lý của sultoprid.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và phải cấm dùng phối hợp này.

Cisaprid

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế: có thể do cộng tác dụng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng cisaprid cho bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III.

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích*: Tương tác chỉ được mô tả với astemizol (Hismanal), một kháng histamin kháng H_1 được coi là không an thần; tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng đặc biệt của nhịp thất, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức), đôi khi tiến triển đến rung thất chết người.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp. Nên chọn một kháng histamin khác không an thần, không gây xoắn đỉnh (cetirizin, loratadin).

Macrolid

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh, do hiệp đồng tác dụng, được mô tả chỉ riêng với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức). Trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt là dạng tiêm tĩnh mạch, có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ - thất).
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây chết này. Ngay cả khi dùng một mình, erythromycin tiêm tĩnh mạch có thể dẫn đến các rối loạn nhịp tim. Khuyên không nên tiêm nhanh cả liều, mà truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia nhỏ, thời gian truyền mỗi lần ít nhất 60 phút.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp cùng một nhóm. Phối hợp không hợp lý.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây chết này.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng sparfloxacin cho bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III. Các kháng sinh quinolon khác mà không kéo dài khoảng QT hoặc không bị chuyển hoá bởi isozym CYP_3A_4 có thể là những thuốc thay thế phù hợp. Tránh dùng gatifloxacin và moxifloxacin ở bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA hoặc nhóm III.

Thioridazin

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế do có thể hiệp đồng kéo dài khoảng QT.

- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng thioridazin ở bệnh nhân đang dùng một số thuốc chống loạn nhịp bao gồm disopyramid.

Verapamil

- *Phân tích:* Hai thuốc đều có tác dụng giảm lực co cơ nên có nguy cơ tăng tác dụng chống loạn nhịp và tác dụng không mong muốn của những thuốc này. Một số trường hợp tử vong đã được mô tả.
- *Xử lý:* Disopyramid không được dùng trong vòng 48 giờ trước hoặc trong vòng 24 giờ sau khi dùng verapamil, do các tính chất giảm lực co cơ của những thuốc này.

Ziprasidon

- *Phân tích:* Có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế do có thể hiệp đồng hoặc cộng hợp kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng ziprasidon ở bệnh nhân đang dùng một số thuốc chống loạn nhịp bao gồm disopyramid.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích mức độ 3

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Khi phối hợp các dihydropyridin có tính chất giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm) với một vài thuốc chống loạn nhịp, có thể dẫn đến nhịp tim chậm quá mức.
- *Xử lý:* Khuyên không nên dùng những thuốc này trong vòng 48 giờ trước hoặc trong vòng 24 giờ sau khi dùng các chất đối kháng calci có tính chất giảm lực co cơ. Nếu phối hợp này cần phải thực hiện, nên theo dõi điện tâm đồ. Nên biết rằng một số dihydropyridin giảm lực co cơ nhiều hay ít.

Diltiazem

- *Phân tích*: Khi phối hợp diltiazem, có tính chất giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm) với disopyramid, có thể dẫn đến nhịp tim chậm quá mức.
- *Xử lý*: Khuyên không nên dùng disopyramid trong vòng 48 giờ trước hoặc trong vòng 24 giờ sau khi dùng chất đối kháng calci có tính chất giảm lực co cơ. Nếu phối hợp này cần phải thực hiện, nên theo dõi điện tâm đồ.

Halofantrin; mineralocorticoid; pentamidin; thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh, khi phối hợp thuốc, do cộng hợp các tác dụng điện sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.

Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).

- *Xử lý*: Không nên dùng phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, bố trí theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Nhắc người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy các triệu chứng hạ kali máu: mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Dùng lâu dài thuốc nhuận tràng làm trơn (tương tự như tiêu chảy nặng) có thể gây hạ kali máu.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc nhuận tràng làm trơn với disopyramid, phòng ngừa hạ kali máu bằng cách cung cấp kali và nếu cần, tuỳ theo lâm sàng, theo dõi điện tâm đồ (nguy cơ hạ kali máu xảy ra ít hơn so với thuốc nhuận tràng kích thích). Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy các triệu chứng hạ kali máu: mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin -B

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh, khi phối hợp với amphotericin B tiêm. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức) và tự động mất đi.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp amphotericin B tiêm với disopyramid là cần thiết, có thể ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường giám sát người bệnh và theo dõi điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy các triệu chứng hạ kali máu: mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Barbituric; carbamazepin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích*: Do cảm ứng enzym, có sự giảm nồng độ của disopyramid trong huyết thanh tới mức không có hiệu lực.
- *Xử lý*: Theo dõi điện tâm đồ, lâm sàng, nồng độ thuốc chống loạn nhịp trong huyết thanh và nếu cần, điều chỉnh liều.

Các chất cholinergic

- *Phân tích*: Các tính chất kháng cholinergic của disopyramid có thể ảnh hưởng đến tác dụng cholinergic cần tìm kiếm.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ thất bại hoặc giảm tác dụng điều trị, nếu mục tiêu điều trị chính đòi hỏi phải kê đơn thuốc tác dụng cholinergic. Hỏi người bệnh khi

lặp lại đơn thuốc điều trị. Tác dụng kháng cholinergic có thể yếu hoặc vừa (dạng tại chỗ: Thuốc rỏ mắt).

Clozapin

- *Phân tích*: Tăng tính chất kháng cholinergic do hiệp đồng tác dụng không mong muốn. Những tác dụng này thể hiện bằng tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Phải lưu ý đến những tác dụng phụ của loại thuốc này. Nếu phải thực hiện phối hợp này theo mục tiêu điều trị, báo cho người bệnh về những tác dụng không mong muốn có thể gặp. Tránh dùng cho người có vấn đề về tuyến tiền liệt và người bị glocom.

Flecainid hoặc thuốc tương tự; lidocain hoặc thuốc tương tự; mexiletin

- *Phân tích*: Các phối hợp với thuốc chống loạn nhịp thuộc nhóm khác trong phân loại Vaughan -Williams, cần được tăng cường theo dõi (điện tâm đồ), nhất là với disopyramid.
- *Xử lý*: Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp với nhau cần có sự chuyên khoa, kể cả trong nội bộ chuyên khoa tim và phải có phương tiện theo dõi (khoa hồi sức tim).

Furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; tetracosactid; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường giám sát người bệnh và theo dõi điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy các triệu chứng hạ kali máu: mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự; medifoxamin

- *Phân tích:* Tăng tính chất kháng cholinergic, kiểu khô miệng, bí tiểu tiện và táo bón.
- *Xử lý*: Phải lưu ý các tác dụng phụ của loại thuốc này. Nếu phối hợp này phải thực hiện theo mục tiêu điều trị, thông báo cho người bệnh về những tác dụng không mong muốn có thể có. Tránh dùng cho người có vấn đề về tuyến tiền liệt và người bệnh glocom.

Sotalol

- *Phân tích:* Tăng tác dụng của các thuốc chẹn beta. Nguy cơ xuất hiện các rối loạn về tính co, giảm tần số và giảm dẫn truyền tim.

- *Xử lý*: Với phối hợp này, tăng cường theo dõi lâm sàng cùng với điện tâm đồ đều đặn.

Cimetidin

- *Phân tích:* Nồng độ disopyramid trong huyết tương có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng phụ. Cơ chế do cimetidin có thể làm tăng sự hấp thu của disopyramid.
- *Xử lý*: Nếu nghi có tương tác này, có thể cần phải giảm liều của disopyramid.

Phenothiazin; thuốc kháng cholinergic; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kháng cholinergic, do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Những tác dụng này biểu hiện bằng tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Phải lưu ý các tác dụng phụ của loại thuốc này. Nếu phối hợp này phải thực hiện theo mục tiêu điều trị, báo cho người bệnh về những tác dụng phụ này. Tránh dùng cho người có vấn đề về tuyến tiền liệt và người bị glocom.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của thuốc chẹn beta (kể cả dưới dạng thuốc nhỏ mắt). Nguy cơ xuất hiện rối loạn về tính co cơ, giảm tần số và giảm dẫn truyền tim.
- *Xử lý*: Với phối hợp này, tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ đều đặn.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tăng tính chất kháng cholinergic đối với phần lớn các thuốc kháng H_1 (một số nằm trong nhóm phenothiazin), kiểu khô miệng, bí tiểu tiện và táo bón. Nên nhớ rằng ketotifen (Zaditen) và oxadomid (Tinset)hình như không có tác dụng kháng cholinergic. Cần theo dõi.
- *Xử lý*: Phải lưu ý các bất tiện của loại thuốc này. Nếu phối hợp này phải thực hiện theo mục tiêu điều trị, thông báo cho người bệnh về các tác dụng không mong muốn có thể có. Tránh dùng cho người có vấn đề về tuyến tiền liệt và người bị glocom. Cân nhắc nguy cơ tuỳ theo dạng bào chế đã dùng (dạng tại chỗ), chú ý đến thuốc nhỏ mắt; cũng theo dõi cả việc tự dùng thuốc.

DISULFIRAM

Thuốc ức chế enzym được dùng trong liệu trình cai rượu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DISULFIRAM

- Esperal viên nén 250 mg; 500mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Rượu:** Disulfiram ức chế chuyển hoá của rượu do chẹn alcol dehydrogenase, dẫn đến tích luỹ acetaldehyd để gây ra tác dụng antabuse (giãn mạch, nôn, ra mồ hôi, lú lẫn) sau khi dùng đồ uống có rượu.
- **Đái tháo đường**: Vì viêm nhiều dây thần kinh do disulfiram gây ra.
- **Động kinh:** Vì có thể bị rối loạn thần kinh (nhức đầu, hoang tưởng, kích thích).
- **Thời kỳ mang thai:** Chưa chứng minh được tính vô hại.
- **Suy mạch vành**: Disulfiram có thể dẫn đến hạ huyết áp kèm với nguy cơ truỵ tim mạch.
- **Suy gan**: Độc tính với tim và mắt của disulfiram tăng trong suy gan.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy tim**: Disulfiram có thể dẫn đến hạ huyết áp kèm với nguy cơ truỵ tim mạch.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích mức độ 3

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tích luỹ tác dụng không mong muốn (viêm nhiều dây thần kinh, viêm dây thần kinh thị giác).
- *Xử lý:* Do mức độ nặng của tác dụng không mong muốn, chọn một giải pháp điều trị khác.

Metronidazol

- *Phân tích*: Uống disulfiram cùng với metronidazol có thể gây loạn tâm thần cấp hoặc trạng thái lú lẫn. Bệnh não cấp đã từng xảy ra với disulfiram dùng đơn độc. Cơ chế: có lẽ do tác dụng dopaminergic quá mức.

- *Xử lý*: Nếu xảy ra tình trạng loạn tâm thần cấp hoặc lú lẫn khi đang dùng disulfiram cùng với metronidazol, thì phải ngừng một hoặc cả hai thuốc. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, tránh dùng phối hợp.

Nitroimidazol

- *Phân tích*: Nguy cơ mắc tình trạng lú lẫn có thể là do ức chế aldehyd dehydrogenase hoặc các enzym khác (như vậy gần với tác dụng antabuse).
- *Xử lý*: Do mức độ nặng của các tác dụng không mong muốn, chọn một giải pháp điều trị khác.

Phenytoin

- *Phân tích*: Disulfiram ức chế chuyển hoá của phenytoin ở gan dẫn đến tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phối hợp có thể dẫn đến rối loạn tâm thần và mất phối hợp vận động.
- *Xử lý*: Đo nồng độ phenytoin trong huyết tương và điều chỉnh liều, thậm chí ngừng dùng disulfiram. Nồng độ phenytoin trung bình để có một tác dụng điều trị tối ưu ở khoảng 5 đến 15mg/lít, tuỳ theo phương pháp định lượng.

Rượu

- *Phân tích*: Đỏ bừng, tăng hô hấp, giãn mạch nhiều, nhịp tim nhanh, sốt, buồn nôn, nôn, đôi khi hạ huyết áp và truỵ tim mạch. Tử vong cũng đã từng xảy ra. Cơ chế: do disulfiram ức chế aldehyd dehydrogenase là enzym chịu trách nhiệm oxy hoá acetaldehyd thành acetyl-CoA, gây tích luỹ acetaldehyd.
- *Xử lý*: Bệnh nhân dùng disulfiram không được uống các sản phẩm có rượu.

Theophylin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý và độc tính của theophylin có thể tăng. Cơ chế: do disulfiram ức chế cả hai con đường hydroxyl hoá và khử methyl của chuyển hoá theophylin.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ của theophylin trong huyết thanh và giám sát người bệnh về độc tính của theophylin hoặc giảm tác dụng của theophylin nếu thêm hoặc ngừng disulfiram. Điều chỉnh liều của theophylin cho phù hợp.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Có thể xuất hiện viêm dây thần kinh ngoại vi.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng qua sự xuất hiện dị cảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Các benzodiazepin

- *Phân tích*: Có thể tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Cơ chế: disulfiram có thể ức chế chuyển hoá ở gan của những benzodiazepin nào chịu quá trình oxy hoá.

- *Xử lý*: Nếu tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương tăng trong khi uống các thuốc này cùng với nhau, thì cần giảm liều của benzodiazepin.

Oxaflozan

- *Phân tích*: Tác dụng antabuse do có rượu trong chế phẩm oxaflozan dạng giọt.
- *Xử lý*: Tránh uống rượu cùng với disulfiram. Trường hợp tự ý dùng thuốc hoặc dùng thuốc theo lời khuyên, phải đề phòng mọi chế phẩm có rượu. Không phối hợp chúng với disulfiram, để ý đến các tác dụng không mong muốn có thể xuất hiện (xem tương tác rượu -disulfiram).

Thuốc uống chống đông

- *Phân tích:* Disulfiram có thể làm tăng tác dụng chống đông của warfarin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Theo dõi các thông số chống đông và điều chỉnh liều lượng của warfarin theo nhu cầu.

DOXAPRAM

Thuốc hồi sức hô hấp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DOXAPRAM ống tiêm 60mg/3mL

- Dopram ống tiêm 60mg/3mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Động kinh:** Do kích thích hệ thần kinh trung ương.
- **Tăng huyết áp**: Tăng huyết áp nặng.
- **Suy hô hấp; hen:** Hen cấp khi có suy thông khí nặng.

Thận trọng: mức độ 2

- **Cường tuyến giáp/ suy tim/ suy mạch vành:** Doxapram giải phóng catecholamin.
- **Trường hợp khác**: U tế bào ưa crom: Doxapram giải phóng catecholamin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Ngừng thuốc gây mê làm cơ tim nhạy cảm với catecholamin, hoặc doxapram làm tăng giải phóng catecholamin.
- *Xử lý*: Giữ khoảng cách ít nhất 10 phút trước khi dùng doxapram.

DOXORUBICIN HOẶC DẪN CHẤT

Kháng sinh kìm tế bào, thuộc nhóm anthracyclin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DOXORUBICIN ống tiêm 2mg/mL; 10mg/5 mL; 50mg/25 mL

- Doxorubicin Ebewe ống tiêm 2mg/mL; 10mg/5 mL; 50mg/25 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Phải là thầy thuốc chuyên khoa mới kê đơn những thuốc này cho người bệnh. Vì vậy, các chống chỉ định cần được cân nhắc tuỳ theo tình trạng người bệnh và phải được thầy thuốc chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Actinomycin D

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tuỷ xương, do hiệp đồng tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt; mặt khác đã có một số trường hợp bệnh cơ tim được mô tả.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp này cần thiết, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Theo dõi cẩn thận huyết đồ. Tổng liều của doxorubicin được khuyến cáo không vượt quá 450mg/m^2 diện tích cơ thể.

Thuốc ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý:* Mặc dầu các trường hợp được thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, nhưng nguy cơ tiềm ẩn cả với simvastatin và pravastatin. Cần tránh phối hợp này.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ mắc nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Khoảng cách cần tôn trọng giữa hai thuốc là từ ba tháng đến một năm, tuỳ theo mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất ; colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống gút làm tăng nồng độ acid uric. Ngoài ra, tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do cộng hợp tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý:* Tốt nhất nên tránh phối hợp hai thuốc trong cùng thời gian, nếu không sẽ thấy điều trị chống gút thất bại. Nên dùng alopurinol (ức chế sinh tổng hợp acid uric) hơn là dùng các thuốc đào thải acid uric, để tránh các bệnh thận.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tuỷ xương bắt buộc phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và, nếu cần, tiến hành giảm liều.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; fluorouracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; penicilamin hoặc thuốc tương tự; pentostatin; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư các loại; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp tác dụng có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu có thể, nên tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp này do các thầy thuốc chuyên khoa thực hiện và các sơ đồ điều trị thường được định rõ ràng.

Barbiturat

- *Phân tích*: Độ thanh lọc của doxorubicin trong huyết tương có thể tăng, do đó tác dụng điều trị của thuốc này có thể bị giảm. Cơ chế: do chuyển hoá của doxorubicin ở gan có thể tăng do barbiturat, thông qua cảm ứng enzym ở microsom gan.

- *Xử lý:* Khi các thuốc này được dùng phối hợp, phải theo dõi bệnh nhân. Nếu cần, phải điều chỉnh theo hướng tăng liều của doxorubicin.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất ức chế miễn dịch. Do sự ức chế miễn dịch này quá mạnh, có nguy cơ phát triển u lympho giả.
- *Xử lý*: Khi muốn phối hợp hai chất ức chế miễn dịch này phải suy nghĩ, và cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích tuỳ theo mục tiêu điều trị. Phối hợp này chỉ được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa có sự theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng cộng hợp, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc clozapin cũng có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí chết người (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho mỗi thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ thường thực hiện khi dùng thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được thông báo là nếu có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng phải ngừng điều trị với clozapin.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp với các thuốc ức chế tuỷ xương khác phải được lưu ý.
- *Xử lý*: Điều trị phải được bắt đầu tại cơ sở bệnh viện. Theo dõi huyết đồ và chức năng tim.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Phối hợp với thuốc kìm tế bào dẫn đến kém hấp thu digitalis khoảng 50% do tổn thương niêm mạc ruột có hồi phục.
- *Xử lý*: Theo dõi cẩn thận hàm lượng các thuốc digitalis trong huyết thanh trong suốt quá trình điều trị. Tăng liều của thuốc digitalis nếu cần thiết.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư tế bào biểu mô dạng tuyến (adenocarcinome) của thận. Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan, độc với tim và ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Điều trị chỉ được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa. Khi dùng interleukin, cần có sự theo dõi thường xuyên. Trong trường hợp này, phải cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc có độc tính với gan, tim, và ức chế tuỷ xương, cần phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể được.

Niridazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc độc với gan. Niridazol còn có độc tính thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc tính với gan trong trường hợp phối hợp.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc, nếu có thể hoãn một trong hai thuốc. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu gồm buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, thì có khả năng là do thuốc. Cần phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Paracetamol

- *Phân tích*: Paracetamol dùng dài hạn với liều cao trên 6 gam / ngày (tuỳ theo thể trọng) độc với gan (viêm gan kiểu tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc độc với gan khác, nguy cơ độc với gan tăng.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai liệu trình, nếu có thể được. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu như: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, thì có khả năng do thuốc. Cần phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu, do ức chế tuỷ xương, do hiệp đồng tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng riêng phenicol cũng có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí chết người (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với các phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thường thực hiện khi sử dụng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là khi có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng phải ngừng điều trị bằng phenicol.

Quinolon

- *Phân tích:* Tác dụng kháng khuẩn của các quinolon có thể giảm. Cơ chế: hoá liệu pháp với các thuốc chống ung thư có thể làm giảm sự hấp thu của quinolon do ảnh hưởng đến niêm mạc đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng của người bệnh với điều trị quinolon và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Rifampicin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn, nếu có thể, một trong hai liệu trình. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu gồm: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, thì có khả năng là do thuốc. Cần phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Tăng nồng độ của thuốc chống ung thư trong tế bào và tăng tác dụng của thuốc, do ức chế glycoprotein P. Protein này cho phép tế bào kháng với các điều trị, bằng cách hoạt động như một bơm phụ thuộc ATP có thể đào thải thuốc ra khỏi tế bào. Tác dụng này được nhận thấy in vitro, và hiện nay chưa được khai thác trong lâm sàng.
- *Xử lý*: Tương tác này hình như không có ý nghĩa lâm sàng ngay, nhưng cần phải tính đến trong trường hợp kháng với điều trị.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các chất độc với tuỷ xương khác buộc phải thật thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, theo dõi cẩn thận huyết đồ và tiến hành giảm liều, nếu cần.

ĐỘC TỐ *CLOSTRIDIUM BOTULINUM*

Do Clostridium botulinum *sản sinh, độc tố này ức chế giải phóng acetylcholin ở chỗ nối thần kinh cơ, gây liệt. Được dùng trong điều trị co thắt mi, co cơ nửa mặt, vẹo cổ co cơ*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ĐỘC TỐ CỦA *CLOSTRIDIUM BOTULINUM* dung dịch tiêm 100 đơn vị; 500 đơn vị

- Botox dung dịch tiêm 100 đơn vị
- Dysport dung dịch tiêm 500 đơn vị

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Nhược cơ**: Do cơ chế tác dụng, nguy cơ phong bế thần kinh cơ là đáng kể.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú - thời kỳ mang thai:** Do không có thông tin.
- **Các trường hợp khác:** Các bệnh ở mặt có nguyên nhân thần kinh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Aminosid tiêm hay dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng các tác dụng "giống cura" của aminosid hoặc ngược lại, của chất phối hợp. Độc tố *Clostridium botulinum*, do ức chế acetylcholin ở chỗ nối thần kinh - cơ, gây liệt cơ.
- *Xử lý:* Kê đơn độc tố *Clostridium botulinum* dành riêng cho các bác sĩ chuyên khoa trong một số trường hợp hiếm và xác định. Khi phối hợp điều trị bằng kháng sinh aminosid, phải tính tới nguy cơ này trong lựa chọn liều độc tố *Clostridium botulinum*. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc khi thấy nguy cơ này.

Các thuốc giống cura

Phân tích: Tăng tác dụng dược lý của độc tố *Clostridium botulinum* (liệt do ức chế giải phóng acetylcholin ở chỗ nối thần kinh-cơ).

Xử lý: Tránh kê đơn cả hai chất cùng một lúc. Nếu cần phối hợp, phải tính đến tương tác này để xác định liều lượng.

DỤNG CỤ TRÁNH THAI

Vòng tránh thai hoặc dụng cụ đặt trong tử cung là một vật lạ đưa vào trong tử cung người phụ nữ gây kích ứng tại chỗ, cơ sở của một phản ứng tức thời của màng trong tử cung. Chính viêm đã gây một loạt phản ứng dây truyền ngăn sự làm tổ của trứng

CÁC DỤNG CỤ TRONG NHÓM

DỤNG CỤ ĐẶT TỬ CUNG

- Gynefix
- Gyne-T 200

- ML Cu
- Progestasert
- Sering Nova
- Sering T

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Đang mang thai hoặc tiền sử mang thai ngoài tử cung.
- **Trường hợp khác:** Dị tật tử cung, nhiễm khuẩn tử cung, u, bệnh Wilson (với các dụng cụ bằng đồng).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích mức độ 3

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Các vòng tránh thai, gây viêm niêm mạc tử cung, làm tăng nguy cơ chảy máu trong.
- *Xử lý:* Thông báo cho người bệnh là có nguy cơ chảy máu và lưu ý đến nguy cơ này trong việc lựa chọn cách tránh thai, và khuyên họ gặp thầy thuốc ngay trong trường hợp chảy máu.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Dùng thuốc chống viêm không steroid (nhất là aspirin) làm tăng nguy cơ thất bại của vòng tránh thai (ức chế viêm).
- *Xử lý*: Mặc dầu trong y văn còn tranh cãi về nguy cơ, nên tránh kê đơn thuốc chống viêm ở người dùng cách tránh thai này. Nếu việc kê đơn thuốc chống viêm không làm giảm hiệu quả tránh thai của vòng tránh thai, thông báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc. Tương tác này cần được cung cấp thêm tư liệu.

ERGOTAMIN HOẶC DẪN CHẤT

Alcaloid nấm cựa gà dùng với tính chất trợ để hoặc vận mạch và kháng serotonin (dihydroergotamin)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIHYDROERGOTAMIN dung dịch phun mũi 1mL/4 mg; dung dịch uống giọt 50 mL/100 mg; viên nén 5 mg; nang 3 mg.

- Diergo-Spray dung dịch phun mũi 4 mg / 1 mL
- Ikaran dung dịch uống giọt 100 mg / 50 mL
- Seglor lyoc viên nén 5 mg
- Tamik nang 3 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Ergotamin làm tăng trương lực cơ tử cung, tăng tần số co và rút ngắn giai đoạn duỗi cơ. Dihydroergotamin làm tăng trương lực cơ tử cung yếu hơn rõ rệt. Khả năng trợ đẻ được sử dụng trong kiểm soát chảy máu sau đẻ.
- **Suy mạch vành:** Tăng huyết áp tĩnh mạch do ergotamin làm tăng nhu cầu chuyển hoá của cơ tim, có nguy cơ dẫn đến cơn đau thắt ngực trong trường hợp có bẩm chất dễ mắc.
- **Suy gan:** Mặc dầu chuyển hoá của ergotamin còn chưa rõ, người ta biết rằng suy gan làm tăng độc tính và nguy cơ ngộ độc ergotin cấp (thiếu máu cục bộ động mạch liên quan đến tác dụng co mạch ngoại vi). Dihydroergotamin ít co mạch hơn, nên nguy cơ thấp hơn.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Ergotamin làm giảm tiết sữa bằng cách ức chế tiết prolactin, và qua được sữa mẹ kèm theo nguy cơ ngộ độc (tiêu chảy, nôn, rối loạn huyết áp) cho trẻ đang bú.
- **Trẻ em:** Cần tránh dùng ergotamin cho trẻ em do có độc tính với tim mạch.
- **Tăng huyết áp**: Ergotamin làm tăng huyết áp do tác dụng co mạch trực tiếp, mặc dầu lưu lượng tim giảm.
- **Suy thận:** Do chậm đào thải, suy thận tạo thuận lợi cho nguy cơ thiếu máu cục bộ động mạch.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Cường giáp**: Trường hợp cường giáp, tác dụng của ergotamin kéo dài và khuếch đại.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Macrolid

- *Phân tích:* Nguy cơ tai biến thiếu máu cục bộ nặng các đầu chi, có thể dẫn đến hoại tử, do ức chế chuyển hoá ergotamin ở gan (hiện nay chưa được mô tả với spiramycin)

- *Xử lý:* Bắt buộc phải hết sức thận trọng, vì thông báo chính thức áp dụng cho mọi thuốc macrolid, người kê đơn phải tránh những phối hợp này. Chống chỉ định phối hợp với tất cả các macrolid, trừ spiramycin.

Một số dẫn chất hydrogen hoá khác của nấm cựa gà (dihydroergocornin, dihydroergocristin, dihydroergotoxin) không liên quan đến tương tác này.

Sumatriptan

- *Phân tích:* Hai thuốc này có thể được kê đơn riêng rẽ trong bối cảnh migren khó chữa. Người bị migren cũng có thể không biết nên đã trộn lẫn hai thuốc. Đó là tương tác dược lực vì phối hợp hai thuốc co mạch, nhất là khi dùng sumatriptan dạng tiêm.
- *Xử lý:* Phối hợp này chống chỉ định vì nguy cơ xuất hiện co mạch vành và / hoặc phổi. Thay đổi cách điều trị. Thông báo cho người bệnh migren không phối hợp hai thuốc (dihydroergotamin có thể có trong tủ thuốc gia đình).

Thuốc ức chế protease (amprenavir, indinavir)

- *Phân tích:* Có thể tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cựa gà (như co mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ đầu chi). Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: do thuốc ức chế protease có thể cản trở chuyển hoá ergotamin ở gan (CYP_3A_4).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc ức chế protease với alkaloid nấm cựa gà.

Thuốc ức chế NNRT (non-nucleoside reverse transcriptase): gồm có delavirdine, efavirenz

- *Phân tích:* Có thể tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cựa gà (như co mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ đầu chi). Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế do thuốc ức chế NNRT có thể ức chế chuyển hoá ergotamin ở gan (CYP_3A_4).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp hai thuốc.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc co mạch, nguy cơ có đợt kịch phát tăng huyết áp với các alcaloid nấm cựa gà có tính chất co mạch.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp. Thay đổi cách điều trị.

Nitrat (amyl nitrit, nitroglycerin)

- *Phân tích*: Sinh khả dụng của dihydroergotamin dạng uống có thể tăng, làm tăng huyết áp tâm thu trung bình thế đứng. Tính đối kháng về tác dụng giữa dihydroergotamin và nitroglycerin có thể làm giảm tác dụng chống đau thắt ngực. Cơ chế: Nitroglycerin do thông qua làm tăng lưu lượng

máu nội tạng, nên làm giảm chuyển hoá bước đầu của dihydroergotamin, do đó làm tăng sinh khả dụng dihydroergotamin chống lại giãn mạch của động mạch vành.

- *Xử lý:* Nồng độ trong huyết tương của dihydroergotamin tăng, nên có thể gây nhiễm độc nấm cựa gà. Liều lượng dihydroergotamin có thể phải giảm. Theo dõi người bệnh và khuyên người bệnh chú ý phát hiện những dấu hiệu thiếu máu cục bộ ngoại biên.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Với ephedrin, adrenalin và dopamin, nguy cơ thiếu máu cục bộ ngoại vi, hoại thư và cả tăng huyết áp nặng (một số hiếm trường hợp tai biến mạch máu não đã được mô tả) khi chúng được phối hợp với ergotamin, dihydroergotamin, methysergid.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp này vì các hậu quả nghiêm trọng có thể xảy ra.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc chẹn beta; sotalol

- *Phân tích:* Đó là hai thuốc co mạch ngoại vi; gặp phối hợp này trong những trường hợp migren khó chữa. Có thông báo về một số hiếm trường hợp thiếu máu cục bộ ngoại vi nặng kèm với hoại thư, phải cắt cụt. Phải theo dõi rất cẩn thận các phối hợp với propranolol, oxprenolol. Methylsergid cũng có thể có liên quan.
- *Xử lý:* Có thể phối hợp được, nhưng cần theo dõi lâm sàng, nhất là khi bắt đầu và trong những tuần đầu điều trị. Ngừng điều trị ngay tức khắc nếu thấy có dấu hiệu báo động. Hỏi người bệnh thường xuyên về những cảm giác tuần hoàn kém ở các đầu chi, nếu có.

ESTROGEN HOẶC THUỐC NGỪA THAI ESTROPROGESTOGEN

Trong nhóm này có những thuốc ngừa thai estroprogestogen và các thuốc chứa estrogen liều cao hơn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ESTRADIOL dung dịch tiêm 5mg; gel 0,1%; cao dán 2 mg/lá; 4 mg/lá; 8 mg/ lá

- Benzo-estradiol, dung dịch tiêm 5mg
- Benzo-Gynoestryl, dung dịch tiêm 5mg/mL
- Estreva, gel 0,1%
- Estraderm TTS 100, cao dán 8 mg/lá
- Estraderm TTS 25, cao dán 2 mg/lá

- Estraderm TTS 50, cao dán 4 mg/lá
- Vagifem viên nén 0,025 mg

ETHINYL – ESTRADIOL viên nén 50 mcg

- Ethinyl – Oestradiol viên nén 50 mcg
- Mikrofollin forte viên nén 50 mcg

ESTRIOL kem đặt âm đạo 1 mg; viên đặt âm đạo 0,5 mg; viên nén 1 mg; 2 mg

- Ovestin kem đặt âm đạo 1 mg
- Ovestin viên đặt âm đạo 0,5 mg
- Ovestin viên nén 1 mg; 2 mg

ESTROGEN liên hợp viên nén 0,625 mg; 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg

- Plentiva viên nén 2,5 mg
- Plentiva viên nén 5mg
- Plentiva Cycle viên nén 10 mg
- Plentiva Cycle viên nén 5mg
- Prempak - C viên nén 0,625mg
- Prempak viên nén 1,25mg

HYDROXY-ESTRON viên nén 0,1mg

- Colpormon viên nén 0,1mg

PROMESTRIEN viên đặt âm đạo 10mg; kem bôi 1%; nang 10mg

- Colposeptine viên đặt âm đạo 10mg
- Colpotrophine kem bôi 1%
- Colpotrophine nang 10mg

CÁC VIÊN NGỪA THAI CÓ ETHINYL- ESTRADIOL

- Diane-35 viên nén 35 mcg + 2 mg cyproteron
- Evra thuốc dán qua da 600 mcg + 6 mg norelgetromin
- Gynera viên bao đường 30 mcg + 75 mcg gestoden
- Marvelon viên nén 30 mcg + 150 mcg desogestrel
- Mercilon viên nén 20 mcg + 150 mcg desogestrel
- New-choice viên nén 30 mcg + 125 mcg levonorgestrel

- Novynette viên nén bao 20 mcg + 150 mcg desogestrel
- Regulon viên nén bao 30 mcg + 150 mcg desogestrel
- Rigevidon viên nén 30 mcg + 150 mcg levonorgestrel
- Trigegol
  - 6 viên vàng 30 mcg + 50 mcg levonorgestrel
  - 5 viên hồng 40 mcg + 75 mcg levonorgestrel
  - 10 viên trắng 30 mcg + 125 mcg levonorgestrel

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Estrogen qua được sữa mẹ có thể gây chứng to vú (có hồi phục) ở trẻ trai đang bú sữa mẹ. Ngoài ra chúng làm giảm tiết sữa. Chống chỉ định dùng trong thời kỳ cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai**: Ít tác dụng trên sự phát triển trước khi sinh. Một vài trường hợp dị tật tim và chân tay, đã được thông báo sau khi dùng liều cao trong hai tháng đầu, vì vậy tránh dùng estrogen trong thời kỳ này. Dùng diethylstilboestrol nguy hiểm (nguy cơ ung thư tuyến, cổ tử cung và âm đạo)
- **Tăng huyết áp**: Các oestrogen gây giữ muối và nước nên có thể làm tăng huyết áp động mạch nặng thêm.
- **Suy mạch vành:** Các oestrogen có thể làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch, tai biến mạch máu não và nhồi máu cơ tim do tăng lipid máu, thay đổi chuyển hoá glucid và nhiều yếu tố đông máu.
- **Suy gan:** Có thể biến đổi một số chức năng gan. Chậm đào thải bilirubin ở tế bào gan do ức chế cạnh tranh kèm với nguy cơ vàng da. U tuyến gan đã được mô tả ở phụ nữ uống thuốc ngừa thai.
- **Suy thận:** Lưu ý đến các tác dụng không mong muốn (giữ muối và nước).
- **Loạn chuyển hoá porphyrin**: Các estrogen gây tăng tổng hợp porphyrin ở gan do cảm ứng ALA-synthetase. Chúng có thể gây cơn loạn chuyển hoá porphyrin cấp.
- **Trường hợp khác:** Chống chỉ định dùng các estroprogestogen trong những trường hợp u ác tính tuyến vú, tử cung và u tuyến yên, do có thể làm nặng thêm những bệnh này. Chống chỉ định tương đối trong tăng lipid máu. Có bệnh hoặc tiền sử huyết khối tắc mạch, bệnh van tim, rối loạn nhịp tim gây huyết khối, bệnh não nguồn gốc mạch máu, bệnh mắt nguồn gốc mạch máu, chảy máu phụ khoa nguồn gốc không rõ, tăng prolactin máu, tiết nhiều sữa, xơ cứng tai, viêm mô liên kết.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Tiểu đường**: Các estrogen tự nhiên (estradiol, estron) làm giảm glucose máu, còn các estrogen tổng hợp (diethylstilboestrol, ethinylestradiol) có tác dụng gây tiểu đường. Tác dụng này phụ thuộc liều dùng.

- **Trường hợp khác:** Tăng lipid máu, béo phì, u tuyến vú lành tính, loạn dưỡng tử cung, lạc màng trong tử cung, tiền sử sỏi không mổ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trầm cảm**: Suy nhược và khuynh hướng trầm cảm.
- **Suy hô hấp; hen:** Vì nguy cơ huyết khối tắc mạch.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methyldopa

- *Phân tích:* Tăng huyết áp do uống thuốc ngừa thai gây ra thường kháng với điều trị bằng methyldopa. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Trong trường hợp này khống chế huyết áp rất khó, thậm chí không thể được. Thay đổi cách điều trị.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Acid chenodesoxycholic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Acid ursochenodesoxycholic góp phần làm tăng tỷ số acid mật/ cholesterol. Bằng cách lập lại cân bằng những thành phần của mật, thuốc có thể góp phần thoái triển sỏi mật chứa cholesterol. Bằng cách phức hợp acid ursodesoxycholic (cholestyramin và kháng acid) hoặc bằng cách làm tăng độ bão hoà của mật (estrogen, progestogen, fibrat, neomycin uống), có sự giảm tác dụng của acid ursodesoxycholic.
- *Xử lý:* Điều trị bằng acid ursodesoxycholic phải lâu dài (từ 6 tháng đến 1 năm). Nên tránh thất bại điều trị và không phối hợp với các thuốc làm giảm hiệu quả của acid chenodesoxycholic, trừ khi chỉ điều trị đồng thời trong thời gian rất ngắn.

Barbituric; carbamazepin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; griseofulvin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifabutin

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các estroprogestogen ở gan, do cảm ứng enzym, do đó có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và nên dùng các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên dùng phương pháp ngừa thai khác, nếu điều trị bằng barbituric kéo dài. Cần nhớ cảm ứng enzym không bao giờ là một hiện tượng tức thời.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Bromocriptin là chất chủ vận dopaminergic, ức chế prolactin. Phối hợp có thể dẫn đến vô kinh và / hoặc tiết ít sữa, ảnh hưởng đến tác dụng của bromocriptin.

- *Xử lý:* Không nên dùng phối hợp này, nhất là ở những người bệnh điều trị vô kinh hoặc giảm tiết sữa.

Modafinil

- *Phân tích*: Modafinil là một sản phẩm mới, được coi có tiềm năng cảm ứng enzym. Với vai trò đó, nó có thể kích thích chuyển hoá của các thuốc ngừa thai estroprogestogen, đặc biệt là loại liều thấp.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp. Thay đổi phương pháp ngừa thai, vì điều trị với modafinil là một điều trị dài ngày.

Rifampicin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá các progestogen ở gan, do cảm ứng enzym, do đó có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và nên dùng các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên dùng phương pháp ngừa thai khác, nếu điều trị bằng rifampicin kéo dài. Nên nhớ cảm ứng enzym không bao giờ là một hiện tượng tức thời

Ritonavir

- *Phân tích*: Giảm diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc estroprogestogen. Cơ chế chưa rõ. Nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý:* Nên dùng một phương pháp ngừa thai khác.

Tacrin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý*: Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tránh các phối hợp có nguy cơ ở người cao tuổi.

Tamoxifen

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý giữa một kháng estrogen và một estrogen.
- *Xử lý:* Thường dùng tamoxifen ở cơ sở chuyên khoa; phối hợp này tỏ ra không hợp lý về mặt điều trị.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; fluvoxamin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; methotrexat; natri valproat hoặc dẫn chất; progabid; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Phối hợp những thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể, hoãn một trong

hai liệu trình. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, thì có khả năng do thuốc. Nên phân biệt tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Các estrogen có thể ức chế các enzym tham gia oxy hoá các benzodiazepin ở gan (chlorazepat, flurazepam, diazepam, triazolam), do đó kéo dài nửa đời của chúng. Điều này còn bàn cãi đối với các benzodiazepin chịu quá trình liên hợp glucuronic. Nguy cơ tăng tác dụng của benzodiazepin lâu dài.
- *Xử lý:* Có thể phải giảm liều benzodizepin ở những phụ nữ đang dùng thuốc ngừa thai dài hạn. Chú ý khi lái xe, vận hành máy móc hoặc cần phải tỉnh táo.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Có thể có sự ức chế của estrogen đối với các enzym ở microsom gan làm nhiệm vụ xúc tác cho chuyển hoá một số thuốc chẹn beta khi qua gan lần đầu (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol). Các thuốc chẹn beta khác có tương tác ít hơn.
- *Xử lý*: Nguy cơ tăng tác dụng của một số thuốc chẹn beta. Phối hợp cần được theo dõi lâm sàng.

Cholestyramin

- *Phân tích:* Giảm hấp thu các estrogen và thuốc ngừa thai estroprogestogen qua đường tiêu hoá do có thể bị gắn bởi cholestyramin.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng các estrogen và thuốc ngừa thai estroprogestogen trước hai giờ hoặc sau 4 giờ khi dùng cholestyramin.

Didanosin

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Tăng nguy cơ xuất hiện viêm tuỵ do thuốc
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và nếu cần, khi bị đau bụng, khuyên theo dõi sinh học chức năng tuỵ (amylase máu và amylase nước tiểu)

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Tăng tác dụng và độc tính của một số glucocorticoid (prednison và prednisolon) do chậm chuyển hoá, khi chúng được dùng cùng với các thuốc ngừa thai uống.
- *Xử lý*: Phải theo dõi bệnh nhân về tác dụng và độc tính của corticoid để tránh quá liều. Nên giảm liều nếu cần thiết.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng huyết áp do các thuốc ngừa thai uống gây ra thường kháng với điều trị bằng guanethidin. Cơ chế chưa biết rõ.
- *Xử lý*: Khống chế huyết áp trong trường hợp này rất khó, thậm chí không thể được. Thay đổi cách điều trị. Tránh methyldopa cũng vì lý do như vậy.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của thyroxin tự do có thể bị giảm, làm tăng nồng độ huyết thanh thyrotropin và làm tăng nhu cầu hormon giáp. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Thay đổi nồng độ huyết thanh của thyroxin và thyrotropin do dùng estrogen có thể do tăng nồng độ huyết thanh của globulin gắn vào thyroxin ở phụ nữ bị suy tuyến giáp.
- *Xử lý*: Ở nữ bị suy tuyến giáp, định lượng nồng độ trong huyết thanh của thyrotropin khoảng 12 tuần sau khi bắt đầu dùng estrogen và điều chỉnh liều hormon giáp nếu cần.

Insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Có thể có những biến đổi không hằng định của glucose máu vì tính chất gây tăng nhẹ glucose máu của estroprogestogen; có thể thấy giảm tác dụng của insulin.
- *Xử lý:* Thông tin cho người bệnh về khả năng biến đổi glucose máu này. Điều chỉnh liều insulin theo đáp ứng sinh học.

Kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích:* Nguy cơ tiết nhiều sữa (chỉ thông báo với flunarizin, Sibelium)
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng. Thông tin cho người bệnh.

Nelfinavir

- *Phân tích*: Giảm diện tích dưới đường cong (AUC) của estroprogestogen, cơ chế chưa rõ. Nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý:* Đề xuất cách ngừa thai khác

Penicilin; tetracyclin

- *Phân tích*: Do làm giảm hệ vi khuẩn đường ruột, điều trị kháng sinh có thể làm giảm tái hấp thu các steroid trong chu trình ruột-gan. Nguy cơ giảm tác dụng estroprogestogen. Không tiên đoán được.
- *Xử lý:* Nguy cơ này tuỳ thuộc vào thời gian điều trị và những tổn hại đến hệ vi khuẩn đường ruột. Tuy nhiên cần phải xem xét nguy cơ này, nếu xuất hiện tiêu chảy ở phụ nữ đang dùng estroprogestogen cùng thời gian.

Tetracosactid

- *Phân tích:* Các estrogen có thể gây cản trở chuyển hoá và liên kết protein của các glucocorticoid, làm tăng nửa đời đào thải kèm với nguy cơ tăng tác dụng điều trị và độc tính của các glucocorticoid.
- *Xử lý:* Vẫn cần phải xác nhận tương tác dược động học này bằng cách nhận xét lâm sàng. Người kê đơn vẫn phải chú ý liều lượng của glucocorticoid và cân nhắc nguy cơ tuỳ theo các liều estrogen đã dùng.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích*: Sử dụng các dầu vô cơ cùng với các estroprogestogen làm giảm hấp thu và giảm tác dụng của estroprogestogen.
- *Xử lý*: Hậu quả của tương tác này có thể tránh bằng cách khuyên người bệnh dùng những thuốc này xa nhau nhiều giờ (2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng dầu vô cơ).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Ciclosporin

- *Phân tích:* Nồng độ của ciclosporin trong tuần hoàn có thể tăng, do giảm đào thải ở gan và tăng creatinin và transaminase trong máu.
- *Xử lý:* Lưu ý các nguy cơ này và tiến hành định lượng ciclosporin máu thường xuyên (do có sự biến động nhiều giữa các cá thể), đặc biệt ở phụ nữ đang dùng thuốc ngừa thai uống. Việc kê đơn ciclosporin do thầy thuốc chuyên khoa đảm nhiệm.

Lansoprazol

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Phải thận trọng với các thuốc được chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm tác dụng của những sản phẩm này do cảm ứng enzym, nên có thể dẫn đến thất bại điều trị.
- *Xử lý:* Lansoprazol là thuốc tương đối mới, nên còn thiếu các nhận xét lâm sàng. Xem xét nguy cơ trong bối cảnh điều trị vì thất bại trong việc dùng estroprogestogen liều thấp có thể gây tác hại cho phụ nữ dùng thuốc. Do thận trọng, nên cần thay đổi chất ức chế bơm proton hoặc thuốc chống loét.

Pyzazol

- *Phân tích:* Phenylbutazon là chất cảm ứng enzym. Dùng dài ngày, có thể có giảm tác dụng của các estrogen và các thuốc ngừa thai estroprogestogen do cảm ứng enzym, làm tăng dị hoá các thuốc này ở gan.
- *Xử lý:* Tuỳ theo thời gian điều trị ở phụ nữ đang dùng thuốc estroprogestogen liều thấp, thay đổi thuốc chống viêm.

ETHAMBUTOL

Thuốc chống lao

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ETHAMBUTOL viên nén 400 mg; viên nén bao phim 400 mg

- Combutol viên nén 400 mg
- Dexambutol viên nén 400 mg (+ 150 mg INH)
- Lybutol viên nén 400 mg
- Mycobutol viên nén 400 mg
- Servambutol viên nén bao phim 400 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Tác dụng gây quái thai ở súc vật.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận**: Trường hợp suy thận, thuốc có thể bị giữ lại và tăng nguy cơ viêm dây thần kinh thị giác.
- **Trường hợp khác:** Viêm dây thần kinh thị giác: cần khám mắt trước, rồi đều đặn sau đó trong quá trình điều trị. Ngừng thuốc ngay nếu có bất kỳ dấu hiệu viêm dây thần kinh thị giác nào. Quá mẫn với thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Giảm hấp thu ethambutol qua đường tiêu hoá bởi chất kháng acid.
- *Xử lý:* Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất hai giờ. Nên nhớ rằng các kháng acid thường uống 1 giờ 30 phút sau các bữa ăn, vì ăn uống là nguồn gốc tăng tiết dịch dạ dày.

ETHOSUXIMID

Thuốc dùng chủ yếu để kiểm soát cơn động kinh nhỏ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ETHOSUXIMID nang mềm 250 mg

- Zarontin nang mềm 250mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kì cho con bú**: Không có dữ liệu.
- **Thời kì mang thai**: Vì có đặc tính sinh quái thai ở động vật, nên kê thuốc khác cho phụ nữ đang tuổi sinh đẻ hoặc đang mang thai.
- **Các trường hợp khác**: Mẫn cảm với thuốc trong họ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan/ suy thận:** Vì đã có thông báo về tổn thương gan và thận, nên cần giám sát các chức năng gan và thận, khi có suy một trong hai cơ quan đó.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Một số thuốc trong họ có thể gây một số tác dụng tâm thần - vận động, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Không nên uống rượu (hoặc chế phẩm có rượu) khi dùng thuốc này. Nguy cơ gây an thần buồn ngủ, đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe hoặc vận hành máy.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc với gan.
- *Xử lý:* Nếu cần kết hợp, tăng cường giám sát chức năng gan. Tránh những phối hợp có nguy cơ ở người cao tuổi.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; benzamid; carbamat hoặc thuốc tương tự; dextropropoxyphen; thuốc ức chế thần kinh trung ương các loại; reserpin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp thuốc. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Benzodiazepin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; paroxetin; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; pocarbazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Hơn nữa, nồng độ ethosuximid bị giảm trong huyết tương, có thể do cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu, không dùng chế phẩm có rượu. Giám sát lâm sàng hiệu quả của điều trị động kinh ; điều chỉnh liều, nếu cần, tuỳ thuộc các nồng độ trong huyết tương.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực. Cần nhớ rằng, với liều thông thường, rilmenidin không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc đó.
- *Xử lý:* Phải chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Isoniazid

- *Phân tích*: Làm tăng nồng độ trong huyết tương của ethosuximid (tăng nguy cơ độc tính). Isoniazid có thể ức chế chuyển hoá của ethosuximid, làm cho thuốc này tích luỹ lại và gây nhiễm độc. Tương tác xảy ra chậm, có thể do isoniazid đã ức chế chuyển hoá của ethosuximid.

- *Xử lý*: nên thận trọng giám sát lâm sàng khi phối hợp, vì tầm quan trọng của tương tác này chưa rõ ràng.

Lamotrigin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của lamotrigin có thể bị giảm, làm giảm tác dụng điều trị. Ethosuximid có thể gây cảm ứng enzym, làm tăng nhanh chuyển hóa của lamotrigin. Tương tác xảy ra muộn.
- *Xử lý*: Có thể cần phải điều chỉnh liều lamotrigin khi bắt đầu điều trị, lúc ngừng hoặc thay đổi liều ethosuximid. Theo dõi đáp ứng lâm sàng và điều chỉnh liều lamotrigin nếu cần.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Hơn nữa, còn thấy biến đổi nồng độ trong huyết tương (tăng hoặc giảm).
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu. Nếu cần, phải giám sát nồng độ của hai thuốc trong huyết thanh.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm hạ thấp ngưỡng gây động kinh, vì vậy có nguy cơ xuất hiện cơn co giật ở người bệnh được điều trị bằng thuốc chống động kinh này.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này và điều chỉnh liều lượng, nếu cần.

Thuốc chủ vận của morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, tăng ức chế hô hấp và làm hạ huyết áp. Hơn nữa, nếu đã bị phụ thuộc thuốc, phối hợp hai thứ thuốc có thể tăng thêm nguy cơ nghiện thuốc.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp thuốc. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu, và không dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc điều trị sốt rét

- *Mefloquin*: Đối kháng tác dụng chống co giật
- *Cloroquin, hydroxycloroquin*: Đôi khi làm giảm ngưỡng gây co giật. Nhà sản xuất mefloquin khuyến cáo không dùng thuốc này để dự phòng cho người bị động kinh, vì chỉ dùng khi thật cần để điều trị sốt rét.

Thuốc uống ngừa thai

- *Phân tích*: Làm giảm tác dụng ngừa thai, có thể dẫn đến vỡ kế hoạch. Các thuốc chống động kinh có thể gây cảm ứng enzym, làm tăng chuyển hoá và độ thanh lọc của các steroid ngừa thai, do đó làm giảm tác dụng ngừa thai.
- *Xử lý:* Dùng biện pháp ngừa thai khác thay thế.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc, nếu thấy hiệu quả điều trị không rõ rệt.

Barbituric; dantrolen; kháng histamin kháng H_1 có tính an thần buồn ngủ; oxaflozan; thuốc chống trầm cảm: fluvoxamin; fluoxetin; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực.
- *Xử lý*: Phải chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương gây an thần buồn ngủ mạnh, đặc biệt nguy hiểm cho người lái xe hoặc vận hành máy.
- *Xử lý:* Phải lưu ý đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ và khuyên không được lái xe, không được vận hành máy.

ETRETINAT (DẪN CHẤT)

Dẫn chất của vitamin A, dùng trong một vài bệnh da (bệnh vảy nến và trứng cá nặng) để tróc lớp sừng da. Các tương tác khi dùng những dạng thuốc tại chỗ chỉ đáng lưu ý khi chúng được bôi với lượng lớn (tác dụng toàn thân)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACITRETIN nang 10 mg, 25 mg

- Soriatane nang 10 mg, 25 mg

ISOTRETINOIN gel bôi da 0,05%; nang mềm 5 mg, 10 mg, 20 mg

- Isotrex gel bôi da 0,05%
- Roaccutane nang mềm 5 mg; 10 mg; 20 mg

TRETINOIN kem bôi da 0,05%; 0,025%; 0,1%; dung dịch dùng ngoài 0,1%

- Alten kem bôi da 0,05%
- Effederm kem bôi da 0,05%
- Locacid kem bôi da 0,05%
- Locacid dung dịch dùng ngoài 0,1%
- Retacnyl 0,05 kem bôi da 0,025%
- Renova kem bôi da 0,05%
- Stieva A kem bôi da 0,1%
- Stieva A kem bôi da 0,025%
- Stieva A kem bôi da 0,025%

CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thuốc qua được sữa mẹ
- **Thời kỳ mang thai:** Sản phẩm này gây quái thai. Ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ, thuốc cần được phối hợp với một liệu trình ngừa thai hiệu lực. Liệu trình này phải tiếp tục ít nhất 12 tháng sau khi ngừng điều trị bệnh da.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em; trẻ đang bú**: Do nguy cơ ảnh hưởng đến sự tăng trưởng, người kê đơn phải cân nhắc tương quan lợi ích/ nguy cơ.
- **Suy gan**: Do độc với gan
- **Suy thận:** Do độc với thận.
- **Trường hợp khác**: Quá liều vitamin A. Rối loạn chuyển hoá lipid.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tiểu đường/ suy mạch vành:** Theo dõi cholesterol và triglycerid máu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Giảm tác dụng của các thuốc ngừa thai progestogen liều thấp kèm với nguy cơ thất bại ngừa thai chừng nào điều trị càng kéo dài.

- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng phối hợp này. Nên nhớ rằng do tác dụng gây quái thai của thuốc ở người, khi kê đơn etretinat hoặc dẫn chất, cần có biện pháp ngừa thai đặc biệt hiệu lực. Trong trường hợp này, nên thay thuốc ngừa thai progestogen liều thấp bằng một thuốc estroprogestogen hoặc chọn một phương pháp ngừa thai khác trong thời gian điều trị etretinat.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có thể dẫn đến xuất hiện nhức đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác do tăng áp lực trong sọ (hiệp đồng tác dụng tăng áp lực trong sọ của từng thuốc).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này và cần tìm một giải pháp điều trị kháng sinh khác (hướng về một số macrolid).

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Vitamin A

- *Phân tích*: Nguy cơ quá liều vitamin A do tác dụng cộng hợp, có thể dẫn đến rối loạn phát triển xương nhất là ở trẻ em.
- *Xử lý*: Phối hợp này bất hợp lý, nguy cơ quá liều vitamin A. Nếu xét thấy cần phối hợp, theo dõi chặt chẽ hàm lượng vitamin A trong huyết tương và theo dõi các tác dụng không mong muốn (rối loạn thị giác khi bắt đầu). Báo cho người bệnh biết để tự theo dõi các tác dụng không mong muốn (rối loạn thị giác khi bắt đầu).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Methotrexat

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn)
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể, hoãn một trong hai liệu trình. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, thì có khả năng do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Rượu

- *Phân tích:* Riêng từng sản phẩm này đều làm tăng triglycerid máu.
- *Xử lý:* Xác minh là người bệnh không uống rượu trong suốt qúa trình điều trị. Theo dõi chặt chẽ nồng độ triglycerid nếu vẫn còn nghi ngờ.

EUCALYPTOL

Thuốc (làm mất sung huyết) đường thông khí trên, chiết từ Eucalyptus

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

EUCALYPTOL

- Bạch hổ hoạt lạc, cao xoa
- Cao Ông thọ, cao xoa
- Dầu cù là Bảo Long, dầu nước xoa
- Dầu cù là Hiệu Con khỉ, dầu nước xoa
- Dầu gió Bảo Long, dầu nước xoa
- Dầu gió Con Rồng, dầu nước xoa
- Dầu gió Hướng Dương, dầu nước xoa
- Dầu gió Hoàng Đế, dầu nước xoa
- Dầu gió Hoành Sơn, dầu nước xoa
- Dầu gió Loan, dầu nước xoa
- Dầu gió nâu Thiên Lý, dầu nước xoa
- Dầu gió Nhân Hoà, dầu nước xoa
- Dầu gió P, dầu nước xoa
- Dầu gió Song Yến, dầu nước xoa
- Dầu gió Thiên Thảo, dầu nước xoa
- Dầu gió Trường Sơn, dầu nước xoa
- Dầu gió Trường Sa, dầu nước xoa
- Dầu gió VIM 1, dầu nước xoa
- Dầu gió xanh Kỳ Lân, dầu nước xoa
- Dầu Hoà An, dầu nước xoa
- Dầu khu phong song lân, dầu nước xoa
- Dầu khuynh diệp OPC, dầu nước xoa
- Dầu nóng Bình Quan, dầu nước xoa
- Dầu nóng Cửu Long, dầu nước xoa
- Dầu nóng Gió Kim, dầu nước xoa

- Dầu nóng Hiệu Khang Ninh, dầu nước xoa
- Dầu nóng Kim Long, dầu nước xoa
- Dầu nóng khuynh diệp, dầu nước xoa
- Dầu nóng Lạc Đà, dầu nước xoa
- Dầu nóng Quảng Đà, dầu nước xoa
- Dầu nóng Rồng Vàng, dầu nước xoa
- Dầu nóng Thiên Phật, dầu nước xoa
- Dầu nóng Trường Thọ, dầu nước xoa
- Dầu Thiên An, dầu nước xoa
- Ống hít Hải âu
- Ống hít hiệu Con Voi
- Ống hít Mentha
- Eucalyptil ống tiêm 2mL; 0,34 mL
- Eucalyptine Ie Brun nang mềm
- Eucalyptol nang mềm
- Eucarose nang mềm
- Mentholatum thuốc mỡ
- Orafar dầu nước xoa
- Patitussin dầu nước xoa
- Solclean dầu nước xoa
- Thuốc ho người lớn dung dịch thuốc uống
- Thuốc ho trẻ em dung dịch thuốc uống
- Traguton nang mềm
- Viên xông Hương Tràm

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trẻ em:** Ở trẻ em dưới 20 tháng tuổi, có nguy cơ xuất hiện co giật.

FENOVERIN

Phenothiazin có tác dụng làm giảm co cứng nhu động trên hệ cơ trơn ống tiêu hoá, đường dẫn mật và cơ tử cung

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FENOVERIN nang 100 mg

- Spasmopriv nang 100 mg

MEBEVERIN viên nén bao đường 135 mg

- Duspatalin viên nén bao đường 135 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Quá mẫn với thuốc**: Theo dõi lâm sàng người bệnh ở lần dùng đầu tiên

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Vì thiếu dữ liệu, tránh kê đơn trong thời kỳ cho con bú.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.

FIBRAT

Thuốc chống rối loạn lipid máu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENZAFIBRAT viên nén 200 mg, 400 mg

- Befizal viên nén 200 mg, 400 mg

CIPROFIBRAT nang 100 mg

- Lipanor nang 100 mg

CLOFIBRAT nang 500 mg

- Lipavlon nang 500 mg, 250mg

GEMFIBROZIL viên 450 mg

- Lipur viên 450 mg

FENOFIBRAT nang 100 mg, 300 mg

- Fenofibrat Bayer nang 100 mg, 300 mg
- Fenofibrat MSD nang 100 mg, 300 mg
- Lipanthyl nang 100 mg, 200mg
- Lipanthyl Sapra viên nén bao 160mg
- Secalip nang 100 mg, 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai:** Nên tránh dùng thuốc này, mặc dầu không thấy gây quái thai sau khi điều trị trong những tháng đầu của thai kỳ.
- **Suy gan:** Các rối loạn gan (tăng transaminase, gan hơi to) ở thời kỳ đầu điều trị đã được thông báo, nhưng dung nạp của gan nói chung tốt, trừ trường hợp suy gan nặng.
- **Suy thận:** Clofibrat hoàn toàn đào thải qua thận sau khi glucuronic liên hợp tại chỗ. Trường hợp suy thận, nửa đời của thuốc kéo dài nhiều, độc tính, đặc biệt ở cơ tăng (đau cơ) và nguy cơ sỏi mật cũng tăng.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trẻ em:** An toàn sử dụng không được chứng minh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần tránh: mức độ 3

Acid chenodesoxycholic hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Acid ursochenodesoxycholic góp phần làm tăng tỷ số acid mật/ cholesterol. Nên lập lại cân bằng các thành phần trong mật, và như vậy thuốc có thể góp phần làm thoái triển sỏi mật cholesterol. Phức hợp acid ursodesoxycholic (cholestyramin và các kháng acid), hoặc làm tăng độ bão hoà của mật (estrogen, progestogen, fibrat, neomycin uống) có sự giảm hoạt tính của acid ursodesoxycholic.

- *Xử lý:* Điều trị với acid ursodesoxycholic phải lâu dài (từ 6 tháng đến 1 năm). Nên tránh thất bại điều trị và không phối hợp với các thuốc làm giảm hiệu lực của thuốc acid chenodesoxycholic, trừ khi việc phối hợp chỉ tiến hành trong một thời gian rất ngắn.

Chất ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ viêm cơ, đặc biệt với gemfibrozil. Theo dõi nồng độ creatin phosphokinase huyết thanh.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp các thuốc có thể có cùng những tính chất điều trị và sinh học. Các tác dụng không mong muốn sẽ hiệp đồng với nhau và vì nguy cơ tiêu cơ vân, thầy thuốc kê đơn cần hướng theo cách điều trị khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Cạnh tranh ở các vị trí gắn trên protein huyết tương kèm với khả năng tăng tác dụng lợi niệu và tăng mất kali. Tương tác này được nêu trong y văn với furosemid cần được xác nhận.
- *Xử lý:* Theo dõi phối hợp này và thông báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc của vùng mọi bất thường sinh học hoặc lâm sàng. Tăng cường theo dõi ở người suy thận.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng hạ glucose máu do đẩy thuốc ra khỏi các liên kết protein. Nửa đời của thuốc chống tiểu đường có thể tăng (được nêu với clorpropamid) và kháng insulin có thể giảm.
- *Xử lý:* Khi dùng phối hợp này, cần định lượng đều đặn glucose máu khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống tiểu đường hoặc fibrat, trong và sau khi ngừng điều trị fibrat. Thực hiện đúng giờ giấc uống thuốc là quan trọng để nắm được những thay đổi glucose máu và điều chỉnh liều của thuốc chống tiểu đường. Thông tin cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi.

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Cạnh tranh ở các vị trí gắn trên protein huyết tương kèm với khả năng tăng tác dụng lợi tiểu và mất kali. Tương tác này được nêu trong y văn chỉ riêng với furosemid (lợi tiểu thải kali), cần được xác nhận với các thiazid lợi tiểu.
- *Xử lý:* Theo dõi phối hợp này và tuỳ trường hợp thông báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc mọi bất thường sinh học hoặc lâm sàng. Tăng cường theo dõi ở người bệnh suy thận.

Thuốc uống chống đông kháng vitamin K

- *Phân tích:* Nguy cơ giảm prothrombin máu do thuốc kháng vitamin K bị đẩy ra khỏi các vị trí gắn với protein huyết tương. Phần tự do của thuốc kháng vitamin K tăng, chảy máu và tử vong đã từng xảy ra. Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, theo dõi tỷ lệ prothrombin và / hoặc INR (tỷ lệ chuẩn quốc tế) khi bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị bằng fibrat. Điều chỉnh liều lượng hay không tuỳ theo kết quả sinh học. Thông báo cho người bệnh lưu ý đến sự điều chỉnh liều lượng này.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Desmopressin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống lợi tiểu.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều của desmopressin tuỳ theo kết quả sinh học và lâm sàng.

FINASTERID

Thuốc chống phì đại lành tính tuyến tiền liệt, do ức chế 5 - alpha reductase

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FINASTERIX viên nén 5 mg

- Finast viên nén 5 mg
- Proscar viên nén 5 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trẻ em**: Kê đơn không hợp lý.
- **Thời kỳ mang thai:** Thuốc này không có chỉ định nào cho phụ nữ, nếu vô ý dùng có thể gây dị tật thai.
- **Suy gan**: Cần theo dõi, do thiếu thông tin và nghiên cứu chính xác ở người suy gan.
- **Trường hợp khác**: Quá mẫn với một trong những thành phần của sản phẩm (hoạt chất hoặc tá dược)

FLAVOXAT

Thuốc chống đau co thắt đườngtiết niệu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLAVOXAT viên nén 100 mg; 200 mg

- Urim viên nén 200 mg
- Flavoxat viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Vì thận trọng, do thiếu dữ liệu.
- **Trường hợp khác:** Tắc môn vị và tá tràng, thương tổn tắc ruột, chảy máu dạ dày tá tràng.

FLECAINID HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc chống loạn nhịp thuộc nhóm 1C của Vaughan - Williams. Như tất cả các thuốc chống loạn nhịp nhóm 1, những thuốc này tác dụng bằng cách ổn định màng; ngoài ra chúng làm giảm dẫn truyền ở mọi khâu (nhĩ, bộ nối và thất) mà không biến đổi thời gian điện thế hoạt động

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CIBENZOLIN viên nén 130 mg

- Cipralan viên nén130 mg

APRINDIN nang 50 mg

- Fiboran nang 50 mg

FLECAINID viên nén 100 mg

- Flecaine viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy tim**: Vì có tác dụng giảm lực co cơ, theo dõi chặt chẽ chức năng tim.
- **Các trường hợp**: Bloc nhĩ-thất, bloc nhánh trái, nhồi máu cơ tim.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, đặc biệt trong ba tháng đầu

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích:* Duy nhất sultoprid (Barnetil) trong nhóm benzamid, có thể gây nguy cơ. Tất cả các thuốc giảm lực co cơ tim (gây chậm nhịp tim) có thể dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là xoắn đỉnh, do thêm các tính chất điện sinh lý của sultoprid.
- *Xử lý:* Chống chỉ định và cấm dùng phối hợp này.

Cisaprid

- *Phân tích:* Có thể tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế do kéo dài thêm khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng cisaprid cho bệnh nhân đang dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và nhóm III.

Lidocain hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp, một thuộc nhóm Ib của Vaughan - Williams, một thuộc nhóm Ic (ức chế dẫn truyền trong thất). Phối hợp cần có sự dõi điện tâm đồ đều đặn, vì có nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn về tim.
- *Xử lý*: Sự phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp này thuộc thẩm quyền của thầy thuốc chuyên khoa và chỉ có thể thực hiện kèm với theo dõi điện tâm đồ.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp, một thuộc nhóm Ia của Vaughan-Williams, một thuộc nhóm Ic (ức chế dẫn truyền trong thất). Nồng độ flecainid trong huyết tương có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và độc tính của flecainid. Cơ chế chưa rõ, có thể do chuyển hoá của flecainid bị ức chế. Phối hợp cần có sự theo dõi điện tâm đồ đều đặn, vì có nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn về tim.
- *Xử lý:* Sự phối hợp hai thuốc loạn nhịp này thuộc thẩm quyền của thầy thuốc chuyên khoa và chỉ có thể thực hiện kèm với sự theo dõi điện tâm đồ. Điều chỉnh liều của flecainid cho phù hợp.

Ritonavir

- *Phân tích:* Nồng độ flecainid trong huyết thanh có thể tăng cao, làm tăng nguy cơ độc tính của flecainid. Cơ chế do ritonavir ức chế chuyển hoá của flecainid (cytochrom P_{450} $2D_6$).
- *Xử lý*: Chống chỉ định ritonavir cho bệnh nhân đang dùng flecainid.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích:* Hàm lượng flecainid trong huyết tương có thể tăng. Cơ chế do amiodaron có thể làm giảm chuyển hoá của flecainid.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh khi dùng phối hợp này. Có thể cần phải điều chỉnh liều của flecainid, giảm 33% đến 50%.

Dihydropyridin

- *Phân tích:* Dùng các dihydropyridin có tính chất giảm lực co cơ (làm chậm nhịp tim) phối hợp với một số thuốc chống loạn nhịp có thể dẫn đến nhịp tim chậm quá mức.
- *Xử lý*: Khuyên không dùng những thuốc này trong vòng 48 giờ trước hoặc trong vòng 24 giờ sau khi dùng các thuốc đối kháng calci có tính chất giảm lực co cơ. Nếu phải phối hợp, cần theo dõi điện tâm đồ. Cần biết rằng một số dihydropyridin giảm lực co cơ ít hay nhiều.

Propafenon; sotalol

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp thuộc nhóm khác nhau có thể dẫn đến tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn về tim (ở các khâu: tự động, dẫn truyền, nhịp, hướng lực co cơ...)
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ chặt chẽ

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin có thể làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và sự đào thải toàn phần ở thận của flecainid. Cơ chế do cimetidin có thể làm tăng sinh khả dụng hoặc ức chế chuyển hoá của flecainid.
- *Xử lý:* Khi dùng đồng thời cimetidin và flecainid nên thận trọng. Bệnh nhân suy thận có thể có nguy cơ cao và cần điều chỉnh liều.

Digoxin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của digoxin có thể tăng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ.

- *Xử lý*: Nếu có dấu hiệu nhiễm độc digoxin và nghi có tương tác, cần giảm liều digoxin. Theo dõi nồng độ huyết thanh của digoxin.

Disopyramid

- *Phân tích:* Khi phối hợp các thuốc chống loạn nhịp thuộc các nhóm khác nhau trong phân loại Vaughan - Williams, cần phải tăng cường theo dõi (điện tâm đồ) nhất là với disopyramid.
- *Xử lý:* Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp với nhau cần có chuyên khoa, ngay cả trong khoa tim và có phương tiện theo dõi (khoa hồi sức tim).

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của propranolol (và có thể của các thuốc chẹn beta khác) và của flecainid có thể tăng. Cơ chế chưa rõ, có thể có sự ức chế chuyển hoá của cả hai thuốc và có hiệp đồng tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ phải được tăng cường.

FLOCTAFENIN

Thuốc giảm đau ngoại vi, dẫn chất của acid anthranilic

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLOCTAFENIN viên nén 200 mg

- Idarac viên nén 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Rượu:** Tránh uống rượu đồng thời.
- **Thời kỳ cho con bú:** Vì thuốc qua được sữa mẹ
- **Suy tim:** Suy tim nặng, bệnh tim thiếu máu cục bộ
- **Suy gan:** Do độc tính với gan (nguy cơ viêm gan nặng)
- **Trường hợp khác:** Nguy cơ sốc phản vệ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai:** Thận trọng, vì thiếu dữ liệu
- **Sỏi thận:** Nguy cơ tinh thể niệu. Uống nhiều nước trong khi điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Sotalol

- *Phân tích:* Nếu gặp phản ứng dị ứng, các thuốc chẹn beta làm giảm bù chỉnh tim mạch, đặc biệt trong trường hợp hạ huyết áp hoặc sốc.
- *Xử lý:* Hỏi người bệnh về tiền sử. Họ có dùng floctafenin lần đầu không? Nếu bị sốc, sự giảm các cơ chế bù chỉnh có thể nguy hiểm và chống chỉ định dùng phối hợp này. Không kê đơn cho người có tiền sử dị ứng.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Floctafenin có thể gây phản ứng quá mẫn, dẫn đến sốc phản vệ nặng. Khi đó, các thuốc chẹn beta (kể cả dưới dạng thuốc nhỏ mắt), làm nặng thêm bệnh cảnh lâm sàng vì làm giảm bù chỉnh tim mạch (do adrenalin và noradrenalin), đặc biệt trong trường hợp hạ huyết áp hoặc sốc.
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh về tiền sử dùng thuốc. Họ có dùng floctafenin lần đầu không? Nếu bị sốc, sự giảm cơ chế bù chỉnh có thể nguy hiểm và chống chỉ định dùng phối hợp này. Không kê đơn thuốc giảm đau này cho người bệnh có tiền sử dị ứng. Dễ thay đổi thuốc giảm đau hơn là thuốc chẹn beta

FLUCYTOSIN

*Thuốc chống nấm phổ hẹp [**Candida, Cryptococcus**, các tác nhân gây bệnh nấm màu (**chromomycose**) và **Aspergillus** ở mức độ thấp hơn]*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLUCYTOSIN viên nén 500 mg; lọ thuốc tiêm 2,5 g/250 mL

- Ancotil viên nén 500 mg
- Ancotil lọ thuốc tiêm 2,5 g/250 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Tránh dùng. Thuốc gây quái thai ở chuột.
- **Thời kỳ cho con bú:** Tránh dùng.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận**
- **Bệnh về máu**

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Zidovudin

- *Phân tích*: Tăng độc tính với tủy xương
- *Xử lý:* Cho làm huyết đồ thường xuyên hơn

FLUMAZENIL

Imidazobenzodiazepin là chất đối kháng benzodiazepin, do ức chế cạnh tranh ở thụ thể

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

IMIDAZOBENZODIAZEPIN ống tiêm 0,5 mg; 1 mg

- Anexat ống tiêm 0,5 mg; 1 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Các trường hợp quá mẫn với thuốc hoặc với các benzodiazepin khác.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trẻ em:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu chính xác.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Động kinh:** Mặc dầu flumazenil có tính chất chống co giật yếu, sử dụng thuốc này ở người bệnh điều trị bằng benzodiazepin có thể dẫn đến co giật.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Đó là sự đối kháng dược lý tác dụng trên cùng thụ thể và được dùng trong điều trị.

- *Xử lý*: Chủ yếu được các chuyên gia gây mê dùng và trong những đơn vị chăm sóc tăng cường để điều trị quá liều hoặc để ngừng an thần hoặc gây mê. Việc sử dụng phải do thầy thuốc có kinh nghiệm.

FLUOR (DẪN CHẤT)

Nguyên tố kích thích tạo xương và tạo thuận lợi cho giữ calci trong xương

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CALCI FLUORID viên nén

- Fluorure calcium viên nén 153 mg

MONOFLUOR PHOSPHAT DISODIC viên sủi bọt

- Fluocalcic viên sủi bọt

NATRI FLUORID viên nén bọc 20 mg; 25 mg; 40 mg

- Naf viên nén
- Osteofluor viên nén
- Zymafluor viên nén

FLUORESCEIN natri ống tiêm 0,5 g/5 mL; thuốc nhỏ mắt 2 %

- Fluorescein natri thuốc tiêm 10 %
- Fluorescein thuốc tiêm 20 %

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/ thời kỳ mang thai:** Thiếu dữ liệu
- **Trẻ em:** Ở trẻ em dưới 15 tuổi trong thời kỳ phát triển xương khi liều lượng cao hơn liều dự phòng sâu răng.
- **Suy thận**: Nguy cơ quá liều fluor và tình trạng suy thận nặng lên

Thận trọng: mức độ 2

- **Nhuyễn xương, thời kỳ phát triển xương:** Chống chỉ định cung cấp fluor khi có nguy cơ quá liều, nhất là khi nước sạch tiêu dùng đã có đủ fluor.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Người cao tuổi:** Kiểm tra chức năng thận, vì dùng fluor có thể làm hư hại chức năng thận.

FLUORO-5-URACIL

Thuốc kìm tế bào, kháng pyrimidin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLUORO-5-URACIL thuốc tiêm 250 mg; 500 mg; 1000 mg.

- Fluorouracil thuốc tiêm 250 mg; 500 mg; 1000 mg.

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Thuốc này phải do thầy thuốc chuyên khoa kê đơn. Vì vậy, các chống chỉ định phải được cân nhắc tuỳ theo tình trạng người bệnh và phải được nhà chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Thuốc ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích:* Dùng đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý:* Mặc dầu các trường hợp thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, có nguy cơ tiềm ẩn với simvastatin và pravastatin. Cần tránh phối hợp.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ mắc nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Cần tôn trọng khoảng cách giữa hai thuốc là từ 3 tháng đến 1 năm và tuỳ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B bằng đường tiêm với các chất độc với tuỷ xương khác bắt buộc phải thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp, theo dõi cẩn thận huyết đồ và giảm liều, nếu cần.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomycin; doxorubicin hoặc dẫn chất; ganciclovir; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; penicilamin hoặc thuốc tương tự; procarbazin; thiothepa; thuốc chống ung thư các loại; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do tác dụng hiệp đồng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, nên tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp này do các thầy thuốc chuyên khoa thực hiện và các sơ đồ điều trị thường đã được định rõ.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tính chất ức chế miễn dịch. Do ức chế miễn dịch này quá mạnh, có thể có nguy cơ phát triển u lympho giả.
- *Xử lý:* Sự phối hợp của hai chất ức chế miễn dịch này phải được suy xét cân nhắc tương quan nguy cơ / lợi ích tuỳ theo mục tiêu điều trị. Sự phối hợp chỉ được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa có sự theo dõi chặt chẽ người bệnh.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do tác dụng hiệp đồng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc clozapin cũng có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí chết người (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho mỗi thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Sự theo dõi cẩn thận huyết đồ thường được thực hiện khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là nếu có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng phải ngừng điều trị.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống gút làm tăng hàm lượng acid uric. Ngoài ra, có sự tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do cộng hợp các tác dụng không mong muốn của hai thuốc.
- *Xử lý:* Tốt nhất, nên tránh dùng hai thuốc trong cùng thời gian, nếu không, sẽ thấy thất bại điều trị chống gút. Nên dùng alopurinol (ức chế tổng hợp acid uric) hơn là dùng các thuốc đào thải acid uric, để tránh các bệnh thận.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Phối hợp với một chất kìm tế bào dẫn đến kém hấp thu các thuốc digitalis khoảng 50%, do thương tổn niêm mạc ruột có hồi phục.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ hàm lượng các thuốc digitalis trong huyết thanh trong suốt quá trình điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Interleukin là một thuốc chỉ được dùng trong cơ sở chuyên khoa do mức độ nặng của bệnh. Các tương tác phải được cân nhắc vì tất cả các chức năng của cơ thể phải được theo dõi thường xuyên. Theo dõi huyết đồ là bắt buộc.

Pentostatin

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến rối loạn huyết học nặng tuỳ theo thời gian điều trị.
- *Xử lý:* Phối hợp cần theo dõi về mặt huyết học.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do tác dụng hiệp đồng ức chế tủy xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc phenicol cũng có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí chết người (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không gì cho phép tiên đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với các phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ thường thực hiện khi dùng thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là nếu có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng phải ngừng điều trị với phenicol.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc hoãn một trong hai liệu trình, nếu có thể. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, thì có khả năng bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tác dụng chống đông của warfarin có thể tăng. Cơ chế có thể do chuyển dịch protein, ức chế chuyển hoá của warfarin hoặc ức chế tổng hợp yếu tố đông máu.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận các thông số đông máu trong và sau hoá trị liệu. Điều chỉnh liều của warfarin nếu cần thiết.

Vàng

- *Phân tích:* Hư hại các dòng tế bào máu có nguy cơ nặng thêm (bất sản tuỷ).
- *Xử lý:* Phối hợp cần được theo dõi sinh học ở người bệnh có nguy cơ (huyết đồ)

Zidovudin

- *Phân tích:* Phối hợp zidovudin cùng các chất độc tuỷ xương khác bắt buộc phải hết sức thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp, theo dõi cẩn thận huyết đồ và giảm liều, nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng đồng thời với acid folinic dưới dạng calci folinat có thể làm tăng tác dụng điều trị và độc tính của fluoro 5 uracil.
- *Xử lý*: Có thể dùng hai thuốc cùng thời gian, nhưng có thể cần phải điều chỉnh liều. Việc kê đơn chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa với sự theo dõi huyết đồ đều đặn.

Cimetidin

- *Phân tích*: Sinh khả dụng của fluoro-5-uracil có thể tăng do cimetidin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp này được sử dụng, theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng độc của fluoro-5-uracil. Ngừng cimetidin nếu cần thiết.

Interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do tác dụng hiệp đồng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Ngoài ra có sự tăng độc tính của fluoro-5 uracil ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc, và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Sự phối hợp các thuốc kìm tế bào do các thầy thuốc chuyên khoa thực hiện và các sơ đồ điều trị thường đã được định rõ.

Nitroimidazol

- *Phân tích:* Tăng độc tính của fluoro-5-uracil, do giảm thanh lọc.
- *Xử lý:* Phối hợp được kê đơn ở cơ sở bệnh viện; nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi lâm sàng và huyết học về nguy cơ độc tính của fluoro-5-uracil.

Thuốc lợi tiểu thiazid

- *Phân tích:* Các thiazid có thể kéo dài sự giảm bạch cầu do thuốc chống ung thư gây ra. Cơ chế chưa rõ.

- *Xử lý:* Nên xem xét thay thế thuốc chống tăng huyết áp khác ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống ung thư.

FLUOXETIN

Thuốc chống trầm cảm, thuộc nhóm các chất ức chế tái nhập serotonin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLUOXETIN nang 20 mg

- Prozac nang 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trẻ em:** Vì thiếu dữ liệu chính xác
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với thuốc. Thông tin cho người bệnh và nếu có thể, theo dõi lâm sàng người bệnh ở lần dùng thuốc đầu tiên.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Do thuốc qua sữa.
- **Thời kỳ mang thai:** Chưa xác định được tính vô hại

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Nguy cơ giảm chuyển hoá ở gan. Điều chỉnh liều.
- **Suy thận**: Giảm đào thải. Điều chỉnh liều.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Phenylpropanolamin

- *Phân tích*: Tăng nhạy cảm với tác dụng của phenylpropanolamin và tăng nguy cơ bị hội chứng tăng tiết serotonin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu phải dùng phối hợp các thuốc này với nhau, cần theo dõi người bệnh về tăng các triệu chứng hệ thần kinh trung ương. Điều chỉnh liều nếu cần.

Procarbazin

- *Phân tích:* Procarbazin có tính chất ức chế MAO. Như vậy nguy cơ giống như đã nói ở mục trên: Tăng tái nhập serotonin, nên có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng ở thời gian sau cũng làm tăng tác dụng độc nặng (hạ nhiệt, co giật)
- *Xử lý*: Tôn trọng thời gian ít nhất 2 tuần từ khi ngừng thuốc ức chế MAO đến khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic. Khi ngừng điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic, chờ 5 tuần rồi mới dùng thuốc ức chế MAO.

Sumatriptan

- *Phân tích*: Tương tác dược lý do hiệp đồng các tác dụng serotoninergic, có thể dẫn đến tăng huyết áp động mạch và co thắt động mạch vành. Cơ chế có lẽ do có sự tích luỹ nhanh chóng serotonin ở hệ thần kinh trung ương.
- *Kê đơn*: Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, tôn trọng thời hạn 5 tuần từ khi ngừng thuốc chống trầm cảm đến khi đưa sumatriptan vào sử dụng.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Tăng tái nhập serotonin, nên có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng thời gian sau cũng làm tăng mạnh độc tính (hạ nhiệt, co giật).
- *Xử lý:* Tôn trọng thời gian ít nhất 2 tuần từ khi ngừng thuốc ức chế MAO đến khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic. Khi ngừng điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic (fluoxetin), chờ 5 tuần rồi mới dùng thuốc ức chế MAO.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Gặp hội chứng tăng tiết serotonin, khi phối hợp một hoạt chất gây tiết serotonin và một thuốc ức chế MAO. Do phối hợp một thuốc chống trầm cảm gây tiết serotonin thuần tuý với một thuốc ức chế MAO, ngay cả với thuốc ức chế MAO đặc hiệu, có nguy cơ dẫn đến lú lẫn, kích động, sốt cao, co giật, co mạch ngoại vi và tăng huyết áp nặng. Cơ chế có lẽ do có sự tích tụ serotonin nhanh và quá mức ở hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Không dùng cùng lúc. Ngừng dùng thuốc ức chế MAO typ B hai tuần rồi mới bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm serotoninergic và ngược lại, ngừng thuốc chống trầm cảm ít nhất một tuần rồi mới bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế MAO typ B. Do nửa đời của fluoxetin dài, nên cần tôn trọng khoảng thời gian 5 tuần giữa lúc ngừng dùng fluoxetin và lúc bắt đầu dùng thuốc ức chế MAO typ B (tương đương 5 lần nửa đời của fluoxetin).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không nên uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Thuốc ức chế MAO typ A

- *Phân tích:* Quá liều serotoninergic, do cộng hợp các tác dụng dược lý của các thuốc. Có thể xuất hiện hội chứng serotonin, mức độ nặng nhẹ thay đổi nhưng có thể dẫn đến tử vong.
- *Xử lý:* Hội chứng serotonin có nhiều sắc thái khác nhau, kèm với những triệu chứng kiểu tâm thần (lú lẫn, kích động, thậm chí hôn mê), kiểu vận động (giật rung cơ, run, tăng hoạt động, cứng đơ...), kiểu thực vật (tăng hoặc hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, cơn rét run, ra mồ hôi...), kiểu tiêu hoá (tiêu chảy...). Cần tránh phối hợp này.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Một số tác dụng tâm thần vận động có thể được ghi nhận với một số sản phẩm, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên phối hợp fluoxetin với rượu, vì người kê đơn không thể khống chế việc uống rượu của bệnh nhân. Nguy cơ an thần buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu, và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp, hạ huyết áp. Chú ý, phối hợp hai thuốc có thể làm tăng nguy cơ nghiện.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không nên uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Buspiron

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng hội chứng ngoại tháp, do thuốc an thần kinh gây nên, và tăng tác dụng an thần buồn ngủ.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu phối hợp này cần thiết. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng hàm lượng carbamazepin trong huyết thanh có thể gây độc.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và sinh học. Kiểm tra nồng độ carbamazepin trong huyết tương khi bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị fluoxetin. Điều chỉnh liều của carbamazepin cho phù hợp.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Nguy cơ chuyển dịch glycosid trợ tim ra khỏi vị trí gắn với protein, dẫn đến tăng các phần thuốc tự do và làm tăng tác dụng không mong muốn của digitalis.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng người bệnh và những triệu chứng ngộ độc nếu có (buồn nôn, nôn, nhịp tim chậm, rối loạn nhìn màu sắc...) Yêu cầu xác định hàm lượng digoxin nếu phối hợp tỏ ra cần thiết. Tăng cường sự theo dõi này, nhất là ở người cao tuổi.

Lithi

- *Phân tích*: Cộng hợp tác dụng không mong muốn: Tăng độc tính thần kinh của các muối lithi, kèm với nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin (kích động, run, cứng đờ, giảm hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi, rùng mình.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng đều đặn nếu phối hợp cần thiết tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều trong và sau điều trị bằng thuốc chống trầm cảm và kiểm soát nồng độ lithi trong huyết thanh.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nồng độ valproat trong huyết thanh có thể tăng, làm tăng tác dụng phụ. Cơ chế do fluoxetin có thể ức chế chuyển hoá của valproat ở gan.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ của valproat và nhận xét đáp ứng lâm sàng của người bệnh khi bắt đầu, khi ngừng hoặc thay đổi liều của fluoxetin.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý và độc tính của các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể tăng. Cơ chế do fluoxetin ức chế chuyển hoá của các thuốc chống trầm cảm ba vòng ở gan.

- *Xử lý*: Theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu độc tính của thuốc chống trầm cảm ba vòng. Điều chỉnh liều nếu cần thiết. Khi thêm fluoxetin, có thể cần phải giảm nhiều đến 75% liều của thuốc chống trầm cảm ba vòng. Khi dùng hai thuốc cùng với nhau hoặc ngay cả khi ngừng fluoxetin vài tuần, nên bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng với liều thấp hơn thường lệ.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Do liên kết mạnh với protein, thuốc phối hợp có thể đẩy các kháng vitamin K, đặc biệt là acenocoumarol (Sintrom) ra khỏi liên kết với protein huyết tương. Nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Theo dõi thời gian prothrombin hoặc INR (tỷ lệ chuẩn quốc tế) và điều chỉnh liều khi bắt đầu, khi đang điều trị và trong 8 ngày sau khi ngừng điều trị.

Viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu phối hợp này tỏ ra cần thiết. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hăng ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Baclofen; barbituric; benzamid; benzodiazepin; carbamat hoặc thuốc tương tự; mianserin; phenothiazin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không uống rượu và tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực. Nên nhớ rằng rilmenidin, ở liều

thường dùng không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của fluoxetin.

- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu phối hợp là cần thiết. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc và các chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm an thần buồn ngủ mạnh, có hại đặc biệt cho người lái xe và sử dụng máy.
- *Xử lý*: Người kê đơn phải lưu ý sự tăng tác dụng an thần buồn ngủ này để cho lời khuyên thích hợp (tránh lái xe hoặc vận hành máy móc, thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm)

Phenytoin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Cũng tăng cả hàm lượng phenytoin kèm với dấu hiệu quá liều (do ức chế chuyển hoá)
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc trong và sau khi điều trị bằng fluoxetin, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Primidon hoặc dẫn chất; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp hai sản phẩm, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và chọn liều.

FLUVOXAMIN

Thuốc chống trầm cảm, thuộc nhóm các chất ức chế tái thu nhập serotonin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLUVOXAMIN viên nén 50 mg; 100 mg

- Floxyfral viên nén 50 mg; 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Rượu:** Nhất thiết phải tránh uống rượu.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú / thời kỳ mang thai:** Thiếu dữ liệu chính xác
- **Trẻ em / trẻ đang bú**: Thiếu dữ liệu chính xác.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan:** Nguy cơ tăng các enzym gan.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Procarbazin

- *Phân tích*: Procarbazin có tính chất ức chế IMAO. Nguy cơ là tăng tái nhập serotonin, có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng thời gian sau cũng có thể làm tăng tác dụng độc nặng (hạ nhiệt, co giật).
- *Xử lý:* Ngừng dùng thuốc ức chế MAO ít nhất hai tuần rồi mới bắt đầu điều trị bằng chất chống trầm cảm serotoninergic. Ngược lại, ngừng điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic một tuần trước khi dùng thuốc ức chế MAO.

Sumatriptan

- *Phân tích*: Tương tác dược lực do hiệp đồng các tác dụng tăng tiết serotonin, có thể dẫn đến tăng huyết áp động mạch và co thắt động mạch vành. Cơ chế có thể do có sự tích luỹ nhanh chóng serotonin ở hệ thần kinh trung ương.

- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu xét thấy cần thiết, bắt đầu với liều thấp và theo dõi chặt chẽ người bệnh. Tôn trọng thời hạn một tuần từ khi ngừng thuốc chống trầm cảm đến khi bắt đầu dùng sumatriptan.

Thuốc kháng histamin không an thần, không gây buồn ngủ

- *Phân tích*: Tăng nồng độ huyết thanh của thuốc kháng histamin không an thần, không gây buồn ngủ (như astemisol và terfenadin) kèm theo độc tính với tim. Cơ chế: Fluvoxamin có thể ức chế chuyển hoá của astemisol với terfenadin ở gan. Terfenadin thể hiện tác dụng với tim tương tự như của quinidin.
- *Xử lý*: Chống chỉ định astemisol và terfenadin cho bệnh nhân đang dùng fluvoxamin. Cetirizin (Zyrtec) hoặc loratadin (Claritin) có thể là thuốc thay thế an toàn.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Tăng tái nhập serotonin, có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng ở thời gian sau, cũng làm tăng mạnh các tác dụng độc (hạ nhiệt, co giật).
- *Xử lý*: Ngừng dùng thuốc ức chế MAO ít nhất 2 tuần rồi mới bắt đầu điều trị bằng chất chống trầm cảm serotoninergic và ngược lại, ngừng thuốc chống trầm cảm ít nhất 1 tuần rồi mới bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích:* Hội chứng tăng tiết serotonin khi phối hợp một hoạt chất tăng tiết serotonin và một thuốc ức chế MAO. Nếu phối hợp một thuốc chống trầm cảm serotoninergic thuần tuý với một thuốc ức chế MAO, ngay cả với thuốc ức chế MAO đặc hiệu, có nguy cơ dẫn đến lú lẫn, kích động, sốt cao, co giật, co thắt mạch ngoại vi và tăng huyết áp nặng. Cơ chế có lẽ có sự tích tụ serotonin nhanh và quá mức ở hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Không dùng cùng lúc. Ngừng dùng thuốc ức chế MAO hai tuần rồi mới bắt đầu điều trị bằng chất chống trầm cảm tăng tiết serotonin và ngược lại ngừng thuốc chống trầm cảm ít nhất 1 tuần rồi mới bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Một số tác dụng tâm thần vận động có thể được ghi nhận với một số sản phẩm, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên dùng fluvoxamin cùng với rượu, vì người kê đơn không thể khống chế được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ an

thần buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Thuốc ức chế MAO typ A

- *Phân tích*: Quá liều serotonin, do hiệp đồng các tác dụng dược lý của các thuốc. Có thể xuất hiện hội chứng serotonin, mức độ nặng nhẹ thay đổi, nhưng có thể dẫn đến tử vong.
- *Xử lý:* Hội chứng serotonin có nhiều sắc thái khác nhau, với những triệu chứng kiểu tâm thần (lú lẫn, kích động, thậm chí hôn mê...), kiểu vận động (giật rung cơ, run, tăng hoạt động, cứng đơ...), kiểu thực vật (tăng hoặc hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, rét run, ra mồ hôi...), kiểu tiêu hoá (tiêu chảy...). Nên tránh phối hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Đối kháng tác dụng, có thể tăng tính hưng hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Baclofen; barbituric; benzamid; benzodiazepin; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; dextropropoxyphen; phenothiazin; phenytoin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không nên uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Buspiron; mianserin; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Nồng độ carbamazepin trong huyết thanh có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lực và tác dụng độc. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Khi bắt đầu điều trị với carbamazepin ở bệnh nhân đang dùng fluvoxamin, nên dùng carbamazepin với liều dè dặt rồi điều chỉnh dần. Ở những người bệnh ổn định với carbamazepin thì có thể cần phải thay đổi liều khi bắt đầu dùng, hoặc khi ngừng fluvoxamin. Theo dõi nồng độ carbamazepin trong huyết thanh và quan sát người bệnh về các dấu hiệu độc tính.

Carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; estrogen hoặc thuốc ngừa thai; estroprogestogen; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; methotrexat; natri valpoat hoặc dẫn chất; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn chất imidazol

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc hoãn một trong hai liệu trình nếu có thể. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, thì có khả năng bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng thuốc.

Clonidin hoặc các thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực. Nên nhớ rằng rilmenidin, ở liều thường dùng, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của fluvoxamin.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Nên tránh uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Lithi

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời lithi với fluvoxamin có thể gây ngủ gà trầm trọng. Cơ chế có lẽ do tăng nồng độ serotonin trong não.
- *Xử lý*: Nhắc nhở bệnh nhân về tác dụng an thần buồn ngủ có thể gặp và nhận xét chặt chẽ cho người bệnh trong quá trình điều trị ban đầu. Nếu tương tác xảy ra, có thể phải ngừng một trong hai thuốc.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng nồng độ methadon trong huyết thanh và tăng độc tính; tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương kèm an thần buồn ngủ mạnh, có hại đặc biệt cho người lái xe và sử dụng máy. Cơ chế do fluvoxamin có thể ức chế chuyển hoá của methadon ở gan.
- *Xử lý:* Bắt đầu và ngừng điều trị fluvoxamin một cách thận trọng ở bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng methadon. Người kê đơn phải lưu ý sự tăng tác dụng an thần để cho lời khuyên thích hợp (tránh lái xe hoặc vận hành máy, thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm).

Theophylin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ của theophylin trong huyết thanh. Cơ chế: do fluvoxamin ức chế chuyển hoá theophylin ở gan, có thể dẫn đến nguy cơ quá liều. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng, nếu cần, kiểm tra nồng độ theophylin trong máu và điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị bằng fluvoxamin. Có khuyến cáo giảm 33% liều của theophylin khi bắt đầu dùng thuốc này cho một bệnh nhân đang dùng fluvoxamin.

Primidon hoặc dẫn chất; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Nên tránh uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Các tác dụng dược lý và độc tính của thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể tăng. Cơ chế: do fluvoxamin có thể ức chế chuyển hoá oxy hoá của thuốc chống trầm cảm ba vòng (cytochrom P_{450} $2D_6$).
- *Xử lý:* Nếu không tránh được phối hợp này, phải giảm liều của thuốc chống trầm cảm ba vòng trong khi dùng cùng với fluvoxamin. Theo dõi cẩn thận sự đáp ứng lâm sàng của người bệnh và nồng độ của thuốc chống trầm cảm ba vòng trong huyết thanh khi bắt đầu hoặc khi ngừng fluvoxamin. Dùng một thuốc chống trầm cảm ba vòng mà không bị oxy hoá, thí dụ desipramin có thể tránh được tương tác này.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa thông tin cho bác sĩ gây mê những thuốc họ dùng.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein, thuốc phối hợp có thể đẩy các kháng vitamin K, đặc biệt là acenocoumarol (Sintrom) ra khỏi liên kết với protein huyết tương. Nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Theo dõi tỷ lệ prothrombin hoặc tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) và điều chỉnh liều khi bắt đầu, khi đang điều trị và trong vòng 8 ngày sau khi ngừng thuốc.

FOSCARNET

*Thuốc kìm virus phổ rộng, có tác dụng chọn lọc chống các virus nhóm herpes (virus Herpes typ I và II, virus **varicella zona, Epstein Barr** và **cytomegalovirus**)*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FOSCARNET dung dịch tiêm truyền 24 mg/mL (lọ 500 mL)

- Foscavir dung dịch tiêm truyền 24 mg/mL (lọ 500 mL)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thiếu dữ liệu, không nên cho con bú trong khi điều trị với foscanet.
- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, nên tránh dùng cho người mang thai.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với thuốc.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận**: Duy trì tiếp nước đúng và điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin. Theo dõi cả calci máu và ion đồ.
- **Trường hợp khác:** Trường hợp calci máu thấp, nên theo dõi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Aminosid dùng ngoài đường tiêu hoá hoặc tại chỗ; ciclosporin; penicilamin hoặc thuốc tương tự; lincosanid; methotrexat; vàng

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Cộng hợp các tác dụng không mong muốn.

- *Xử lý:* Những phối hợp này có thể hay gặp, nhất là ở bệnh viện. Khi cần phối hợp, nên điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft). Nếu độc tính xảy ra, cần phải ngừng foscarnet. Theo dõi đặc biệt ở người cao tuổi.

Cephalosporin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Đây là nói về cefalotin và cefaloridin trong phối hợp các thuốc độc với thận.
- *Xử lý*: Theo dõi cẩn thận và đều đặn chức năng thận, nếu cần phối hợp, nhất là ở người suy thận và người bệnh cao tuổi. Điều chỉnh liều theo độ thanh lọc creatinin.

Cisplatin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc độc với thận.
- *Xử lý:* Cisplatin đặc biệt độc với thận. Theo dõi cẩn thận và đều đặn chức năng thận, nếu cần phối hợp, nhất là ở người suy thận và người bệnh cao tuổi. Điều chỉnh liều theo độ thanh lọc creatinin.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng độc với thận.
- *Xử lý:* Nếu không hoãn được một trong hai liệu trình, phải theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Carmustin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc độc với thận, dẫn đến nguy cơ xuất hiện suy thận không hồi phục.
- *Xử lý*: Thường được điều trị ở bệnh viện. Theo dõi đều đặn ion đồ và độ thanh lọc creatinin và từ đó điều chỉnh liều.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Interleukin chỉ có thể dùng ở cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ tăng tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý*: Điều trị bằng interleukin chỉ có thể thực hiện ở cơ sở chuyên khoa, do mức độ nghiêm trọng của chỉ định. Do đó, các tương tác cần phải được cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn được một trong hai liệu trình, theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Kháng sinh polypeptid

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận, do đó tăng nguy cơ xuất hiện suy thận.

- *Xử lý:* Đó là hai thuốc dùng trong bệnh viện và được sự theo dõi cần thiết. Theo dõi chặt chẽ ion đồ và độ thanh lọc creatinin và từ đó điều chỉnh liều.

Pentamidin

- *Phân tích:* Nguy cơ hạ calci máu nặng. Theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin. Không dùng foscarnet với pentamidin tiêm tĩnh mạch.
- *Xử lý:* Theo dõi calci máu và bổ sung calci theo nhu cầu.

Quinolon

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ co giật. Cơ chế có thể do hiệp đồng tác dụng gây động kinh.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh có tiền sử gia đình về co giật khi dùng hai thuốc cùng với nhau.

Zalcitabin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ zalcitabin trong huyết tương, kèm tăng nguy cơ gây độc.
- *Xử lý:* Theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến zalcitabin và giảm liều, nếu cần.

FOSFOMYCIN

*Kháng sinh diệt khuẩn tác dụng chủ yếu với **Staphylococcus, Pneumococcus, Meningococcus**, và vi khuẩn đường ruột*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FOSFOMYCIN bột pha tiêm 1g; cốm pha hỗn dịch uống 2g/6g và 3g/8g

- Fosfocina bột pha tiêm 1g
- Monurol cốm pha hỗn dịch uống 2g/6g và 3g/8g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Không dùng đơn trị liệu:** Chỉ dùng thuốc này phối hợp với một kháng sinh khác có tác dụng hiệp đồng. Chống chỉ định ở người mẫn cảm với thuốc.

Cần thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Qua được sữa mẹ với lượng nhỏ.
- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng, trong ba tháng đầu của thai kỳ.

FUROSEMID HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Sulfamid lợi niệu thải kali, tác dụng ở quai Henlé

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BUMETANID viên nén 1 mg; 2 mg; 5 mg; ống tiêm 0,5 mg/mL

- Burinex viên nén 1 mg;2 mg; 5 mg
- Burinex ống tiêm 0,5 mg/1mL

FUROSEMID viên nén 20 mg; 40 mg; ống tiêm 20 mg/2 mL

- Furosemid Dakota viên nén 20 mg
- Furosemid thuốc tiêm 20 mg
- Lasix viên nén 20 mg
- Lasilix thuốc tiêm 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Cần tránh cho bú, vì furosemid qua được sữa mẹ và làm giảm tiết sữa.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Bệnh gút:** Nguy cơ tăng acid uric máu, buộc phải theo dõi chặt chẽ ở người bệnh gút, nếu cần phối hợp.
- **Suy gan:** Các thuốc lợi niệu thải kali có thể khởi phát hôn mê gan. Chúng làm tăng nguy cơ nhiễm kiềm chuyển hoá, trạng thái này làm tăng amoniac bởi thận và làm chất này dễ dàng chuyển vào não.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tiểu đường**: Các thiazid lợi tiểu hoặc thuốc tương tự và cả acid etacrynic có thể có tác dụng gây tiểu đường: Dung nạp glucose giảm và glucose máu lúc đói thường tăng. Việc sử dụng chúng có thể làm glucose máu mất cân bằng và dễ xuất hiện hôn mê hạ glucose máu.
- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ thiếu máu cục bộ thai - nhau thai, kèm theo suy dinh dưỡng thai không chứng minh cho việc sử dụng các thuốc lợi tiểu trong phù và tăng huyết áp ở người mang thai, nhưng là yếu tố cần thiết của điều trị phù tim, thận và ở gan ở người mang thai.

- **Suy thận:** Bất kỳ thuốc lợi tiểu nào đều gây suy thận chức năng, liên quan đến mất muối kèm giảm lọc cầu thận và tăng urê máu. Sự thương tổn chức năng này có thể làm nặng thêm suy thận có trước.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Cisaprid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe dọa tính mạng bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế có thể kéo dài thêm khoảng QT do mất chất điện giải.
- *Xử lý*: Chống chỉ định dùng cisaprid cho bệnh nhân bị giảm nhanh kali, thí dụ người đang dùng các thuốc lợi tiểu quai.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzamid

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp này. Chú ý, tương tác chỉ mô tả với riêng sultoprid (Barnetil) trong nhóm benzamid. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức). Các thuốc dẫn đến hạ kali máu tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh với các sản phẩm không chống loạn nhịp.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Bepridil; halofantrin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi dùng phối hợp này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức) đôi khi tiến triển thành rung thất.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu.

Lithi

- *Phân tích*: Tăng nồng độ lithi trong huyết tương và có thể tăng nguy cơ gây độc. Cơ chế chưa rõ.

- *Xử lý*: Theo dõi bệnh nhân về độc tính lithi, theo dõi hàm lượng lithi và điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Macrolid

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng được mô tả duy nhất với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức). Trong nhóm macrolid, riêng erythromycin, đặc biệt dạng tiêm tĩnh mạch, có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ - thất)
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây tử vong này. Ngay cả khi dùng một mình, erythromycin tiêm tĩnh mạch có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Khuyên không tiêm nhanh cả liều mà phải truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia nhỏ, thời gian truyền mỗi lần phải ít nhất 60 phút.

Methenamin

- *Phân tích:* Trong nước tiểu acid, methenamin phân giải thành formol, có nguy cơ gây tủa với sulfamid kém hoà tan (furosemid có cấu trúc sulfamid), có thể dẫn đến tinh thể niệu và sỏi thận.
- *Xử lý*: Tốt nhất, nên thay thuốc.

Pentamidin

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi dùng phối hợp này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức) đôi khi dẫn đến rung thất.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Tương tác này chỉ có giá trị với sparfloxacin (Zagam). Có sự gia tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng điện sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức).

- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Tacrin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính gan
- *Xử lý*: Nếu cần thiết, tăng cường theo dõi chức năng gan. Tránh các phối hợp có nguy cơ ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích*: Tương tác chỉ được ghi nhận duy nhất với thuốc kháng histamin không an thần: astemizol (Hismanal). Hạ kali máu (cả tiêu chảy kéo dài cũng có thể gây mất nước - điện giải) là một yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh. Nguy cơ tăng khi các thuốc hạ kali máu được phối hợp với các chất khác có thể gây xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị và lựa chọn những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần duy trì phối hợp, theo dõi kali máu và bổ sung kali nếu cần.

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Phối hợp không hợp lý các thuốc cùng một nhóm dược lý. Đơn thuốc trùng lặp vô ích.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa vô ích.

Vincamin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi dùng phối hợp hai thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức) đôi khi tiến triển đến rung thất chết người.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminosid dùng ngoài đường tiêu hoá hoặc tại chỗ

- *Phân tích:* Độc tính với tai của các aminosid và các thuốc lợi niệu quai có thể tăng khi hai họ thuốc này được dùng phối hợp. Có thể xuất hiện mất thính

lực ở mức độ khác nhau và đôi khi không hồi phục. Cơ chế không rõ, có lẽ hiệp đồng ở khâu độc với tai. Tiêm tĩnh mạch và suy thận là các yếu tố tăng nguy cơ tai biến.

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải theo dõi đều đặn chức năng thính giác. Giảm liều của một trong hai thuốc hoặc cả hai thuốc ở người suy thận là cần thiết.

Amiodaron

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh được tạo thuận lợi bởi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu sự phối hợp các thuốc hạ kali máu với amiodaron là cần thiết, ngăn ngừa hạ kali máu bằng tăng cường giám sát và theo dõi điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh theo dõi kali máu. Cần nhắc nhở bệnh nhân là hạ kali máu được biểu hiện bằng tình trạng mệt nhọc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Alopurinol hoặc dẫn chất; colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Furosemid và các thuốc tương tự làm tăng acid uric máu và giảm tác dụng điều trị gút.
- *Xử lý:* Nên tránh dùng hai thuốc này cùng lúc, nếu không sẽ thấy điều trị gút thất bại.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Tác dụng hạ kali máu tăng lên với dạng tiêm. Amphotericin B rất ít được hấp thu khi dùng theo đường uống hoặc tại chỗ trong các hoàn cảnh bình thường.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu. Đánh giá các nguy cơ của tương tác, tuỳ theo con đường dùng thuốc amphotericin B.

Baclofen; butyrophenon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp, trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều tuỳ trường hợp. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Biguanid

- *Phân tích*: Trường hợp suy thận chức năng, sinh lý và / hoặc liên quan đến thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ nhiễm acid lactic do metformin (Stagid, Glucophage, Glucinan).
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác này và tránh kê đơn metformin nếu người bệnh bị suy thận có creatinin máu lớn hơn 15 mg/ lít (135micromol / lít) ở nam, và 12 mg / lít (110 micromol / lít) ở nữ. Đặc biệt chú ý đến sự kê đơn đồng thời metformin và thuốc lợi tiểu ở người bệnh cao tuổi. Nên nhớ những dấu hiệu báo trước chứng nhiễm acid lactic là buồn nôn, nôn, co cứng cơ, tăng thông khí, cảm giác khó ở, đau bụng.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng creatinin máu, nhất là với các thuốc lợi tiểu thiazid. Tương tác này cần có thêm tư liệu. Các công bố còn hiếm.
- *Xử lý:* Theo dõi chức năng thận trong trường hợp phối hợp các thuốc này. Nếu nhận thấy có bất thường, có thể trao đổi các nhận xét cho Trung tâm cảnh giác thuốc, vì tương tác này cần được thừa nhận.

Cephalosporin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tương tác này được mô tả duy nhất với furosemid và cefaloridin (là cephalosporin hiện nay ít dùng.) Cefaloridin riêng lẻ cũng độc với thận, nhưng độc tính với thận này nặng thêm do furosemid thì chưa hiểu rõ. Nhiều cephalosporin khác có vẻ không tương tác với furosemid.
- *Xử lý:* Còn có sự nghi ngờ về độc tính với thận của sự phối hợp một vài cephalosporin với furosemid. Nên cảnh giác và theo dõi sát chức năng thận nếu cần phối hợp hai thuốc này.

Cholestyramin

- *Phân tích:* Giảm hấp thu furosemid ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nếu hai thuốc được kê đơn, khuyên dùng furosemid trước 2 giờ hoặc 4 giờ sau khi dùng cholestyramin.

Clonidin hoặc thuốc tương tự; levodopa; methyldopa; phenothiazin; spironolacton; thuốc chống tăng huyết áp giãn mạch

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Cần thiết phải điều chỉnh liều, xác định kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh cho người bệnh tuân thủ. Lúc đầu điều trị, khuyên người bệnh đo đều đặn huyết áp động mạch cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp

- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp được kê đơn ban đầu, trong và sau khi ngừng điều trị clozapin. Thận trọng ở người bệnh cao tuổi.

Corticoid-khoáng; tetracosactid; thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc gây hạ kali máu dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu, và nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh bằng muối kali nếu cần. Hạ kali máu thể hiện lâm sàng bằng mệt nhọc, thậm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý đến sự mất nước quá mức (khi hoạt động thể lực hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy khó chữa) làm tăng mất kali hơn nữa. Khi cần, có thể khuyên bổ sung kali (chuối, mận, hoặc muối kali).

Cura các loại

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng chẹn thần kinh - cơ do hạ kali máu, nhất là với các loại cura không khử cực.
- *Xử lý:* Có thể cần định lượng kali máu, trước khi dùng loại cura không khử cực.

Diazoxyd

- *Phân tích*: Tương tác ở ba khâu:
    1. Tăng tác dụng gây tăng glucose máu.
    2. Tăng tác dụng gây tăng acid uric máu.
    3. Tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Phối hợp chỉ có thể thực hiện tại cơ sở bệnh viện. Tuỳ theo mục tiêu điều trị và sinh lý bệnh của người bệnh, lưu ý ba tác dụng này để theo dõi lâm sàng và sinh học cho thích hợp.

Didanosin

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: Tăng nguy cơ viêm tuỵ do thuốc
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và nếu cần thiết, khi bị đau bụng phải theo dõi sinh học chức năng tuỵ (amylase máu và amylase nước tiểu).

Disopyramid; sotalol

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh, khi phối hợp một trong hai thuốc này với furosemid. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thiu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường theo dõi người bệnh và điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nhớ rằng hạ kali máu thể hiện bằng mệt nhọc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên khích người bệnh gặp lại thầy thuốc.

Fibrat

- *Phân tích*: Cạnh tranh ở các vị trí gắn với protein huyết tương kèm với khả năng tăng lợi tiểu và tăng mất kali. Tương tác này được nêu trong y văn với furosemid, cần được xác nhận.
- *Xử lý:* Theo dõi phối hợp này và thông báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc mọi bất thường sinh học hoặc lâm sàng, nếu có. Tăng cường theo dõi ở người suy thận.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Rối loạn điện giải do thuốc lợi tiểu dễ dẫn đến loạn nhịp tim do digitalis. Cơ chế: Tăng bài xuất kali và magnesi ra nước tiểu ảnh hưởng đến hoạt động của cơ tim. Một số yếu tố khác cũng có thể tham gia.
- *Xử lý:* Đo hàm lượng của kali và magnesi trong huyết tương khi phối hợp digitalis với furosemid. Bổ sung thêm kali và magnesi cho người bệnh. Phòng mất thêm bằng chế độ ăn hạn chế natri hoặc dùng thêm thuốc lợi niệu giữ kali.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp, thường sử dụng trong điều trị và cần liều lượng thích hợp.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi huyết áp. Nhấn mạnh về sự tuân thủ dùng thuốc đúng giờ, khi phối hợp hai thuốc. Cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Insulin

- *Phân tích:* Trong nhóm thuốc lợi tiểu quai, đã mô tả các tính chất gây tăng glucose máu của furosemid, có thể dẫn đến giảm tác dụng của các thuốc chống tiểu đường. Cơ chế chưa sáng tỏ.
- *Xử lý:* Có thể kê đơn các thuốc lợi tiểu quai cho người tiểu đường, nhưng phải chú ý đến những biến động về glucose máu và điều chỉnh liều tuỳ theo kết quả sinh học.

Lidocain hoặc thuốc tương tự; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng ít hay nhiều. Điều chỉnh liều của một hay hai thuốc, tuỳ theo trường hợp. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh,

nếu bị chóng mặt lúc đầu điều trị, nên gặp lại thầy thuốc để điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc, tuỳ trường hợp. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ khi ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng phải từ từ.

Nitrat chống đau thắt ngực; nicorandil

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp động mạch trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai liệu trình. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Phenytoin

- *Phân tích:* Phenytoin có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu của furosemid có thể tới 50% do cơ chế chưa sáng tỏ hoàn toàn. Có thể do giảm hấp thu furosemid dùng đường uống.
- *Xử lý:* Tăng liều furosemid nếu cần thiết, ở người bệnh dùng phenytoin, trong và sau khi ngừng điều trị bằng phenytoin. Theo dõi sự bài tiết.

Probenecid

- *Phân tích:* Tác dụng của furosemid có thể giảm. Cơ chế do probenecid có thể làm giảm sự phân bố của furosemid đến các vị trí tác dụng trong lòng ống thận.
- *Xử lý:* Có lẽ không cần phải có can thiệp lâm sàng nào.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp một thuốc lợi tiểu thải kali với một thuốc chống loạn nhịp nhóm một Vaughan - Williams. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức). Có thể tiến triển đến rung thất chết người.
- *Xử lý*: Nếu cần phải phối hợp furosemid với thuốc này, ngăn ngừa hạ kali máu bằng bổ sung kali có tính toán và theo dõi điện tâm đồ. Trong trường hợp xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nên nhớ rằng, hạ kali máu biểu hiện bằng trạng thái mệt nhọc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ. Nếu các triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Reserpin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể được sử dụng trong điều trị.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp được lựa chọn ban đầu, trong và sau khi ngừng điều trị bằng

reserpin. Reserpin hiện nay rất hiếm được kê đơn làm thuốc điều trị chống tăng huyết áp, trừ ở một số nước.

Sản phẩm cản quang có iod

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ suy thận cấp, nếu bị mất nước do thuốc lợi tiểu (đặc biệt với các sản phẩm có ba iod ion hoá và các sản phẩm có 6 iod).
- *Xử lý*: Nên tiếp nước cho người bệnh trước khi dùng sản phẩm cản quang có iod. Khuyên người bệnh thông tin cho thầy thuốc X quang là đang điều trị thuốc lợi tiểu để có những biện pháp cần thiết.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Các thuốc lợi tiểu quai có thể trong một số hiếm trường hợp làm tăng glucose máu hoặc ảnh hưởng đến tác dụng hạ glucose máu của các thuốc chống tiểu đường.
- *Xử lý:* Trường hợp khó cân bằng trong điều trị chống tiểu đường, lưu ý đến khả năng tương tác này. Thông tin cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi và điều chỉnh liều khi đang và khi ngừng điều trị bằng thuốc lợi tiểu quai.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng urê máu ở người suy thận do cơ chế chưa rõ: một mình tetracyclin đã có thể gây tăng urê. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này hình như không rõ.
- *Xử lý*: Nếu urê tăng ở người bệnh, bắt đầu chứng tỏ rối loạn chức năng, thì nên xem xét ngừng một hoặc có thể cả hai thuốc.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích:* Tác dụng chống tăng huyết áp của furosemid có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp phải thường xuyên. Tất cả đều phụ thuộc vào bối cảnh điều trị và dạng bào chế sử dụng. Nếu có thể, phải tránh phối hợp để ngăn các nguy cơ quan trọng về biến động huyết áp.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Nguy cơ hạ huyết áp do giảm thể tích máu.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết động học và hiệu chỉnh các rối loạn chuyển hoá. Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa thông tin cho người gây mê về những thuốc đang dùng.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá và gây giảm tác dụng của thuốc phối hợp.

- *Xử lý*: Phải dùng hai thuốc cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Nên nhớ rằng các thuốc kháng acid thường dùng 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì thức ăn làm tăng tiết dịch vị.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc gây hạ kali máu dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu, nhất là khi dùng thuốc nhuận tràng dài ngày.
- *Xử lý*: Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh bằng muối kali nếu cần. Hạ kali máu thể hiện lâm sàng bằng mệt nhọc, thậm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý đến sự mất nước quá mức (khi hoạt động thể lực hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy khó chữa) làm tăng mất kali hơn nữa. Trường hợp cần thiết, có thể khuyên bổ sung tạm thời kali (chuối, mận, hoặc muối kali).

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Nguy cơ hạ huyết áp động mạch nặng và/ hoặc suy thận cấp, trong trường hợp hạ natri máu. Mất muối - nước nhiều hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến tăng kích thích hệ thống renin - angiotensin; do chẹn hệ thống này, chất ức chế enzym chuyển có thể gây giảm đột ngột huyết áp, ở ngay lần uống thuốc đầu tiên, và đôi khi hiếm gặp hơn, suy thận cấp.
- *Xử lý:* Nếu đã điều trị lợi niệu từ trước, ngừng thuốc lợi niệu trong khoảng 2 đến 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng chất ức chế enzym chuyển, rồi tiếp đó dùng lại thuốc lợi niệu, nếu cần thiết. Luôn luôn bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển với liều thấp, rồi tăng dần liều, nếu cần thiết. Những điều thận trọng này có giá trị cả trong điều trị tăng huyết áp động mạch và trong điều trị suy tim. Theo dõi chức năng thận ngay trong những tuần đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Thận trọng đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi. Cuối cùng, phải nhớ rằng trong một số biệt dược, có phối hợp thuốc lợi niệu thải kali và thuốc ức chế enzym chuyển, với liều tối ưu.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc; procarbazin

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO hiếm khi được dùng, tương tác thì nhiều, kê đơn thì hiếm nên có ít các nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên nên thận trọng giữ thời hạn 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc, trước khi kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Sự ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích sự cùng kê đơn với chất này. Như vậy

các tương tác là cũng giống như của levodopa và xem ở nhóm thuốc này. Khi phối hợp furosemid với levodopa, sẽ tăng tác dụng hạ huyết áp.

- *Xử lý:* Cần thiết phải điều chỉnh liều, xây dựng chương trình dùng thuốc và nhấn mạnh với người bệnh về sự tuân thủ. Lúc đầu điều trị, theo dõi đều đặn huyết áp cho tới khi đạt huyết áp bình thường.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Dẫn chất salicylic; indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận là chất gây giãn mạch và/hoặc, dẫn đến giữ muối - nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý:* Xác minh có sự tiếp nước tốt cho người bệnh, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), xác minh có sự ổn định huyết áp, đặc biệt ở thời kỳ đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp động mạch.

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc gây hạ kali máu, dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu và nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh bằng muối kali theo nhu cầu. Hạ kali máu thể hiện trên lâm sàng là mệt nhọc, thậm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý đến sự mất nước quá mức (khi gắng sức, hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy khó chữa) làm nặng thêm sự mất kali. Trường hợp cần thiết, có thể khuyên nên bổ sung tạm thời kali (chuối, mận, hoặc muối kali).

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Tiến hành điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hoặc thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp cùng với các thuốc gây mê barbituric có thể gây tụt huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh báo cho thầy thuốc gây mê biết các thuốc đang dùng.

FUSAFUNGIN

Thuốc kháng khuẩn có tính chất chống viêm

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FUSAFUNGIN dung dịch phun mù 1%

- Locabiotal dung dịch phun mù 1%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em:** Trẻ em dưới 30 tháng tuổi, do nguy cơ co thắt thanh quản.

GANCICLOVIR

Thuốc kìm virus, tác dụng trên Cytomegalovirus. *Dành cho nhiễm virus nặng ảnh hưởng đến sự sống hoặc thị giác của người bệnh suy giảm miễn dịch*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

GANCICLOVIR nang 250 mg

- Cymevan nang 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Do tính chất gây đột biến và gây ung thư của thuốc.
- **Thời kỳ mang thai**: Thuốc gây quái thai, chỉ dùng kèm với biện pháp ngừa thai (nam và nữ) có hiệu lực

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em:** Chỉ dùng trong trường hợp cần thiết tuyệt đối, vì tác dụng gây ung thư khi dùng lâu dài.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Bệnh về máu**: Do độc với tuỷ xương, dùng rất thận trọng ở người bệnh đang hoặc đã bị chứng giảm tế bào.

- **Suy thận**: Điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin, do thuốc đào thải qua nước tiểu.
- **Trường hợp khác:** Tiền sử tâm thần.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Người cao tuổi**: Vì nguy cơ tổn hại đến chức năng thận ở người cao tuổi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Didanosin

- *Phân tích*: Tăng độc tính của didanosin (bệnh viêm dây thần kinh ngoại biên, tiêu chảy, viêm tuỵ) do tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương. Ngoài ra, đã thấy ở một vài người bệnh hiện tượng ức chế tủy xương.
- *Xử lý:* Nếu không tránh được phối hợp này, bảo đảm có sự theo dõi huyết học (đếm công thức máu), theo dõi lâm sàng (tiêu chảy, bệnh viêm dây thần kinh ngoại biên) và theo dõi tuỵ (lipase huyết thanh).

Zalcitabin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xuất hiện bệnh viêm dây thần kinh ngoại vi, do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý:* Bảo đảm theo dõi lâm sàng đều đặn.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Actinomycin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do hiệp đồng tác dụng ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Theo dõi cẩn thận huyết đồ.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B bằng đường tiêm với các chất độc với tuỷ xương khác buộc phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và tiến hành giảm liều, nếu cần.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; colchicin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự;

doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; mercaptopurin; melphalan; methotrexat; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư các loại; trimethoprim; vincristin hoặc thuốc tương tự.

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do tác dụng hiệp đồng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Nếu có thể, nên tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp này do các thầy thuốc chuyên khoa thực hiện và các phác đồ điều trị thường được định rõ.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu do tác dụng hiệp đồng ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc clozapin hoặc noramidopyrin cũng có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho từng thuốc. Không gì cho phép biết trước sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thường thực hiện khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là nếu có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng phải ngừng điều trị.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do tác dụng hiệp đồng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc phenicol cũng có thể mất bạch cầu hạt nặng thậm chí gây tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, dùng các liều thấp cho từng thuốc. Không gì cho phép biết trước sự xuất hiện mất bạch cầu hạt với phenicol. Sự theo dõi cẩn thận huyết đồ thực hiện bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên người bệnh phải được thông báo là nếu có sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng, phải ngừng dùng các phenicol.

Probenecid

- *Phân tích:* Probenecid ức chế sự bài xuất ở thận và có thể dẫn đến tích tụ ganciclovir, do giảm độ thanh lọc của thuốc chống virus ở thận.
- *Xử lý*: Người kê đơn có thể dùng tương tác này để giảm liều của ganciclovir. Nếu hai thuốc được dùng phối hợp, nên điều chỉnh liều của thuốc chống virus.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các chất độc với tuỷ xương khác buộc phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn huyết học khác.

- *Xử lý:* Khi cần phối hợp, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và tiến hành giảm liều, nếu cần. Foscarnet có thể là thuốc thay thế ganciclovir phù hợp trong điều trị nhiễm *Cytomegalovirus* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch đang dùng zidovudin.

GLUCAGON

Hormon tụy gây tăng glucose máu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

Glucagon lọ bột đông khô tiêm 1 mg

- Glucagon lọ bột đông khô pha tiêm 1 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Hạ glucose máu do các sulfamid:** U glucagon, u tế bào ưa crôm và u insulin là những chống chỉ định sử dụng glucagon.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống; rượu**: Hạ glucose máu do uống rượu không phải là một chỉ định của glucagon nếu không phải là ngoại lệ và nếu điều trị được tiếp theo bằng truyền glucose.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Đái tháo đường**: Glucagon không được dùng cho người tiểu đường, trừ khi để hạ glucose máu do insulin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Glucagon tạo thuận lợi cho cả sự tân tạo glucose và sự thuỷ phân glycogen, bằng cách kích thích adenylcyclase để sản xuất AMP vòng. Hậu quả là làm tăng nồng độ glucose trong huyết tương.
- *Xử lý*: Phối hợp glucagon với các thuốc gây hạ glucose máu là bất hợp lý, trừ khi để tìm kiếm một đối kháng dược lý.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Biguanid; insulin

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Glucagon tạo thuận lợi cho tân tạo glucose và đồng thời cả cho thủy phân glycogen, bằng cách kích thích adenylcyclase để tạo AMP vòng. Hậu quả là làm tăng nồng độ glucose trong huyết tương.
- *Xử lý*: Phối hợp glucagon với các thuốc gây hạ glucose máu là bất hợp lý, trừ khi để tìm kiếm một sự đối kháng dược lý.

Octreotid

- *Phân tích*: Sử dụng glucagon trong khi điều trị bằng octreotid có thể tạo thuận lợi cho giảm hoặc tăng glucose máu.
- *Xử lý*: Do tính chất của cách sử dụng octreotid và của các chỉ định, việc điều trị thường được thực hiện tại cơ sở bệnh viện. Ở người tiểu đường được điều trị, nên theo dõi cẩn thận glucose máu và qua đó điều chỉnh liều.

Thuốc chẹn beta; sotalol

- *Phân tích*: Tác dụng tăng glucose máu của glucagon có thể bị giảm bớt ở người bệnh đang điều trị thuốc chẹn beta. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Dựa trên các dữ liệu lâm sàng hiện có, không cần phải có những thận trọng đặc biệt. Tuy nhiên, nên xem xét dùng glucose thay cho glucagon trong giai đoạn hạ glucose máu ở người bệnh tiểu đường đang dùng thuốc chẹn beta.

Thuốc uống chống đông kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tăng tác dụng của các kháng vitamin K do cơ chế chưa xác định.
- *Xử lý*: Sự tăng này đã được mô tả với các liều glucagon trên 25 mg mỗi ngày cho hai hoặc nhiều ngày. Liều hiếm được sử dụng. Nếu cần thiết, tăng cường theo dõi đều đặn thời gian Quick và / hoặc tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR đặc biệt lúc đầu, trong và khi ngừng phối hợp này. Điều chỉnh liều tuỳ theo kết quả sinh học.

GLUCOCORTICOID

Thuốc chống viêm steroid, dẫn chất của các hormon vỏ thượng thận

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

HYDROCORTISON

- Hydrocortison - Richter lọ bột pha tiêm 125mg/5mL
- Lycortin-S lọ bột pha tiêm 100mg (dạng Na Succinat)

PREDNISOLON

- Prednisolon 5mg Jenapharm viên nén 5mg
- Prednisolon - Rotex Medica ống tiêm 25mg/mL

FLUDROCORTISON

- Cortineff viên nén 0.1mg

MAZIPREDON

- Depersolon ống tiêm 30mg/mL

PREDNISON

- Apo-Prednison và Prednison Domesco viên nén 5mg

METHYL PREDNISOLON

- Depo-Medrol lọ hỗn dịch tiêm 40mg/mL
- Medrol viên nén 4 mg; 16mg
- Solu-Medrol lọ dung dịch tiêm 40mg/mL; lọ bột pha tiêm 500mg/lọ

TRIAMCINOLON

- Polcortolone viên nén 4mg
- Kenacort retard ống chứa bột pha tiêm 40mg/2mL; 8mg/2mL

BECLOMETHASON

- Becotide bình xịt định liều 50 mcg và 100mcg/lần hít
- Candid-B kem bôi da 0,0025% và clotrimazol 1% + gentamicin 0,1%

BETAMETHASON

- Betnovate kem bôi da 0,1% (dạng valerat)
- Betnovate -GM kem bôi da 0.12% + gentamicin và miconazol
- Betnovate-S kem bôi da 0,12% và acid salicylic 3%
- Celestamine viên nén 0.25mg + dexchlorpheniramin 2mg
- Celestone viên nén 0.5mg

BUDESONID

- Inflamide bơm xịt định liều 200mcg/liều

DEXAMETHASON

- Dexone viên nén 0.5mg

- Asmacort viên nén 0.25mg + theophylin và phenobarbital
- Cortibion kem bôi da 50mg + chloramphenicol 2g/100g
- Cortebios kem bôi da 50mg + chloramphenicol 2g/100g
- Dexacol và dexaclor thuốc nhỏ mắt 5mg có 5mg + 20mg chloramphenicol
- Neodexa thuốc nhỏ mắt, nhỏ mũi 5mg có 5,5mg (dạng phosphat) + neomycin và polymyxin B

FLUTICASON

- Flixonase thuốc xịt mũi 0.05% (dạng propionat)
- Flixotide thuốc hít 125mcg/lần và 250mcg/lần
- Fluticare kem bôi da 0.5mg/1g
- Seretide bột hít que đường miệng 100-250-500mcg/liều + salmeterol

  Dung dịch hít qua đường miệng 50-125-250mcg/liều + salmeterol

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, tránh dùng cho phụ nữ cho con bú, vì những tính chất về nước - điện giải của những thuốc này ở trẻ sơ sinh.
- **Gút:** Nguy cơ tăng acid uric máu.
- **Thời kỳ mang thai**: Các glucocorticoid không có tác dụng gây quái thai đối với thai người (trái với ở thỏ, chuột cống và chuột nhắt), nhưng gây nguy cơ xuất hiện tăng huyết áp, tiểu đường, tăng cân nhiều ở người mẹ và suy thượng thận ở trẻ em (theo dõi sơ sinh).
- **Loét dạ dày-tá tràng; viêm dạ dày:** Các corticoid có tác dụng gây loét (tăng tiết acid chlohydric dạ dày, giảm sức đề kháng của niêm mạc có thể phát hiện loét tiềm ẩn hoặc làm tăng loét sẵn có). Khi dùng liệu pháp corticoid dài ngày phải kiểm tra dạ dày, đôi khi kê đơn kèm một thuốc chống loét.
- **Trường hợp khác:** Với viêm loét kết tràng, mới nối ruột và loãng xương, cần phải thận trọng trong sử dụng glucocorticoid. Cũng nên thận trọng trong các trạng thái nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm (do ức chế miễn dịch). Cuối cùng, tránh kê đơn ở người bệnh qúa mẫn với nhóm thuốc này.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Dị hoá corticoid bị chậm lại ở người suy gan do đó bệnh nhân dễ bị tác dụng không mong muốn của liệu pháp corticoid (các rối loạn tiêu hoá, chuyển hoá, tâm thần, nội tiết).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trầm cảm / động kinh**: Các tác động tâm thần của các corticoid có mức độ rất không đồng đều: như sảng khoái, mất ngủ, dễ bị kích thích và xấu nhất là trạng thái trầm cảm, lú lẫn tâm thần và ý định tự vẫn. Mọi khuynh hướng trầm cảm hoặc động kinh vô căn đã biết bắt buộc phải tăng cường theo dõi và đôi khi tăng cường điều trị.
- **Tiểu đường:** Các glucocorticoid làm tăng tân tạo glucose ở gan (vì vậy mới gọi là glucocorticoid). Điều này thể hiện bằng tăng glucose máu, giảm nhạy cảm với insulin và thể hiện tiền tiểu đường ở người bình thường. Vậy, phải tăng cường theo dõi và tăng liều của thuốc gây hạ glucose máu ở người tiểu đường.
- **Trẻ em:** Sự chậm hoặc ngừng lớn tỷ lệ với liều dùng và thể hiện đặc biệt là với prednison và dexamethason. Điều trị cách nhật có thể giữ được sự phát triển bình thường.
- **Tăng huyết áp:** Giữ muối và nước do tác dụng corticoid-khoáng của glucocorticoid làm nặng thêm tăng huyết áp động mạch có trước. Ở người tăng huyết áp, phối hợp thuốc lợi niệu với chế độ kiêng muối có thể có ích.
- **Suy thận:** Các glucocorticoid có tác dụng corticoid-khoáng kèm với giữ nước và muối và mất kali. Ngoài ra, chúng làm tăng dị hoá protein, kèm với nguy cơ có những đợt tăng nitơ máu ở người suy thận tiềm ẩn.
- **Nhược cơ:** Các corticoid, nhất là loại có fluo (triamcinolon, dexamethason) có thể gây teo cơ và các bệnh cơ, nhất là ở chi dưới, đôi khi có thể cản trở việc đi lại. Sau thời kỳ đó, có sự cải thiện nhược cơ và prednison dung nạp tốt hơn, được ưa dùng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzamid

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi có phối hợp này. Chú ý là tương tác được mô tả duy nhất với sultoprid, trong nhóm benzamid. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức). Các thuốc dẫn đến hạ kali máu tạo thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh với các thuốc không chống loạn nhịp.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Bepridil; halofantrin; pentamidin; vincamin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi có phối hợp này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức) đôi khi tiến triển đến rung thất.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Biguanid; insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Giảm tác dụng của những thuốc này vì tính chất tăng glucose máu gián tiếp của các corticoid. Giảm dung nạp với glucid bởi các corticoid và nguy cơ xuất hiện tích luỹ ceton.
- *Xử lý:* Lưu ý đến các tác dụng của các corticoid khi điều trị bằng thuốc chống tiểu đường. Cân bằng glucose máu cần được thiết lập khi bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị bằng corticoid. Thông tin cho người bệnh về các nguy cơ biến động glucose máu và xây dựng kế hoạch dùng thuốc.

Heparin

- *Phân tích:* Phối hợp một corticoid có tính chất gây loét với một thuốc chống đông hoặc một thuốc chống kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày.
- *Xử lý:* Hỏi người bệnh về tiền sử loét của họ, nếu có, tránh phối hợp. Nếu phối hợp này vẫn còn có thể thực hiện, buộc phải theo dõi bằng các test đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin). Tốt nhất là tìm một giải pháp điều trị khác.

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác được ghi nhận duy nhất với thuốc kháng histamin không an thần là astemisol (Hismanal). Hạ kali máu (nhưng cũng cả tiêu chảy dai dẳng có thể gây mất muối-nước) là một yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh. Nguy cơ được tăng cường khi các thuốc gây hạ kali máu được phối hợp với những thuốc khác có thể gây xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị và chọn các thuốc không có bất lợi gây xoắn đỉnh. Nếu phải phối hợp, theo dõi kali máu và, nếu cần, bổ sung kali.

Macrolid

- *Phân tích*: Tương tác được ghi nhận duy nhất với erythromycin tiêm tĩnh mạch, trong họ macrolid. Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp hai thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức). Các thuốc dẫn đến hạ kali máu tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh với những sản phẩm không chống loạn nhịp.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực cao với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Có nguy cơ quan trọng cạnh tranh giữa ritonavir và các thuốc khác được chuyển hoá hoặc nghi được chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này sẽ gây giảm chuyển hoá và nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của glucocorticoid trong huyết tương. Nguy cơ phù và tăng huyết áp kèm tăng tính dễ kích động (được mô tả với prednison và prednisolon). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện tác dụng độc và giảm liều corticoid tuỳ trường hợp.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Tương tác này chỉ có giá trị với sparfloxacin (Zagam). Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng các tác dụng điện sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt nhọc, yếu cơ, co cứng cơ.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Dùng các thuốc nhuận tràng làm trơn dài hạn (cũng như tiêu chảy nặng) có thể gây hạ kali máu.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp các thuốc nhuận tràng làm trơn với glucocorticoid xét ra có ích, nên phòng ngừa hạ kali máu bằng cách cung cấp kali và nếu cần tuỳ theo lâm sàng mà theo dõi điện tâm đồ. Nguy cơ hạ kali máu ít hơn là với

thuốc nhuận tràng kích thích. Khuyên người bệnh tự bổ sung kali (ăn nhiều chuối, mận...) và cho theo dõi kali máu. Nên nhớ, hạ kali máu biểu hiện bằng tình trạng mệt nhọc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ mắc nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Khoảng cách phải tôn trọng giữa hai thuốc là từ 3 tháng đến 1 năm và phụ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amiodaron

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh được tạo thuận lợi bởi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, một thìu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu phối hợp các sản phẩm gây hạ kali máu với amiodaron là cần thiết, ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường giám sát và theo dõi điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nên nhớ, hạ kali máu biểu hiện bằng trạng thái mệt nhoc, yếu cơ thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Tác dụng gây hạ kali máu tăng với amphotericin dạng tiêm. Amphotericin B rất ít được hấp thu khi dùng đường uống hoặc tại chỗ, trong các điều kiện bình thường.
- *Xử lý*: Theo dõi kali máu. Đánh giá các nguy cơ tương tác tuỳ theo đường sử dụng amphotericin.

Asparaginase

- *Phân tích*: Tăng tác dụng gây tăng glucose máu và tăng nguy cơ bệnh viêm dây thần kinh ngoại biên và rối loạn tạo hồng cầu.
- *Xử lý:* Phối hợp được các thầy thuốc chuyên khoa theo dõi tại bệnh viện. Độc tính sẽ yếu hơn khi asparaginase được dùng sau corticoid, chứ không phải là trước hoặc trong khi dùng corticoid.

Barbituric; carbamazepin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích:* Tăng dị hoá của corticosteroid bởi các thuốc cảm ứng enzym. Sự cảm ứng enzym chỉ thể hiện 10 - 12 ngày sau khi bắt đầu điều trị.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Điều trị bằng một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Điều chỉnh liều của corticosteroid trong và sau khi ngừng chất cảm ứng.

Các dẫn chất salicylic; indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Tăng tác dụng không mong muốn do hiệp đồng tác dụng gây loét trên niêm mạc dạ dày.
- *Xử lý:* Cân nhắc lợi ích / nguy cơ trước khi kê đơn một phối hợp như vậy. Do tăng nguy cơ gây loét, phải xem xét lại cách điều trị cho người bệnh cao tuổi và người có tiền sử loét. Nếu cần thiết, phối hợp các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Tuy sự phối hợp này có lợi về điều trị ghép cơ quan, nhưng độc tính có thể tăng. Cơ chế do có sự giảm dị hoá của một hoặc cả hai thuốc ở gan.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc nếu có dấu hiệu thải ghép hoặc độc tính xảy ra.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Hiệu lực của thuốc chống tăng huyết áp giảm, có lẽ do tác dụng của corticosteroid giữ natri.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp, trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Tiến hành điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Corticoid-khoáng; tetracosactid

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc hạ kali máu, dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu và nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh nếu cần, bằng muối kali. Hạ kali máu biểu hiện lâm sàng bằng mệt nhọc, thậm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý, sự mất nước quá mức (khi hoạt động thể lực hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy dai dẳng) còn làm tăng hơn nữa sự mất kali. Khuyên người bệnh tự bổ sung nhất thời kali (chuối, mận).

Cura các loại

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng chẹn thần kinh - cơ do hạ kali máu, nhất là với các loại cura không khử cực.
- *Xử lý*: Có thể cần phải định lượng kali máu trước khi dùng loại cura không khử cực.

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận gây giãn mạch, và/hoặc dẫn đến giữ muối và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý*: Xác minh có sự tiếp nước tốt cho người bệnh. Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin) kiểm soát sự ổn định của huyết áp, đặc biệt lúc đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp động mạch.

Disopyramid

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải phòng ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường giám sát và theo dõi điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nên nhớ, hạ kali máu biểu hiện bằng trạng thái mệt nhọc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng và độc tính của một số glucocorticoid (prednison và prednisolon), do bị chậm chuyển hoá, khi được dùng cùng với các thuốc ngừa thai uống.
- *Xử lý:* Có thể cần phải giảm liều của corticosteroid nếu thêm thuốc ngừa thai uống vào phác đồ.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu gây hạ kali máu

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc gây hạ kali máu, dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu và nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh nếu cần bằng muối kali. Hạ kali máu thể hiện lâm sàng bằng mệt nhọc, thậm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý, sự mất nước quá mức (nỗ lực hoạt động thể lực, nóng nhiều hoặc tiêu chảy dai dẳng) làm nặng thêm sự mất kali. Khuyên người bệnh tự bổ sung nhất thời kali (chuối, mận).

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Các glucocorticoid dùng dài ngày gây hạ kali máu, dẫn đến yếu cơ, có khả năng làm tăng độc tính của các dẫn chất digitalis. Các glycosid trợ tim ức chế ATPase Na^+/ K^+ liên quan đến chuyển vận các ion natri và kali qua màng tế bào cơ tim. Hạ kali máu nặng (< 3mEq/ lít) có thể dẫn đến ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ và nhịp tim nhanh thất hoặc nhĩ và cả rối loạn lớn về dẫn truyền nhĩ thất. Ở người bệnh điều trị digitalis, các rối loạn tương tự xuất hiện khi kali máu hạ ít hơn.
- *Xử lý*: Trước khi dùng phối hợp hai thuốc này, cần tiến hành định lượng kali huyết thanh, và hiệu chỉnh tình trạng hạ kali máu nếu có, và theo dõi đều đặn kali máu. Tương tác này dựa vào những chứng cứ dược lý. Nên nhớ rằng, về lâm sàng, hạ kali máu có thể bắt đầu bằng yếu cơ, co cứng cơ rồi đến những triệu chứng nặng hơn như: rối loạn nhịp và liệt hô hấp. Cần dè chừng hạ kali máu có thể do ra mồ hôi quá mức hoặc tiêu chảy dai dẳng.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Aminogluthetimid là một chất cảm ứng enzym, làm tăng chuyển hoá các corticoid-khoáng, do đó có thể làm giảm tác dụng của các corticoid-khoáng. Còn phải đánh giá ý nghĩa lâm sàng của tương tác này.
- *Xử lý:* Lưu ý đến thời gian điều trị với các corticoid-khoáng. Sự cảm ứng enzym chỉ thể hiện dần dần, sau nhiều ngày điều trị. Còn phải xác định ý nghĩa lâm sàng của tương tác này.

Interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon, được mô tả với prednison, nhưng cũng có giá trị với các corticoid khác. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Phải lưu ý sự giảm tác dụng này trước khi phối hợp những thuốc này. Nghiên cứu tương quan nguy cơ/ lợi ích và giá cả/ hiệu quả.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Các glucocorticoid được mô tả là làm giảm tác dụng chống u của aldesleukin.
- *Xử lý:* Mặc dầu có tính chất làm giảm tác dụng chống u, dexamethason hay được dùng để giảm nhiều tác dụng không mong muốn của interleukin (sốt, suy thận, tăng bilirubin máu, khó thở, lú lẫn...). Người kê đơn phải thường xuyên cân nhắc nguy cơ / lợi ích.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Không mô tả cho cả họ thuốc, mà chỉ với prednisolon. Nguy cơ tăng chuyển hoá của isoniazid ở gan, kèm theo giảm tác dụng cũng giảm cả tác dụng của corticoid.

- *Xử lý:* Nguy cơ thất bại điều trị với isoniazid, nếu điều trị với prednison phải kéo dài. Trường hợp này, lưu ý đến những hậu quả của tương tác trong điều trị để duy trì phối hợp hay không. Với các corticoid khác, phải cảnh giác.

Methyldopa; guanethidin hoặc thuốc tương tự; reserpin; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Các tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm do giữ muối và nước mà glucocorticoid gây ra.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều trong và sau điều trị bằng corticoid. Thông tin cho người bệnh nên tăng cường tự theo dõi trong khi điều trị bằng corticoid. Khuyên đặt kế hoạch dùng thuốc đều đặn trong quá trình điều trị. Nếu có những biến động huyết áp quan trọng, khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ

Praziquantel

- *Phân tích*: Tương tác dược động học, được xác định rõ với dexamethason. Giảm 50% hàm lượng praziquantel khi phối hợp với dexamethason.
- *Xử lý:* Điều trị phụ thuộc liều, phải lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều. Tuỳ trường hợp, thay đổi corticoid và cảnh giác.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối một thuốc hạ kali máu với một thuốc chống loạn nhịp nhóm một Vaughan - Williams. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất và không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp glucocorticoid với quinidin, ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách cung cấp kali có tính toán và nếu cần thì cho làm điện tâm đồ. Trường hợp xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nên nhớ, hạ kali máu biểu hiện bằng trạng thái mệt nhoc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Sotalol

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp những thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơ rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức)
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp các corticoid với sotalol, ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường theo dõi, và theo dõi điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nên nhớ, hạ kali máu

biểu hiện bằng trạng thái mệt nhoc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Steroid đồng hoá alkyl hoá ở C17

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện phù. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Cân nhắc sự cần thiết phải kê đơn hai thuốc và, nếu cần, điều chỉnh liều và theo dõi ion đồ. Chú ý đến việc sử dụng "lén lút" steroid đồng hoá (vận động viên thể thao).

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Tác dụng của corticosteroid có thể tăng, có thể dẫn đến tăng độc tính. Cơ chế có lẽ do các thuốc chống nấm imidazol ức chế chuyển hoá của corticosteroid (CYP_3A_4) và làm giảm đào thải chất này.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về các tác dụng phụ. Điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá và do đó làm giảm tác dụng của thuốc được phối hợp.
- *Xử lý:* Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất 1-2 giờ. Nên nhớ rằng các thuốc kháng acid thường được dùng 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống làm tăng tiết dịch vị.

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích:* Phối hợp một thuốc lợi tiểu có tác dụng hạ huyết áp với các corticoid có tác dụng giữ muối và nước. Tác dụng sau có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp
- *Xử lý*: Lưu ý những tác dụng dược lý này để điều chỉnh liều. Thông tin cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi huyết áp. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc theo giờ giấc đều đặn.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc gây giảm kali máu dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu nhất là khi dùng thuốc nhuận tràng dài ngày.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh nếu cần, bằng muối kali. Hạ kali máu biểu hiện lâm sàng bằng mệt nhọc, thâm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý, sự mất nước quá mức (khi hoạt động thể lực hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy dai dẳng) còn làm tăng hơn nữa sự mất kali. Khuyên người bệnh tự bổ sung nhất thời kali (chuối, mận).

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tác dụng gây loét của corticoid làm tăng nguy cơ loét chảy máu, nhất là ở người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh về tiền sử loét, tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học, nếu cần phối hợp này.

GLUTETHIMID HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc ngủ dùng trong một số hình thái ung thư (vú) và trong chứng tăng năng vỏ thượng thận nhờ tính chất ức chế tổng hợp steroid của thuốc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

GLUTETHIMID viên nén 250 mg

- Rigenox viên nén 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ tình trạng lưỡng tính giả. Hãy dùng biện pháp ngừa thai không có hormon.
- **Rối loạn chuyển hoá porphyrin**: Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.
- **Các trạng thái khác:** Quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống; rượu:** Rượu làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc này. Gluthetimid ảnh hưởng đến chuyển hoá của rượu và làm tăng nồng độ rượu trong máu.
- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin; dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; progestogen hoặc dẫn xuất

- *Phân tích*: Aminogluthetimid gây cảm ứng enzym. Tăng chuyển hoá các estroprogestogen và các progestogen ở gan do cảm ứng enzym, do đó dẫn đến nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và tốt hơn nên dùng thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên áp dụng một biện pháp ngừa thai khác, nếu điều trị bằng gluthetimid kéo dài. Cần nhớ cảm ứng enzym không bao giờ là một hiện tượng tức thời.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Một số thuốc có thể có tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên dùng thuốc này, vì người kê đơn không kiểm soát được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ an thần buồn ngủ nguy hiểm cho người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa, phối hợp hai thuốc này có thể làm tăng nguy cơ lệ thuộc thuốc.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng; có thể làm tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị, nếu thấy điều trị không ổn định.

Baclofen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tăng tác dụng hạ huyết áp. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc.

Theo dõi huyết áp. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Carbamat hoặc thuốc tương tự; barbituric; dantrolen; primidon hoặc dẫn chất; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Corticoid-khoáng

- *Phân tích:* Aminogluthetimid gây cảm ứng enzym, kích thích chuyển hoá của dexamethazon, nhưng với hydrocorticoid thì không, do vậy có thể làm giảm các tác dụng các thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược động học này tuỳ theo mục đích điều trị. Tính đến thời gian điều trị corticoid: cảm ứng enzym chỉ thể hiện sau nhiều ngày điều trị. Tương tác chỉ được mô tả với dexamethazon.

Disopyramid

- *Phân tích:* Tăng các tính chất kháng cholinergic như bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Lưu ý những tác dụng phụ của phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp, hãy cảnh báo cho người bệnh những tác dụng phụ. Tránh dùng cho người bị bệnh tuyến tiền liệt và người bị tăng nhãn áp.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của thuốc digitalis đã chuyển hoá (là digitalin trái với digoxin).
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của digitalin (digoxin được thải qua thận), nếu cần phối hợp. Điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Aminogluthetimid gây cảm ứng enzym, kích thích chuyển hoá của các corticoid-khoáng, do vậy làm giảm các tác dụng của các chất thuộc nhóm này. Còn phải ước tính ý nghĩa lâm sàng.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược động học này tuỳ theo mục đích điều trị. Tính đến thời gian điều trị bằng các corticoid-khoáng: cảm ứng enzym chỉ thể hiện sau nhiều ngày điều trị. Còn phải xác định ý nghĩa lâm sàng.

Kháng cholinergic; medifoxamin

- *Phân tích:* Gluthetimid có tính kháng cholinergic và an thần. Sự phối hợp dẫn đến tăng tác dụng kháng cholinergic và an thần, biểu hiện bằng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, và tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Lưu ý những điều bất lợi của phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp này, hãy cảnh báo cho người bệnh những tác dụng phụ. Tránh dùng cho người bị bệnh tuyến tiền liệt và người bị tăng nhãn áp. Chú ý ở người vận hành máy móc và tàu xe (tăng tác dụng an thần buồn ngủ). Xét nguy cơ tuỳ theo dạng bào chế được dùng (dạng tại chỗ); chú ý dạng nhỏ mắt; cũng phải theo dõi việc tự dùng thuốc.

Kháng histamin kháng H_1 an thần; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc tương tự.

- *Phân tích*: Gluthetimid có tính kháng cholinergic và an thần. Do vậy, phối hợp dẫn đến tăng tác dụng kháng cholinergic và an thần, thể hiện bằng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương và tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Lưu ý những tác dụng phụ của phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp, hãy cảnh báo cho người bệnh biết những tác dụng phụ đó. Tránh dùng cho người bị bệnh tuyến tiền liệt và người bị tăng nhãn áp. Chú ý ở người vận hành máy móc và tàu xe do tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Xét nguy cơ tuỳ theo dạng bào chế được dùng (dạng tại chỗ); chú ý dạng nhỏ mắt; cũng phải theo dõi việc tự dùng thuốc.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, với tác dụng an thần buồn ngủ mạnh, đặc biệt có hại ở người điều khiển tàu xe và máy móc.
- *Xử lý*: Lưu ý sự gia tăng tác dụng an thần này để đưa ra những lời khuyên thích hợp (tránh lái tàu xe hoặc vận hành máy móc; báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm).

Methyldopa

- *Phân tích*: Phối hợp glutethimid với các thuốc chống tăng huyết áp, gia tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng trầm trọng.
- *Xử lý*: Thông tin cho người bệnh và phân bố việc dùng thuốc trong ngày.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến biến động huyết áp nghiêm trọng. Hơn nữa, thêm vào đó là các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

- *Xử lý*: Các thuốc ức chế MAO hiếm khi được sử dụng; có rất nhiều tương tác và vì hiếm khi kê đơn nên có ít các nhận xét về cảnh giác thuốc. Hãy tuân thủ một cách thận trọng khoảng cách hai đến ba tuần sau khi ngừng điều trị, trước khi kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

Oxaflozan

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Sulfamid làm hạ glucose máu

- *Phân tích*: Aminogluthetimid tác dụng như một chất cảm ứng enzym. Thuốc này có thể làm tăng chuyển hoá của các sulfamid hạ glucose máu và làm mất cân bằng của điều trị đái tháo đường.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị với aminogluthetimid. Thông tin cho người bệnh tăng cường tự theo dõi khi phối hợp hai thuốc này. Kê đơn một kế hoạch dùng thuốc rõ ràng.

Tetracyclin

- *Phân tích*: Tăng dị hoá doxycyclin ở gan do cảm ứng enzym. Tuy điều này không xảy ra với các tetracyclin khác không thải qua thận, nhưng vẫn cần phải thận trọng.
- *Xử lý*: Tương tác này đòi hỏi phải điều trị nhiều ngày mới xảy ra. Nguy cơ thất bại điều trị xảy ra nếu nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) của kháng sinh không đủ đối với một mầm bệnh. Lưu ý nguy cơ này và tuỳ trường hợp, lựa chọn chiến lược điều trị kháng sinh khác.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tùy theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nhẹ hoặc nặng. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Thiết lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh, nếu thấy chóng mặt ngay từ đầu điều trị, gặp lại bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ không nên thay đổi tư thế đột ngột từ nằm hoặc ngồi sang đứng.

Thuốc gây mê loại barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và lựa chọn liều dùng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều. Thiết lập một kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh việc tuân thủ. Ngay từ đầu điều trị, khuyên người bệnh đo đều đặn huyết áp cho đến khi đạt được sự cân bằng trong điều trị.

Thuốc uống chống đông máu, kháng vitamin K

- *Phân tích*: Aminogluthetimid là chất cảm ứng enzym, gây tăng nhanh tốc độ dị hoá ở gan của thuốc chống đông máu. Cảm ứng enzym không phải là hiện tượng tức thời, để phát huy tác dụng, cần một đợt điều trị với chất cảm ứng enzym từ trước ít nhất 10 ngày.
- *Kê đơn:* Phải tính đến ảnh hưởng này để điều chỉnh liều thuốc uống chống đông máu và phải theo dõi sinh học tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR và tỷ lệ prothrombin thường xuyên hơn nếu thêm gluthetimid vào liệu pháp chống đông hoặc lúc ngừng gluthetimid.

GLYCOSID TRỢ TIM

Thuốc trợ tim dùng trong suy tim có lưu lượng thấp và trong loạn nhịp trên thất. Thuốc có tính: tăng lực co cơ tim, làm chậm tần số tim, dẫn truyền cơ (tính dẫn) và làm tăng tính kích thích các tế bào cơ tim

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

Digoxin viên nén 0,25 mg

- Digoxine Nativelle viên nén 0,25 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Blốc nhĩ thất**, nhịp tim chậm, ngoại tâm thu thất, nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất, rung thất là những chống chỉ định sử dụng các dẫn chất digitalis, nặng nhẹ nhiều hay ít tuỳ theo mức độ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, vì tính chất dược lý của thuốc.
- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, theo dõi nồng độ trong huyết thanh ở ba tháng cuối thai kỳ.
- **Suy thận**: Digoxin: nguy cơ cao ngộ độc digitalis do tăng nồng độ trong huyết thanh và tăng nửa đời. Ouabain: tăng hàm lượng trong huyết thanh

mà không tăng nửa đời (hiện tượng không được giải thích rõ). Digitoxin không tăng hàm lượng trong huyết thanh và giảm nửa đời, do đó không có nguy cơ.

- **Người cao tuổi**: Ngộ độc digitalis thường hay gặp ở người cao tuổi. Tăng độc tính do giảm khối lượng cơ, tạo thuận lợi làm tăng nồng độ trong huyết tương, hạ kali máu (ăn uống không đủ, thuốc nhuận tràng, thuốc lợi niệu) và giảm đào thải ở thận. Cần giảm liều.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích:* Chỉ riêng sultoprid (Barnetil) trong nhóm benzamid là có thể có nguy cơ. Mọi sản phẩm giảm lực co cơ (gây chậm nhịp tim) có thể dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là xoắn đỉnh, do thêm các tính chất điện sinh lý của sultoprid.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và phải cấm dùng phối hợp này.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bretylium

- *Phân tích*: Sự giải phóng ban đầu noradrenalin do bretylium, có nguy cơ làm tăng độc tính của các dẫn chất digitalis (rối loạn nhịp nặng thêm).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp và thay đổi cách điều trị, nếu không có phương tiện để theo dõi thường xuyên tại cơ sở chuyên khoa.

Calci; magnesi

- *Phân tích:* Tiêm tĩnh mạch calci và magnesi cùng lúc với các dẫn chất digitalis có thể gây tử vong. Dùng magnesi hoặc calci đường uống, phối hợp với vitamin D có thể làm xuất hiện rối loạn nhịp thất (ngoại tâm thu, nhịp tim nhanh, rung thất).
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng phối hợp calci tiêm tĩnh mạch với dẫn chất digitalis. Thay đổi chiến lược điều trị. Khi phối hợp calci hoặc magnesi bằng đường uống với vitamin D, phải theo dõi lâm sàng và nếu cần, phải theo dõi cả điện tâm đồ.

Cyclosporin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của digoxin có thể tăng. Hàm lượng digoxin tăng và độc tính có thể xảy ra. Cơ chế không rõ, có lẽ là cơ chế dược động học.
- *Xử lý*: Khi cyclosporin được dùng cùng, theo dõi bệnh nhân về tăng nồng độ digoxin và dấu hiệu độc tính. Nếu có bằng chứng về độc tính digoxin, cho

ngừng digoxin và giảm liều khi lại tiếp tục điều trị. Điều chỉnh lại liều của digoxin sau khi ghép tim.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Dùng tetracyclin cùng với digoxin có thể dẫn đến tăng hàm lượng digoxin huyết thanh ở khoảng 10% số bệnh nhân. Độc tính của digoxin có thể xảy ra. Các tác dụng này có thể tồn tại hàng tháng sau khi ngừng tetracyclin. Cơ chế: Có khoảng 10% số bệnh nhân, một lượng lớn digoxin bị chuyển hoá bởi vi khuẩn đường tiêu hoá thành những sản phẩm khử, không còn hoạt tính. Tetracyclin có thể ức chế quá trình này do làm thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột, do đó có thêm nhiều digoxin được hấp thu vì hàm lượng digoxin huyết thanh tăng.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh về tăng hàm lượng digoxin và dấu hiệu quá thừa digoxin. Có thể cần phải giảm liều digoxin. Sử dụng dạng nang có thể giảm thiểu sự tạo thành sản phẩm khử vì làm tăng sinh khả dụng.

Thuốc cường giao cảm

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc có thể dẫn đến tăng nguy cơ loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, bố trí theo dõi điện tâm đồ. Tuy nhiên nên tránh phối hợp.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện rối loạn tính tự động và dẫn truyền nhĩ -thất và/ hoặc trong thất.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp này. Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi điện tâm đồ và thận trọng khi dùng.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acarbose

- *Phân tích:* Nồng độ digoxin trong huyết thanh có thể giảm, làm giảm tác dụng điều trị. Cơ chế nghi do hấp thu của digoxin bị ảnh hưởng.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh về giảm đáp ứng điều trị với digoxin. Nếu nghi có tương tác, có thể cần thiết phải tăng liều của digoxin hoặc ngừng acarbose.

Actinomycin; azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; mercaptopurin; methotrexat; procarbazin; thiotepa; thuốc điều trị ung thư các loại

- *Phân tích*: Phối hợp với thuốc kìm tế bào dẫn đến kém hấp thu các dẫn chất digitalis khoảng 50% do niêm mạc ruột bị tổn thương nhưng có khả năng hồi phục được.

- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận hàm lượng các dẫn chất digitalis trong huyết thanh trong suốt quá trình điều trị phối hợp.

Aminosid uống

- *Phân tích:* Nhận xét chủ yếu với neomycin, chất này làm giảm và chậm hấp thu digoxin, ngay cả khi digoxin được uống 6 giờ trước. Cũng có thể là neomycin, khi diệt vi khuẩn đường ruột sẽ kéo dài tác dụng của các dẫn chất digitalis bằng cách ức chế dị hoá digoxin.
- *Xử lý:* Khi kê đơn đồng thời hai thuốc, phải theo dõi cẩn thận hàm lượng digoxin trong huyết thanh. Nên nhớ rằng các dấu hiệu lâm sàng chính của ngộ độc digitalis là buồn nôn, nôn và rối loạn nhìn màu.

Amiodaron

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ nhịp tim chậm. Ngoài ra, amiodaron làm tăng hàm lượng digoxin trong huyết thanh dẫn đến tăng tác dụng dược lý và độc tính của thuốc này.
- *Xử lý*: Khi bắt đầu điều trị với amiodaron, liều lượng của các dẫn chất digitalis phải giảm 50%. Sau đó theo dõi cẩn thận hàm lượng của chúng trong và sau khi điều trị. Nên nhớ rằng amiodaron có nửa đời là 28 ngày, và tác dụng của tương tác có thể còn thể hiện nhiều tuần sau khi ngừng điều trị.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Dùng amphotericin B bằng đường tiêm gây hạ kali máu, dẫn đến yếu cơ, nên có thể làm tăng thêm tác dụng của các loại cura không khử cực (là những chất chẹn tiếp nối thần kinh - cơ) và làm nặng thêm độc tính của các dẫn chất digitalis. Các glycosid trợ tim ức chế ATPase Na^+ / K^+ là enzym liên quan đến sự chuyển vận các ion natri và kali qua màng tế bào cơ tim. Hạ kali máu nặng (≤ 3mEq/ lít) có thể gây ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ và loạn nhịp nhanh thất hoặc nhĩ và cả rối loạn lớn về dẫn truyền nhĩ - thất. Ở người bệnh điều trị digitalis, các rối loạn tương tự cũng xuất hiện cả khi tình trạng kali máu hạ ít hơn.
- *Xử lý:* Trước khi dùng đồng thời hai thuốc này, cần tiến hành định lượng kali máu và hiệu chỉnh hạ kali máu nếu có, và theo dõi đều đặn kali máu. Nên nhớ về lâm sàng, hạ kali máu có thể bắt đầu bằng yếu cơ, chuột rút rồi đến những triệu chứng nặng hơn như: rối loạn nhịp tim và liệt hô hấp. Cần dè chừng hạ kali máu gây ra do ra mồ hôi quá mức hoặc tiêu chảy dai dẳng.

Barbituric; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; phenytoin; rifampicin

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym dẫn đến giảm tác dụng của các dẫn chất digitalis.

- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của các dẫn chất digitalis, nếu cần phối hợp này. Điều chỉnh liều digoxin trong khi điều trị và sau khi ngừng các thuốc phối hợp (barbituric).

Bepridil

- *Phân tích*: Rối loạn tính tự động tâm thất khi phối hợp hai thuốc gây nhịp tim chậm (nguy cơ nhịp tim chậm quá mức). Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất, có thể dẫn đến suy tim.
- *Xử lý:* Phối hợp phải được quản lý ở cơ sở chuyên khoa, cho phép theo dõi đều đặn, nhất là khi bắt đầu điều trị.

Các thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phải phối hợp hai loại thuốc này, lưu ý nguy cơ khi gây mê và khi lựa chọn liều dùng. Khuyên người bệnh phải phẫu thuật hãy thông tin cho người gây mê các thuốc mà bản thân đang dùng.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của digitalis đã chuyển hoá (nghĩa là của digitalin, trái với digoxin).
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của digitalin (digoxin thải qua đường thận) nếu cần phối hợp. Điều chỉnh liều, trong và sau khi điều trị với các barbituric.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu glycosid trợ tim qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Trong trường hợp phối hợp, khuyên dùng glycosid trợ tim trước 2 giờ hoặc 4 giờ sau cholestyramin.

Diltiazem

- *Phân tích*: Tương tác này còn đang tranh cãi. Theo một số tác giả, nồng độ digoxin trong huyết thanh người bệnh có thể tăng lên đáng kể; theo một số tác giả khác, lại không biến đổi.
- *Xử lý*: Do còn tranh cãi, nên cần cảnh giác và theo dõi lâm sàng người bệnh cùng với theo dõi hàm lượng glycosid trợ tim trong huyết thanh, nếu cần, trong và sau khi ngừng điều trị bằng diltiazem.

Fluoxetin

- *Phân tích:* Nguy cơ chuyển dịch các glycosid trợ tim ra khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương, dẫn đến làm tăng phần tự do của thuốc digitalis và tăng các tác dụng không mong muốn của các thuốc digitalis.

- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng người bệnh và các triệu chứng nhiễm độc (buồn nôn, nôn, nhịp tim chậm, rối loạn nhìn màu sắc). Yêu cầu xác định nồng độ digoxin nếu cần phối hợp này. Tăng cường theo dõi, đặc biệt khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Furosemid và thuốc lợi tiểu thải kali gây hạ kali máu, dẫn đến yếu cơ nên có khả năng tăng độc tính của các digitalis.

  Các glycosid trợ tim ức chế ATPase Na^+ / K^+ là enzym liên quan đến vận chuyển các ion Na^+ và K^+ qua màng tế bào cơ tim. Hạ kali máu trầm trọng (≤ 3mEq/lít) có thể gây ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ và loạn nhịp nhanh thất hoặc nhĩ và cả rối loạn lớn về dẫn truyền nhĩ - thất. Ở người bệnh điều trị digitalis, những rối loạn tương tự cũng xuất hiện cả khi kali máu hạ ít hơn.
- *Xử lý:* Trước khi điều trị đồng thời hai thuốc này, cần định lượng kali máu và hiệu chỉnh hạ kali máu tuỳ trường hợp cụ thể đồng thời theo dõi đều đặn kali máu. Nhớ rằng trên lâm sàng, hạ kali máu có thể bắt đầu trước tiên bằng yếu cơ, co cứng cơ rồi đến các triệu chứng trầm trọng hơn: rối loạn nhịp tim, liệt hô hấp. Dè chừng hạ kali máu gây ra bởi tăng tiết mồ hôi quá mức và tiêu chảy kéo dài. Một cách lựa chọn khác là sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali thay cho thuốc lợi tiểu thải kali.

Glucocorticoid; corticoid-khoáng

- *Phân tích*: Dùng glucocorticoid hoặc corticoid-khoáng dài ngày gây hạ kali máu, dẫn đến yếu cơ và có khả năng tăng độc tính của thuốc digitalis. Các glycosid trợ tim ức chế ATPase Na^+ / K^+, enzym này liên quan đến sự vận chuyển các ion Na^+ và K^+ qua màng tế bào cơ tim. Hạ kali máu trầm trọng (≤ 3mEq/lít) có thể gây ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ và loạn nhịp nhanh thất hoặc nhĩ và rối loạn lớn dẫn truyền nhĩ thất. Ở người bệnh điều trị digitalis, những rối loạn tương tự cũng xuất hiện cả khi kali máu hạ ít hơn.
- *Xử lý*: Trước khi điều trị đồng thời hai thuốc này, cần định lượng kali máu và hiệu chỉnh hạ kali máu tuỳ trường hợp cụ thể và theo dõi đều đặn kali máu. Nhớ rằng, trên lâm sàng, hạ kali máu có thể bắt đầu trước tiên bằng yếu cơ, co cứng cơ rồi đến các triệu chứng trầm trọng hơn như rối loạn nhịp tim, liệt hô hấp. Dè chừng hạ kali máu gây ra do tiết mồ hôi quá mức và tiêu chảy kéo dài.

Kali

- *Phân tích:* Không khuyến cáo bổ sung kali ở người bệnh đang điều trị digitalis (trừ trường hợp hạ kali máu), do nguy cơ xuất hiện và/hoặc làm nặng thêm bloc tim ở nhóm người bệnh có nguy cơ.
- *Xử lý:* Ở người bệnh có nguy cơ (như blốc tim), phải theo dõi điện tâm đồ và theo dõi thận trọng kali máu. Chú ý không để người bệnh đang điều trị digitalis tự ý dùng thêm muối kali mà không theo dõi kali máu.

Kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid và than hoạt làm giảm hấp thu của thuốc phối hợp ở đường tiêu hoá, do đó làm giảm tác dụng của thuốc này.
- *Xử lý:* Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất từ 1 đến 2 giờ. Nhắc lại rằng các kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống gây tăng tiết dịch vị.

Macrolid

- *Phân tích:* Dùng kháng sinh macrolid cùng với digoxin có thể dẫn đến tăng hàm lượng digoxin trong huyết thanh ở khoảng 10% số bệnh nhân và độc tính có thể xảy ra. Tác dụng của tương tác này có thể xảy ra sau nhiều tuần dùng macrolid. Cơ chế ở khoảng 10% bệnh nhân, digoxin được chuyển hoá bởi vi khuẩn đường tiêu hoá thành các sản phẩm khử. Các kháng sinh macrolid ức chế hệ vi khuẩn này, nên có thêm nhiều digoxin hoạt động được hấp thu hơn.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ digoxin và các triệu chứng ngộ độc, nếu có. Có khi cần phải giảm liều của digoxin.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của digitalis để chuyển hoá (tức là của digitalin trái với digoxin).
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của digitalin (digoxin được đào thải qua thận), nếu thấy phối hợp cần thiết. Điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị bằng barbituric.

Quinin

- *Phân tích:* Tăng hàm lượng của digoxin trong huyết thanh và có thể tăng độc tính. Cơ chế, hình như quinin làm giảm thanh lọc digoxin ở mật.
- *Xử lý:* Theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu độc tính hoặc tăng hàm lượng của digoxin trong huyết thanh. Có thể cần phải giảm liều digoxin.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác dược động học và dược lực mô tả với digoxin:
  + Nguy cơ tăng nồng độ digoxin trong huyết tương, do giảm thanh lọc ở thận.
  + Khả năng xuất hiện các rối loạn tính tự động của tim (nhịp tim chậm) và rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và nếu cần làm điện tâm đồ. Điều chỉnh liều, tuỳ theo hàm lượng digoxin trong máu, trong và khi ngừng điều trị bằng quiridin hoặc hydroquinidin.

Sucralfat

- *Phân tích*: Nồng độ digoxin trong huyết thanh có thể giảm, làm giảm tác dụng điều trị. Cơ chế do digoxin có thể gắn vào sucralfat nếu sự hấp thu ở đường tiêu hoá của digoxin bị giảm.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ digoxin. Nếu thấy giảm đáp ứng lâm sàng, nên xem xét ngừng sucralfat. Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách xa nhau 2 giờ.

Sulfasalazin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tương tác dược động học chỉ liên quan đến digoxin; sulfasalazin làm giảm hấp thu digoxin, dẫn đến giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh, có thể đến 50%.
- *Xử lý:* Trong trường hợp phối hợp, điều chỉnh liều tuỳ theo hàm lượng digoxin trong máu, trong và khi ngừng điều trị bằng sulfasalazin.

Sotalol; thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Có thể phối hợp hai thuốc, nhưng còn đang bàn cãi tuỳ theo thuốc chẹn beta được sử dụng và sinh bệnh lý của người bệnh. Tăng nguy cơ nhịp tim chậm. Sotalol là thuốc chẹn beta thường được sử dụng làm thuốc chống loạn nhịp.
- *Xử lý:* Phối hợp phải được dành cho các nhà chuyên khoa trong một số chỉ định cụ thể với điều kiện phải theo dõi các tác dụng của phối hợp (điện tâm đồ).

Tetracosactid

- *Phân tích:* Tetracosactid gây hạ kali máu, dẫn đến yếu cơ, điều đó có khả năng làm tăng độc tính của các digitalis.

  Các glycosid trợ tim ức chế ATPase Na^+ / K^+ là enzym liên quan đến vận chuyển các ion Na^+ và K^+ qua màng tế bào cơ tim. Hạ kali máu trầm trọng (≤3mEq/lít) có thể gây ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ và loạn nhịp nhanh thất hoặc nhĩ cùng với rối loạn lớn dẫn truyền nhĩ - thất. Ở người bệnh dùng digitalis, những rối loạn tương tự xuất hiện cả khi kali máu hạ ít hơn.
- *Xử lý:* Trước khi điều trị đồng thời hai thuốc này, cần định lượng kali máu và hiệu chỉnh hạ kali máu tuỳ trường hợp cụ thể và theo dõi đều đặn kali máu. Nhớ rằng, trên lâm sàng, hạ kali máu có thể bắt đầu trước tiên bằng yếu cơ, chuột rút rồi đến các triệu chứng trầm trọng hơn như: rối loạn nhịp tim, liệt hô hấp. Dè chừng hạ kali máu gây ra bởi tăng tiết mồ hôi quá mức và tiêu chảy kéo dài.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.

- *Xử lý:* Khuyên người bệnh, khi phải can thiệp ngoại khoa, cần thông báo cho người gây mê về những thuốc họ đang dùng.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton)

- *Phân tích:* Spironolacton có thể làm giảm nhẹ tác dụng tăng lực co cơ tim của digoxin. Nồng độ digoxin huyết thanh cũng có thể tăng. Ngoài ra, spironolacton có thể làm ảnh hưởng đến định lượng miễn dịch phóng xạ digoxin, dẫn đến tăng giả tạo nồng độ digoxin. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế vì tác dụng tăng lực co cơ tim của digoxin có thể bị giảm nhẹ do tác dụng giảm lực co cơ tim của spironolacton. Ngoài ra, spironolacton cũng có thể chẹn bài xuất digoxin qua ống thận, nên làm giảm độ thanh lọc và làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh.
- *Xử lý:* Có thể cần phải điều chỉnh liều digoxin trong khi phối hợp với spironolacton, giám sát người bệnh chặt chẽ. Cũng cần phải cảnh giác tăng giả tạo nồng độ digoxin có thể xảy ra do định lượng miễn dịch phóng xạ bị rối loạn.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích:* Hạ kali máu có thể do các thuốc nhuận tràng kích thích gây ra, có thể làm tăng tác dụng độc của các thuốc digitalis.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng người bệnh. Nếu có thể, nên ngừng kê đơn thuốc nhuận tràng kích ứng ở người bệnh cao tuổi đang điều trị digitalis. Kiểm tra kali máu đều đặn ở người bệnh dùng kéo dài các thuốc nhuận tràng. Nếu cần theo dõi điện tâm đồ. Cần nhớ, mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút, rối loạn tim... là các dấu hiệu hạ kali máu.

Thuốc nhuận tràng nhày và thẩm thấu

- *Phân tích:* Dùng các thuốc nhuận tràng nhày và thẩm thấu cùng với các glycosid trợ tim làm giảm hấp thu và giảm tác dụng của glycosid.
- *Xử lý*: Tương tác này có thể tránh được nếu dùng các thuốc này cách nhau 2 giờ.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích*: Dùng các dầu vô cơ cùng với các glycosid trợ tim làm giảm hấp thu và giảm tác dụng của glycosid.
- *Xử lý:* Hậu quả của tương tác này có thể tránh được bằng cách khuyên người bệnh dùng các thuốc này cách nhau nhiều giờ (trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ khi dùng dầu khoáng).

Verapamil

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh. Tăng nguy cơ rối loạn nhĩ - thất và nhịp tim chậm, do tăng các tác dụng của digoxin trên

tính tự động và sự dẫn truyền và do giảm đào thải digoxin. Theo dõi ở cơ sở chuyên khoa, nhất là trong tuần đầu tiên.

- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ, lượng digoxin trong máu tại cơ sở chuyên khoa. Tuỳ theo tình hình, điều chỉnh liều digoxin trong khi điều trị với verapamil và khi ngừng. Chú ý việc nhập Na^+ vào bằng đường ăn uống hoặc từ một số thuốc, có thể dẫn đến nguy cơ phù phổi cấp ở người suy tim nặng.

Vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Tăng calci máu có thể do hấp thu calci và vitamin D đồng thời và không kiểm soát được. Sự tăng calci máu này có thể làm tăng độc tính của thuốc digitalis cùng với nguy cơ loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Ở người cao tuổi và nhất là phụ nữ mãn kinh, dùng thêm calci và vitamin D trở nên kinh điển (điều trị loãng xương). Ở những người này, điều quan trọng là phải có ý thức về nguy cơ khi kê đơn đồng thời digitalis, calci và vitamin D. Nếu cần, nên theo dõi calci máu. Chú ý việc tự ý dùng thuốc và lạm dụng hỗn hợp polyvitamin và chất điện giải ở những người bệnh này.

GONADOTROPHIN NHAU THAI

Các chất có nguồn gốc nhau thai có hoạt tính LH. Các chất này cho phép khởi động sự rụng trứng ở phụ nữ khi phối hợp chúng với các gonadotrophin hMG ở nam giới, các chất này cho phép biệt hoá các tế bào Leydig và gây sinh tinh trùng khi phối hợp với các gonadotrophin hMG

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CHORIONIC GONADOTROPIN bột pha dung dịch tiêm 1500 IU/ống; 5000 IU/ống

- Pregnyl 1500 bột pha dung dịch tiêm 1500 IU/ống
- Pregnyl 5000 bột pha dung dịch tiêm 5000 IU/ống

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ /lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp:** U tuyến yên; u tuyến sinh dục; chứng loạn dưỡng buồng trứng: nồng độ LH cao. Không dùng cho nữ trước 18 tuổi.

GONADOTROPHIN CÓ HOẠT TÍNH FSH

Các chất chiết từ nước tiểu của phụ nữ mãn kinh, có hoạt tính FSH trội hơn. Các chất này gây phát triển và thuần thục nang trứng khi được dùng trong giai đoạn đầu của chu kì và cho phép khởi động sự rụng trứng hiệp đồng với HCG có hoạt tính LH trội hơn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MENOTROPIN bột pha dung dịch tiêm 75 IU/ống

- Humegon 75 bột pha dung dịch tiêm 75 IU/ống

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Chống chỉ định. Phải khẳng định là không mang thai trước khi điều trị.
- **Các trường hợp:** Đa u nang buồng trứng (trừ urofollitropin). U dưới đồi - tuyến yên. Có tiền sử huyết khối tắc mạch ở nam giới, vô sinh bài xuất vô sinh xuất tiết do tổn thương tinh hoàn tiên phát.

GRISEOFULVIN

Kháng sinh chống nấm

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

- Griseofulvin viên nén 500 mg
- Griseofulvin kem bôi da 5%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Griseofulvin gây quái thai ở mèo và thỏ nên chống chỉ định ở phụ nữ mang thai.
- **Rối loạn chuyển hoá porphyrin**: Là chất cảm ứng enzym, griseofulvin ảnh hưởng đến sự chuyển hoá porphyrin niệu. Ở người bình thường, không gây tác dụng lâm sàng; nhưng có thể gây cơn rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp, cách quãng, với các chứng nhịp tim nhanh, đau bụng và viêm dây thần kinh ngoại vi ở người có tố bẩm dễ mắc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Thuốc qua được sữa mẹ.
- **Suy gan:** Do nguy cơ tăng tác dụng độc với gan.
- **Các trường hợp khác:** Lưu ý ở người mẫn cảm với thuốc. Thận trọng khi dùng lần đầu tiên. Lupus ban đỏ. Quá mẫn với thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích:* Tác dụng antabuse (kiểu disulfiram) cộng thêm với nguy cơ độc cho gan: một lượng bất thường acetaldehyd tích tụ trong các mô (ức chế enzym) dẫn đến các dấu hiệu lâm sàng như: các cơn bừng vận mạch, giãn mạch nhiều, nhịp tim nhanh, sốt cao, buồn nôn, nôn, phát ban da, đôi khi hạ huyết áp và trụy mạch. Các triệu chứng này nặng nhiều hay ít tuỳ theo lượng rượu đã uống.
- *Xử lý:* Trong khi điều trị với thuốc này, khuyên không uống rượu, do tác dụng antabuse. Cẩn thận tránh dùng tất cả các chế phẩm hay thuốc có chứa rượu.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá các estroprogestogen ở gan, do cảm ứng enzym, do đó dẫn đến nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý:* Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và tốt hơn nên dùng thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên áp dụng một biện pháp ngừa thai khác nếu điều trị bằng griseofulvin kéo dài. Cần nhớ, cảm ứng enzym không bao giờ là hiện tượng tức thời.

Tacrin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi gan nếu cần. Tránh các phối hợp có nguy cơ ở người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; dẫn chất imidazol chống nấm; fluvoxamin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; methotrexat; natri valproat hoặc dẫn chất; progabid; rifampicin

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).

- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc, nếu có thể, hoãn việc dùng một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan do virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu như buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu thấy đồng thời phát ban, ngứa, hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Phân biệt tuỳ theo kết quả xét nghiệm, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục khi ngừng điều trị.

Barbituric

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá griseofulvin ở gan, do cảm ứng enzym có thể dẫn đến giảm hoạt tính của griseofulvin.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Còn phải xác định tầm quan trọng của tương tác này.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, do kích thích quá trình dị hoá bằng enzym.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều khi bắt đầu và kết thúc điều trị bằng griseofuvin. Lưu ý rằng hàm lượng ciclosporin trong máu có sự biến động lớn tuỳ theo cá thể và cần phải theo dõi đều đặn.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Tăng dị hoá hormon tuyến giáp bởi griseofulvin (thuốc cảm ứng enzym). Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện từ 10 đến 12 ngày sau khi bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là hiện tượng tức thời. Khi điều trị bằng một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị của thuốc phối hợp. Điều chỉnh liều hormon tuyến giáp trong khi điều trị và sau khi ngừng dùng chất gây cảm ứng (griseofulvin).

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến (adenocarcinom) của thận. Interleukin cũng độc với gan. Do vậy, đây là phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý:* Điều trị chỉ được tiến hành ở cơ sở chuyên khoa. Khi dùng interleukin, cần có sự theo dõi thường xuyên. Trong trường hợp này, nên cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hãy theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc, nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc.

Niridazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc độc với gan. Còn có độc tính thần kinh của niridazol. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần, và độc với gan, khi phối hợp.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc, nếu có thể, hoãn dùng một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan do virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu như buồn nôn, sốt, vàng da. Phối hợp phát ban, ngứa và hạch to minh chứng cho nguyên nhân do thuốc. Phân biệt tuỳ theo kết quả xét nghiệm, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Primidon hoặc dẫn chất; methadon

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm hoạt tính của griseofulvin.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Tầm quan trọng của tương tác này còn cần được xác định thêm.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Giảm nồng độ tacrolimus trong huyết thanh, do kích thích dị hoá bằng enzym.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết thanh và điều chỉnh liều khi bắt đầu và kết thúc điều trị bằng griseofulvin.

Thuốc uống chống đông máu, kháng vitamin K

- *Phân tích:* Griseofulvin gây cảm ứng enzym, làm tăng nhanh tốc độ dị hoá ở gan của các thuốc chống đông máu. Cảm ứng enzym không phải là hiện tượng tức thời: để thể hiện tác dụng, cần một đợt điều trị với chất cảm ứng từ ít nhất 10 ngày.
- *Xử lý*: Phải tính đến tác dụng này để điều chỉnh liều và phải theo dõi sinh học tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR và tỷ lệ prothrombin) thường xuyên hơn khi bắt đầu dùng thuốc chống đông máu, trong và khi ngừng dùng các thuốc có tính chất cảm ứng enzym.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do cảm ứng enzym, griseofulvin có thể làm tăng nhanh chuyển hoá của bromocriptin và làm giảm tác dụng của thuốc này. Tác dụng này chỉ có thể biểu hiện từ 10 đến 12 ngày sau khi bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều của bromocriptin trong và sau khi điều trị bằng griseofulvin.

GUANETHIDIN

Thuốc chống tăng huyết áp do làm liệt giao cảm hậu hạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

GUANETHIDIN viên nén 10 mg; thuốc nhỏ mắt 5%

- Sanotensin viên nén 10 mg
- Ismelin thuốc nhỏ mắt 5%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Glocom:** Glocom góc đóng (mặc dầu thuốc này có thể dùng trong điều trị bệnh glocom góc mở).
- **Suy tim/ suy mạch vành**: Guanethidin có hai tác động nối tiếp nhau trên tim gây nhịp nhanh do giải phóng noradrenalin, sau đó là nhịp chậm do liệt thần kinh giao cảm với sự giảm công năng của cơ tim và giảm lực co bóp cơ tim.
- **Các trường hợp khác:** Chống chỉ định dùng guanethidin ở người bệnh mới bị tai biến mạch máu não và u tế bào ưa crom.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thức ăn - rượu**: Rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc chống tăng huyết áp này.
- **Thời kỳ mang thai:** Guanethidin không gây quái thai nhưng có thể gây nguy hiểm trong trường hợp gây mê cấp cứu, với nguy cơ truỵ tim mạch và ngừng tim.
- **Suy gan:** Do chậm bị bất hoạt, suy gan làm tăng độc tính của guanethidin và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- **Suy thận**: Guanethidin làm giảm lưu lượng máu ở thận và giảm tốc độ lọc của cầu thận (hậu quả của tác động chậm nhịp tim và giảm lực co bóp tim). Sự tăng tái hấp thu nước và natri dẫn đến giữ muối và nước.
- **Suy hô hấp - hen**: Thận trọng ở người bệnh hen.
- **Loét dạ dày- tá tràng; viêm dạ dày**: Thận trọng trong trường hợp loét dạ dày- tá tràng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Người cao tuổi**: Liều dùng phải tăng dần và thận trọng để tránh hạ huyết áp nặng và đột ngột.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Thông tin cho người bệnh, đặc biệt người cao tuổi. Không nên uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Benzamid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do ức chế tái nhập guanethidin ở nơron bởi các benzamid an thần kinh.
- *Xử trí:* Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Nên tránh phối hợp này.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do ức chế tái nhập guanethidin ở nơron do các butyrophenon mà đứng đầu nhóm là haloperidol.
- *Xử lý:* Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Nên tránh phối hợp này.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Khả năng biến động huyết áp nhiều.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi huyết áp động mạch. Nhấn mạnh đến thời gian dùng thuốc đều đặn khi phối hợp hai thuốc và việc tuân thủ. Cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Oxaflozan

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do ức chế tái nhập guanethidin ở nơron do oxaflozan, dẫn đến khó cân bằng huyết áp.
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Nên tránh phối hợp này.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do ức chế tái nhập guanethidin ở nơron do các thuốc an thần kinh phenothiazin (mô tả với chlorpromazin).

- *Xử lý:* Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Nên tránh phối hợp này.

Sotalol; thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Guanethidin là tác nhân ức chế giải phóng noradrenalin ở hậu hạch. Tất cả các tác nhân có hoạt tính chẹn alpha, chẹn beta, khi phối hợp với guanethidin, có thể dẫn đến tăng tỷ lệ hạ huyết áp thế đứng và nhịp tim chậm.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi huyết áp động mạch. Nhấn mạnh đến thời gian dùng thuốc đều đặn khi phối hợp hai thuốc và sự tuân thủ. Cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do ức chế tái nhập guanethidin ở nơron bởi các thuốc an thần kinh các loại.
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc hạ huyết áp khác. Nên tránh phối hợp này.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích:* Guanethidin ức chế giải phóng noradrenalin ở hậu hạch, do đó có sự đối kháng tác dụng dược lý.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp này. Tất cả phụ thuộc vào bối cảnh điều trị, tình huống khẩn cấp và các trang thiết bị theo dõi thường xuyên. Đánh giá nguy cơ trong bối cảnh này và tuỳ theo dạng bào chế của thuốc cường giao cảm alpha 1 (dạng dùng tại chỗ, uống hay tiêm). Khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể ức chế tác dụng làm hạ huyết áp của guanethidin. Cơ chế do có sự ức chế thu nhập guanethidin ở vị trí tác dụng của nó là tận cùng thần kinh.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp. Dùng thuốc chống tăng huyết áp khác để kiểm soát huyết áp, nếu cần.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Amphetamin là chất cường giao cảm trực tiếp và có tính chất tăng huyết áp. Phối hợp với các thuốc làm hạ huyết áp dẫn đến sự đối kháng tác dụng và khó đạt được sự cân bằng về huyết áp.
- *Xử lý:* Nên tránh kê đơn các thuốc amphetamin ở người bệnh tăng huyết áp.

Baclofen

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn hàng đầu, trong và sau khi ngừng phối hợp điều trị. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ làm hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Thông tin cho người bệnh. Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tùy theo thuốc dùng, mức độ nặng, nhẹ của hạ huyết áp có thể khác nhau. Tùy trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Thiết lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu thấy chóng mặt ngay từ đầu, gặp bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ không nên thay đổi tư thế đột ngột từ nằm hoặc ngồi sang đứng.

Corticoid-khoáng

- *Phân tích:* Hiệu quả của thuốc chống tăng huyết áp bị giảm, có thể do tác dụng giữ natri lại của các steroid.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, hãy tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Hãy điều chỉnh liều. Nhấn mạnh một kế hoạch dùng thuốc và tuân thủ. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Dẫn chất nitrat chống đau thắt ngực; nicorandil

- *Phân tích*: Việc phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống tăng huyết áp có thể làm gia tăng nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch trong và khi ngừng một trong hai thuốc điều trị. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn đầu tiên, trong và sau khi ngừng điều trị bằng clozapin. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Tăng huyết áp gây ra bởi các thuốc ngừa thai uống thường kháng lại điều trị bằng guanethidin. Cơ chế này chưa được biết rõ.

- *Xử lý*: Rất khó kiểm soát huyết áp trong trường hợp này, thậm chí không thể. Hãy thay đổi chiến lược điều trị. Tránh dùng với methyldopa vì cùng lý do trên.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; methyldopa; reserpin; thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích:* Tăng tác dụng làm hạ huyết áp, thường được sử dụng trong điều trị và cần điều chỉnh liều thích hợp.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi huyết áp động mạch. Nhấn mạnh đến thời điểm dùng thuốc đều đặn khi phối hợp hai thuốc và việc tuân thủ. Cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Insulin

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Đẩy insulin ra khỏi các vị trí gắn trong huyết tương.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, hãy điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị với guanethidin.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến biến động huyết áp quan trọng.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO khá hiếm được sử dụng, các tương tác thì nhiều và đơn thuốc thì hiếm nên có ít nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên, hãy thận trọng tuân thủ khoảng cách hai đến ba tuần, sau khi ngừng thuốc, trước khi kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích:* Guanethidin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hạ glucose máu, do đẩy chúng ra khỏi các liên kết với protein huyết tương.
- *Xử lý:* Thông tin cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi và, nếu cần điều chỉnh liều ngay từ đầu và khi ngừng điều trị bằng guanethidin, tuỳ theo nồng độ glucose máu.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Tương tác đối kháng dược lý. Các thuốc cường giao cảm beta có tác dụng tăng huyết áp, nên tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm khi sử dụng đồng thời với các thuốc giống thần kinh giao cảm.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp đều đặn. Thông tin cho người bệnh nguy cơ biến động huyết áp, thiết lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn và lưu ý dạng

thuốc dùng để ước lượng mức độ nghiêm trọng của biến động huyết áp (sử dụng các thuốc cường giao cảm beta trong hen hoặc trong dọa đẻ non). Nếu người bệnh than phiền, yêu cầu đi khám lại.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Nguy cơ làm hạ huyết áp do giảm thể tích máu.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh, trước khi phẫu thuật, thông báo cho người gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh, trước khi phẫu thuật, thông báo cho người gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử trí*: Cần phải điều chỉnh liều thích hợp, thiết lập kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh việc tuân thủ với người bệnh. Ngay từ lúc khởi đầu điều trị, khuyên người bệnh đo hoặc nhờ đo huyết áp động mạch đều đặn, cho đến khi đạt được sự cân bằng điều trị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Dẫn chất pyrazol; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin thận gây giãn mạch hoặc/và dẫn đến giữ muối và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý*: Kiểm tra có sự tiếp nước tốt cho người bệnh, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), bảo đảm sự ổn định của huyết áp động mạch, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp động mạch.

Dẫn chất salicylat; indometacin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin thận gây giãn mạch và/hoặc dẫn đến giữ muối và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý:* Kiểm tra có sự tiếp nước đầy đủ cho người bệnh, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), bảo đảm sự ổn định của huyết áp động mạch, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Nên thận trọng ở người bệnh cao tuổi (suy thận sinh lý). Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp động mạch.

Glucocorticoid; tetracosactid

- *Phân tích:* Các tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm, do sự giữ muối và nước gây bởi các glucocorticoid.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị bằng các glucocorticoid. Thông tin cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi trong khi điều trị bằng cortcoid. Khuyên có kế hoạch dùng thuốc đều đặn trong khi điều trị. Khuyên bệnh nhân gặp lại bác sĩ, trong trường hợp huyết áp thay đổi nhiều.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời thuốc chống tăng huyết áp hoặc các thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp với các thuốc gây mê barbituric có thể gây hạ huyết áp trầm trọng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh, trước khi phẫu thuật, báo cho thầy thuốc gây mê các thuốc đang dùng.

HALOFANTRIN

Thuốc điều trị sốt rét, diệt thể phân liệt, đặc biệt trên các thể Plasmodium falciparum kháng chloroquin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

HALOFANTRIN viên nén 250 mg; dịch treo uống 20%

- Halfan viên nén 250 mg
- Halfan dịch treo uống 20%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Khoảng QT kéo dài hoặc tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Chống chỉ định halofantrin ở phụ nữ cho con bú Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc qua được sữa mẹ và làm chậm sự tăng trưởng ở trẻ em.
- **Thời kỳ mang thai:** Chống chỉ định halofantrin ở người mang thai (độc cho phôi ở động vật).
- **Trường hợp khác:** Ngất chưa rõ nguyên nhân.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích:* Chỉ một thuốc trong nhóm benzamid là sultoprid (Barnetil) có thể có nguy cơ. Tất cả các thuốc có tác dụng giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm) có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là xoắn đỉnh, do thêm các tính chất điện sinh lý của sultoprid.
- *Kê đơn*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp này.

Macrolid

- *Phân tích:* Sự gia tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng cộng hợp chỉ được mô tả duy nhất với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài từ trước (điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xảy ra từng cơn rất ngắn (vài giây; mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức). Trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin (đặc biệt là dạng tiêm tĩnh mạch) có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ thất).
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có tiềm năng gây chết này. Ngay cả khi sử dụng một mình erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Không nên tiêm tĩnh mạch với tổng liều ngay một lúc mà phải truyền tĩnh mạch, liên tục hay ngắt quãng, thời gian truyền mỗi lần ít nhất phải 60 phút.

Mefloquin

- *Phân tích*: Nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng có thể tăng. Cơ chế do hiệp đồng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Không dùng halofantrin đồng thời hoặc tiếp sau mefloquin.

. Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác này chỉ mô tả với một kháng histamin H_1 không có tác dụng an thần là astemizol (Hismanal), tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xảy ra từng cơn rất ngắn (vài giây; mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức), đôi khi tiến triển thành rung thất chết người.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp. Chọn một thuốc kháng histamin không an thần khác không gây xoắn đỉnh (cetirizin, loratadin).

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xảy ra từng cơn rất ngắn (vài giây; mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức), đôi khi tiến triển thành rung thất chết người.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp. Nên chọn một fluoroquinolon khác hoặc một thuốc khác tuỳ theo mục đích điều trị. Nếu phối hợp là tuyệt đối cần thiết, bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tim.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amiodaron; bretylium; disopyramid; glucocorticoid; corticoid-khoáng; furosemid hoặc các thuốc tương tự; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol; tetracosactid; thuốc nhuận tràng kích thích; thuốc lợi tiểu thải hạ kali

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, khi có phối hợp này, được tạo thuận lợi bởi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài từ trước (trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xảy ra từng cơn rất ngắn (vài giây; mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp này, theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ...

Amphotericin B

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với amphotericin B tiêm. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài từ trước (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xảy ra từng cơn rất ngắn (vài giây; mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp này, theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ...

Bepridil; Pentamidin

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi có phối hợp này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài từ trước điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xảy ra từng cơn rất ngắn (vài giây; mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp này, theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn

kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ...

Vincamin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài từ trước (điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xảy ra từng cơn rất ngắn (vài giây; mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp này, theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ...

HEPARIN HOẶC CÁC DẠNG PHÂN TỬ LƯỢNG THẤP

Thuốc chống đông máu sinh lý. Thuốc giải độc là protamin sulfat. Các heparin phân tử lượng thấp, mặc dầu có tính chất chống đông máu thấp hơn nhiều, cũng thuộc nhóm này

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

HEPARIN NATRI dung dịch tiêm 2500 IU/0,1mL; gel bôi ngoài da

- Calciparine dung dịch tiêm 2500 IU/0,1mL
- Contratubex gel bôi ngoài da

ENOXAPARIN dung dịch tiêm 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL; 80 mg/0,8 mL; 100 mg/1mL; 20 mg/ 0,2 mL

- Lovenox dung dịch tiêm 20 mg/0,2 mL;40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL; 80 mg/0,8mL; 100 mg/1mL

NADROPARIN dung dịch tiêm 20000 IUAxa - IC/0,8 mL; 10000 IUAxa- IC/0,4 mL; 15000 IUAxa- IC/ 0,6 mL

- Fraxiparine dung dịch tiêm 20000 IUAxa - IC/0,8 mL; 10000 IUAxa- IC/0,4 mL; 15000 IUAxa- IC/ 0,6 mL

CALCI NADROPARIN dung dịch tiêm 2850 IUAxa - IC/0,3 mL; 3800 IUAxa - IC/0,4 mL; 5700 IUAxa - IC/0,6 mL

- Fraxiparine dung dịch tiêm 2850 IUAxa - IC/0,3 mL; 3800 IUAxa - IC/0,4 mL; 5700 IUAxa - IC/0,6 mL

PARNAPARIN dung dịch tiêm 4250 IU. Axa/0,4 mL; 3200 IU. Axa/0,3 mL; 6400 IU. Axa/0,6 mL

- Fluxum dung dịch tiêm 4250 IU. Axa/0,4 mL; 3200 IU. Axa/0,3 mL; 6400 IU. Axa/0,6 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp:** Quá mẫn với thuốc, tiền sử giảm tiểu cầu; tổn thương thực thể có thể chảy máu; viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn; thời kỳ sau phẫu thuật thần kinh; tai biến mạch máu não chảy máu.

Cân nhắc lợi ích/nguy cơ: mức độ 3

- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Cần phải làm một điều tra đánh giá để biết những tổn thương có khả năng chảy máu và đặc biệt, loét dạ dày - tá tràng, để phòng ngừa nguy cơ chảy máu.
- **Các trường hợp khác:** Tất cả các biểu hiện hoặc xu hướng chảy máu do thiếu hụt các yếu tố đông máu hoặc các rối loạn tính thấm mao mạch đều là các chống chỉ định (trừ trường hợp liên quan đến một bệnh lý đông máu tiêu thụ).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Thuốc không qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Heparin không qua hàng rào nhau - thai vì có phân tử lượng cao. Đây là thuốc chống đông được lựa chọn cho phụ nữ mang thai, nhưng cần theo dõi chặt chẽ để tránh mọi tai biến chảy máu, nhất là trong khi sinh.
- **Tăng huyết áp:** Tăng huyết áp động mạch nặng làm tăng nguy cơ tai biến mạch máu não.
- **Suy gan**: Suy gan làm tăng nguy cơ chảy máu, do quá liều điều trị.
- **Suy thận**: Suy thận làm tăng nguy cơ chảy máu, do quá liều điều trị.
- **Loét dạ dày-tá tràng; viêm dạ dày:** Loét tiến triển.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol

- *Phân tích:* Nguy cơ chảy máu tăng, chủ yếu đối với các cephalosporn có nhân thiomethyltetrazol (như latamoxef, cefoperazon, cefamandol,

cefmenoxim, cefotetan). Nhân này như một dẫn chất coumarin, có hoạt tính chống đông (kháng vitamin K), vì vậy, cộng thêm các tính chất chống đông máu của nó vào, tính chất kháng vitamin K hoặc tính chất chống kết tập tiểu cầu của các thuốc phối hợp.

- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp, chủ yếu được mô tả với latamoxef, do làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần dè chừng đặc biệt trường hợp dùng liều cao của những kháng sinh này.

Dẫn chất pyrazol; dẫn chất salicylat; indometacin hoặc dẫn chất; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Phối hợp với bất cứ thuốc nào có hoạt tính chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu, làm tăng nguy cơ chảy máu. Nguy cơ này gia tăng bởi tác dụng xâm hại của thuốc chống viêm không steroid trên niêm mạc dạ dày (chảy máu tiêu hóa).
- *Xử lý*: Sự phối hợp đòi hỏi phải theo dõi các test đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin-kaolin) trong và sau điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid. Nếu có thể, nên tìm giải pháp điều trị khác cho những người bệnh nhân đã có tiền sử loét.

Dipyridamol; ticlopidin

- *Phân tích:* Phối hợp với bất cứ thuốc nào có tính chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Có thể phối hợp được, nhưng cần phải theo dõi chặt chẽ bằng các test đông máu thích hợp (thời gian Howell, thời gian cephalin-kaolin). Nếu có thể, nên tìm giải pháp điều trị khác.

Dextran

- *Phân tích*: Dextran là chất ức chế tiểu cầu. Với các chế phẩm có hoạt tính chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu, nguy cơ chảy máu phải tránh hoặc phải được kiểm soát hoàn hảo.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp các chế phẩm này vì rất khó kiểm soát hoàn hảo tình trạng giảm đông máu mong muốn, và vì nguy cơ chảy máu.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Phối hợp một corticoid có tính chất gây loét với một chất chống đông máu hoặc chất ức chế kết tập tiểu cầu làm gia tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa.
- *Xử lý*: Khi có tiền sử loét, nên tránh phối hợp. Vẫn có thể phối hợp được, nhưng cần phải được giám sát chặt chẽ bằng các test đông máu thích hợp (thời gian Howell, thời gian cephalin-kaolin). Nếu có thể, nên tìm giải pháp điều trị khác.

Thuốc tiêu huyết khối

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi chất chống đông máu hoặc chất ức chế kết tập tiểu cầu có thể làm gia tăng nguy cơ chảy máu.
- *Kê đơn*: Kê đơn các thuốc tiêu huyết khối và sử dụng chúng thường do các chuyên gia tim mạch hoặc thầy thuốc ở khoa cấp cứu thực hiện vì các thuốc này có phạm vi điều trị hẹp và cần phải có một phác đồ điều trị tinh tế. Nếu phối này là cần thiết thì đòi hỏi phải theo dõi bằng các xét nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell, thời gian cephalin-kaolin). Tốt nhất, hãy tìm một giải pháp điều trị khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Natri valproat có thể gây giảm tiểu cầu, giảm prothrombin - máu và giảm kết tập tiểu cầu. Vì vậy có thể gây chảy máu ở người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu uống, heparin hoặc thuốc tiêu huyết khối.
- *Xử lý:* Khi phối hợp và tuỳ theo thuốc chống đông máu sử dụng, tăng cường theo dõi đếm tiểu cầu, thời gian cephalin hoạt hoá, thời gian Howell, thời gian chảy máu.

Protamin

- *Phân tích:* Đối kháng lý hoá (pH) giữa heparin và protamin sulfat, được dùng rộng rãi trong điều trị.
- *Xử lý:* Khi quá liều heparin hoặc heparin phân tử lượng thấp, có thể dùng protamin sulfat tiêm tĩnh mạch chậm theo các phác đồ điều trị chính xác với liều lượng chặt chẽ. Khi sử dụng đồng thời hai thuốc ở giường bệnh, phải kiểm tra các liều và nhịp độ dùng để tránh quá liều protamin.

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Quinin có tính chất gây giảm prothrombin máu. Thuốc có thể làm tăng tác dụng chống đông của heparin.
- *Xử lý:* Có thể bổ sung vitamin K cho người bệnh, nếu cần thiết. Tăng cường theo dõi sinh học và, nếu cần, điều chỉnh liều của heparin trong và sau khi điều trị bằng quinin. Khi tiêm, cho y tá biết nguy cơ.

Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp

- *Phân tích:* Giảm hiệu quả điều trị chống đông máu ở người bệnh dùng carbimazol (Neomercazole) do cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều heparin theo thời gian Howell hoặc thời gian cephalin - kaolin, khi bắt đầu, đang và sau khi điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất chống đông máu dẫn đến gia tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Nói chung nên chuyển tiếp heparin bằng một thuốc uống chống đông máu. Khi chuyển như vậy, tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học và khuyên lấy máu trước khi dùng heparin để làm các xét nghiệm.

HEPARIN TỔNG HỢP

Các dẫn chất bán tổng hợp, có các tính chất chống đông máu, tiêu fibrin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PENTOSAN POLYSULFAT thuốc mỡ 0,5%

- Hemoclar thuốc mỡ 0,5%
- Lasonil thuốc mỡ 0,5%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Bệnh dạ dày-tá tràng**: Viêm dạ dày, loét dạ dày - tá tràng tiến triển.
- **Các trường hợp khác**: Tai biến mạch máu não. Có tiền sử giảm tiểu cầu với heparin có xu hướng chảy máu.

HEPTAMINOL

Thuốc hồi sức tim mạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

HEPTAMINOL viên nén 187,8 mg; dung dịch uống giọt 30,5 g/100mL

- Heptamyl viên nén 187,8 mg
- Heptamyl dung dịch uống giọt 30,5 g/100mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Tăng huyết áp:** Thuốc này được dùng để chống tụt huyết áp.
- **Chứng cường giáp**: Không sử dụng trong trường hợp cường giáp.

- **Các trường hợp khác**: Không sử dụng trong trường hợp phù não và quá mẫn với thuốc.

Thận trọng: mức độ 2

- **Đái tháo đường/suy mạch vành**: Do các tính chất cường thần kinh giao cảm.
- **Động kinh:** Không sử dụng cho người bệnh động kinh.
- **Thời kỳ mang thai**: Vì thận trọng, do các tác dụng cường thần kinh giao cảm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Xem xét cách điều trị hạ huyết áp thế đứng khác.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Heptaminol có tính chất cường thần kinh giao cảm; do đó nó có thể gây các cơn tăng huyết áp khi phối hợp với thuốc ức chế MAO hoặc với các thuốc có tính chất ức chế MAO.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị. Để một khoảng cách ít nhất hai tuần giữa lúc ngừng thuốc ức chế MAO và lúc đưa vào dùng heptaminol.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc cholinergic

- *Phân tích*: Tính chất kháng cholinergic của heptaminol có thể ảnh hưởng đến tác dụng cholinergic muốn có.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ thất bại hoặc giảm tác dụng điều trị, nếu mục đích điều trị chính đòi hỏi phải kê đơn các cholinergic. Hỏi người bệnh khi kê lại đơn thuốc. Tác dụng kháng như cholinergic có thể yếu hoặc vừa phải (dạng dùng tại chỗ: thuốc nhỏ mắt).

HISTAMIN HOẶC DẪN CHẤT

Các thuốc có tác dụng tương tự histamin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BETAHISTIN viên nén 8 mg

- Serc viên nén 8 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Không dùng histamin khi cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai:** Tốt hơn, không nên dùng các thuốc này khi đang mang thai, tuy rằng trên động vật chưa phát hiện có tác dụng gây quái thai nào.
- **Loét dạ dày, tá tràng; viêm dạ dày**: Các thuốc này có tác dụng tương tự histamin, nên tránh dùng cho người bị loét.
- **Các trường hợp khác:** Không dùng thuốc trong trường hợp u tế bào ưa crom.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy hô hấp; hen**: Do các tác dụng tương tự histamin, các thuốc này phải dùng thận trọng cho người bệnh hen.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Kháng histamin kháng H_1 không an thần; kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích:* Phối hợp này không hợp lý trong trường hợp bình thường, có thể được dùng trong trường hợp quá liều histamin.
- *Xử lý*: Nếu một trong hai thuốc không được dùng làm thuốc giải độc thì phối hợp này không hợp lý vì có đối kháng dược lý.

HORMON CHỐNG LỢI TIỂU HOẶC DẪN CHẤT

Hormon chống lợi tiểu và các dẫn chất tổng hợp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LYPRESSIN thuốc bơm mũi 50 IU/mL

- Syntopressin thuốc bơm mũi 50 IU/mL

TERLIPRESSIN bột đông khô tiêm 1 mg/mL

- Glypressin bột đông khô tiêm 1 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy mạch vành**: Do các tính chất dược lý và có thể giữ nước.
- **Các trường hợp khác**: Đã biết là quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Vì thận trọng, do các tác dụng dược lý.
- **Suy tim**: Không dùng thuốc cho người mắc bệnh mạch máu.
- **Suy thận**: Không dùng thuốc cho người mắc bệnh thận.

Thận trọng: mức độ 2

- **Động kinh**: Giảm ngưỡng gây động kinh.
- **Suy hô hấp; hen:** Tránh dùng cho người bệnh dị ứng.

HORMON TĂNG TRƯỞNG HOẶC DẪN CHẤT

Hormon tăng trưởng polypeptid thu được do tái tổ hợp gen.
Cấu trúc hoá học của nó giống cấu trúc của hormon tăng trưởng tự nhiên.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SOMATROPIN dung dịch tiêm 10 IU/mL; 4 IU/mL

- Saizen 10 dung dịch tiêm 10 IU/mL
- Saizen 4 dung dịch tiêm 4 IU/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp:** Chống chỉ định hormon tăng trưởng trong trường hợp ung thư tiến triển. Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Đái tháo đường**: Do tác dụng gây tiểu đường của hormon tăng trưởng.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trẻ em:** Chống chỉ định dùng thuốc trong trường hợp các đầu xương dính liền.

HORMON TUYẾN GIÁP

Các hormon tiết ra bởi tuyến giáp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LEVOTHYROXIN viên nén 0,1 mg; 0,15 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg

- Euthyrox 50 viên nén 50 mg

- Euthyrox 100 viên nén 100 mg
- Euthyrox 150 viên nén 150 mg
- Thyrax 150 viên nén 0,15 mg
- Levothyrox viên nén 0,1 mg; 50 mg; 100 mg

LIOTHYRONIN viên nén 20 mg; 50 mg

- Triiodothyronine viên nén 20 mg; 50 mg

THYROXIN viên nén 100 mg

- Thyrox viên nén 100 mg

TIRATRICOL viên nén 0,35 mg

- Triacana viên nén 0,35 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Cường tuyến giáp:** Dùng hormon tuyến giáp làm nặng thêm các dấu hiệu cường tuyến giáp (gầy đi, thần kinh dễ bị kích thích, nhức đầu, run rẩy, nhịp tim nhanh, mất ngủ...).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy tim**: Các hormon tuyến giáp làm tăng nhịp tim, lưu lượng tâm thu và tốc độ tuần hoàn.
- **Suy mạch vành:** Các hormon tuyến giáp gây nhịp tim nhanh, kèm theo tăng tiêu thụ oxy ở cơ tim rất nhiều, có thể gây cơn đau thắt ngực.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Đái tháo đường**: Các hormon tuyến giáp là chất gây tăng glucose máu và việc dùng các hormon này ở người bệnh tiểu đường làm tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc hạ glucose máu uống.
- **Tăng huyết áp:** Liều dùng phải rất tuần tự vì độc tính với tim mạch.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Estrogen

- *Phân tích:* Estrogen dùng phối hợp với hormon tuyến giáp làm giảm nồng độ thyroxin tự do trong huyết thanh, làm tăng nồng độ thyrotropin và do đó, làm tăng nhu cầu về hormon tuyến giáp. Sự thay đổi nồng độ thyroxin và thyrotropin trong huyết thanh do sử dụng estrogen có thể là do ở những phụ nữ có giảm năng tuyến giáp, có hiện tượng tăng nồng độ thyroxin gắn với globulin trong huyết thanh.

- *Xử lý:* Ở phụ nữ giảm năng tuyến giáp, định lượng nồng độ thyrotropin trong huyết thanh vào khoảng 12 tuần lễ sau khi bắt đầu dùng estrogen, và hiệu chỉnh liều hormon tuyến giáp theo như cần thiết.

Muối sắt

- *Phân tích*: Ở những người giảm năng tuyến giáp, việc phối hợp muối sắt với hormon tuyến giáp làm cho hiệu quả của hormon giảm. Cơ chế còn chưa rõ, nhưng có thể là do sự tạo phức hợp giữa sắt với hormon tuyến giáp (levothyroxin), làm giảm độ hấp thu của thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi chức năng tuyến giáp khi phối hợp hai thuốc này và nếu cần, thì hiệu chỉnh liều levothyroxin.

Sucralfat

- *Phân tích:* Sucralfat làm giảm hiệu quả của hormon tuyến giáp (levothyroxin). Có thể do sucralfat ảnh hưởng đến sự chuyển vận của levothyroxin trong ruột và qua ruột.
- *Xử lý:* Với những bệnh nhân điều trị với phối hợp levothyroxin và sucralfat, phải theo dõi xem có giảm hấp thu sucralfat không. Nếu nghi là có, tăng liều levothyroxin hay dùng hai thuốc cách nhau ít nhất 8 giờ.

Theophylin

- *Phân tích*: Ở những bệnh nhân giảm năng tuyến giáp, sự thanh lọc theophylin giảm và sự thanh lọc này trở về mức bình thường khi chức năng tuyến giáp cũng bình thường hoá. Có sự tương quan dương tính (đồng biến) giữa nồng độ thyroxin trong huyết tương và độ thanh lọc theophylin. Cả trường hợp tăng năng tuyến giáp hay giảm năng tuyến giáp đều ảnh hưởng đến sự thanh lọc theophylin.
- *Xử lý*: Đưa chức năng tuyến giáp về mức bình thường là chủ yếu để kiểm soát sự thanh lọc theophylin. Theo dõi nồng độ theophylin trong huyết tương và hiệu chỉnh liều khi cần.

Thuốc cường giao cảm alpha, beta; thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng của các hormon tuyến giáp. Ở người bệnh mạch vành, các hormon tuyến giáp làm tăng nguy cơ suy mạch vành.
- *Kê đơn:* Vì nguy cơ này, nếu cần phối hợp, phải điều chỉnh liều một cách chính xác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric; carbamazepin; griseofulvin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích:* Tăng dị hoá thuốc này bởi các thuốc cảm ứng enzym (barbituric). Cảm ứng enzym chỉ thể hiện sau khi bắt đầu điều trị 10 đến 12 ngày.

- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Điều trị bằng một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn thì phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Điều chỉnh liều cho thích hợp trong và sau khi ngừng thuốc cảm ứng enzym.

Biguanid; insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích:* Dùng hormon tuyến giáp có thể làm mất cân bằng điều trị chống tiểu đường, do làm tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Phối hợp đòi hỏi điều chỉnh liều. Thông tin cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi khi liều dùng của hormon tuyến giáp thay đổi.

Cholestyramin

- *Phân tích:* Giảm hấp thu các hormon tuyến giáp qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nếu kê đơn cả hai thuốc, khuyên dùng các hormon tuyến giáp trước 2 giờ hoặc 4 giờ sau khi dùng cholestyramin.

Sắt

- Phân tích: Các muối sắt có khả năng làm giảm hấp thu thyroxin qua đường tiêu hoá.
- Xử lý: Khuyên người bệnh dùng các muối sắt cách các thuốc kia ít nhất 2 giờ.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tác dụng của các thuốc chống đông có thể bị rối loạn. Việc dùng các hormon tuyến giáp đòi hỏi giảm liều của thuốc kháng vitamin K (tạo thuận lợi cho sự dị hoá các yếu tố prothrombin).
- *Xử lý:* Việc thay đổi liều dùng của hormon tuyến giáp ảnh hưởng đến tác dụng kháng vitamin K. Phối hợp đòi hỏi điều chỉnh liều tuỳ theo tỷ số chuẩn hoá quốc tế-INR hoặc tỷ lệ prothrombin.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời hai thuốc có thể làm tăng tác dụng điều trị và độc tính của hai thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và, nếu cần điều chỉnh liều lúc bắt đầu, trong khi điều trị và khi kết thúc điều trị bằng các hormon tuyến giáp.

HUYẾT THANH KHÁC LOẠI ĐẶC HIỆU

Các huyết thanh khác loại lấy từ huyết thanh ngựa đã được tăng cường miễn dịch, cho phép đạt được miễn dịch thụ động tức thì, kéo dài trong 15 đến 21 ngày đối với các nhiễm khuẩn đặc hiệu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

- Huyết thanh chống bạch hầu ống tiêm 10 MIU
- Huyết thanh chống dại ống tiêm 10 MIU
- Huyết thanh chống uốn ván ống tiêm 1,5 M.IU và 25 M.IU
- Huyết thanh chống nọc rắn ống tiêm

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Nếu có thể, dùng gama globulin đặc hiệu của người.
- **Các trường hợp khác**: Tránh dùng cho những người trước đây đã dùng cùng thứ huyết thanh đó. Dị ứng huyết thanh ngựa. Cơ địa dị ứng.

8 - HYDROXYQUINOLEIN (DẪN CHẤT)

Các dẫn chất của hydroxy- 8 - quinolein, ít được hấp thu, có hoạt tính trên các ấu trùng và nang sán lá. Thuốc có tác dụng kháng khuẩn đối với nhiều vi khuẩn đường ruột. Thuốc cũng được dùng tại chỗ để điều trị nhiều loại nhiễm khuẩn khác (âm đạo, da...)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CHLORQUINALDOL viên đặt âm đạo 200 mg

- Colposeptine viên đặt âm đạo 200 mg
- Intetrix nang 200 mg
- Tilbroquinol và Tiliquinol nang 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan, suy thận:** Nguy cơ tăng aminotransferase (transaminase) khi dùng với tiliquinol. Với liều cao và điều trị kéo dài, gây viêm tuỷ bán cấp, viêm dây thần kinh ngoại biên, viêm dây thần kinh thị giác, gây teo.
- **Viêm da đầu chi do bệnh ruột.**

IDOXURIDIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Các thuốc kháng virus hoạt động trên các virus gây bệnh herpes, bệnh thuỷ đậu và bệnh zona, chỉ được dùng tại chỗ, do độc tính với tế bào túc chủ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

IBACITABIN thuốc nhỏ mắt 15 mg/10mL

- Cuterpes thuốc nhỏ mắt 15 mg/10mL

IDOXURIDIN thuốc nhỏ mắt 0,1%

- Iduviran thuốc nhỏ mắt 0,1%

TRIFLURIDIN thuốc nhỏ mắt 10 mg/mL

- Triherpine thuốc nhỏ mắt 10 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp:** Loét giác mạc, viêm giác mạc hậu herpes và hình đĩa.

Thận trọng: mức độ 2

- **Phụ nữ mang thai:** Vì thận trọng, do không có đủ thông tin.

IDROCILAMID

Thuốc thư giãn cơ, dùng xoa bóp tại chỗ để điều trị co cơ đau

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

IDROCILAMID thuốc mỡ 5%

- Srilane thuốc mỡ 5%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Loét dạ dày, tá tràng; viêm dạ dày**: Do các tác dụng không mong muốn của thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Cafein

- *Phân tích*: Idrocilamid ức chế chuyển hoá của cafein. Trường hợp điều trị trong nhiều ngày, nên giảm thậm chí ngừng đồ uống hoặc thuốc có cafein.
- *Xử lý:* Chỉ bán idrocilamid ngoài thị trường dưới dạng thuốc mỡ. Cần phải bôi một lượng lớn lên cơ thể mới gây được tác dụng toàn thân.

IMMUNOGLOBULIN KHÁNG TẾ BÀO LYMPHO

Các immunoglobulin nguồn gốc động vật (thỏ, ngựa) có tính kháng tế bào lympho

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LYMPHOGLOBULIN dung dịch tiêm tĩnh mạch 100 mg/5mL

THYMOGLOBULIN dung dịch tiêm tĩnh mạch 25 mg/5 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp:** Quá mẫn với thuốc, nhiễm virus tiến triển hay nhiễm nặng một chủng ký sinh nội tế bào.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Có nguy cơ nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin do hoạt tính ức chế miễn dịch của các immunoglobulin kháng tế bào lympho.
- *Xử lý*: Khoảng cách giữa lần dùng thuốc và tiêm chủng vaccin phải từ ba tháng đến một năm tuỳ theo mức độ giảm miễn dịch.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc giảm miễn dịch có thể kéo theo phát triển các u lympho bào giả. Liều cao có nguy cơ gây độc cho thận.

- *Xử lý*: Phải lưu ý đến nguy cơ, có tính đến tình trạng sinh bệnh lý của người bệnh.

Tacrolimus

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc giảm miễn dịch, có thể kéo theo phát triển các u lympho bào giả. Liều cao có nguy cơ gây độc cho thận.
- *Xử lý:* Phải lưu ý đến nguy cơ, có tính đến tình trạng sinh bệnh lý của người bệnh.

IMMUNOGLOBULIN NGƯỜI

Các immunoglobulin người có tính đặc hiệu khi được điều chế từ máu người cho đã được tăng miễn nhiễm hoặc được tách phân đoạn từ máu người cho chuẩn; có tính đa trị khi được lấy từ các phần phân đoạn của huyết tương hay nhau thai của người cho chuẩn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SANDOGLOBULIN lọ bột đông khô IgG 1g; 3g; 6 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- Đã được miễn nhiễm; không dung nạp máu hoặc các sản phẩm máu khi tiêm tĩnh mạch.

INDINAVIR

Thuốc kháng protease, dùng trong điều trị bệnh AIDS

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

INDINAVIR viên nén 400 mg

- Crixivan viên nén 400 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú/mang thai**: Không có dữ liệu.
- **Quá mẫn với thuốc.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan**: Tránh dùng hoặc giảm liều trong trường hợp suy gan nặng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Indinavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ cytochrom P_{450}, dẫn đến giảm chuyển hoá benzodiazepin là những thuốc được chuyển hoá chủ yếu bởi isoenzym này (đối kháng có cạnh tranh), làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương và tăng độc tính của chúng. Nguy cơ tác dụng an thần kéo dài và ức chế hô hấp nặng (với midazolam, triazolam, alprazolam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này. Tìm cách thay thế thuốc.

Cisaprid; kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Indinavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ cytochrom P_{450}, dẫn đến giảm chuyển hoá của thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần, cisaprid là những thuốc được chuyển hoá chủ yếu bởi isoenzym này (đối kháng có cạnh tranh), nên làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương và làm tăng độc tính của chúng. Tăng độc với tim, thể hiện ở sự kéo dài khoảng QT và có thể xuất hiện xoắn đỉnh. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Không kê đơn phối hợp thuốc này. Tìm cách thay thế thuốc.

Sildenafil

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết tương của sildenafil có thể tăng, làm giảm huyết áp nặng có thể gây tử vong. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế ức chế chuyển hoá sildenafil ($CYP3A_4$).
- *Xử lý:* Dùng sildenafil rất thận trọng và với liều thấp cho người đang dùng các thuốc ức chế protease. Đối với người đang dùng ritonavir hoặc amprenavir, thì sildenafil không được vượt quá liều tối đa 25mg trong thời gian 48 giờ. Đối với người đang dùng saquinavir, liều khởi đầu sildenafil được khuyến cáo là 25mg.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Alcaloid nấm cựa gà (dihydroergotamin, ergotamin)

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cựa gà (co mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ đầu các chi). Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế do các thuốc ức chế

protease (indinavir) có thể gây cản trở chuyển hoá ($CYP3A_4$) của alcaloid nấm cựa gà.

- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp indinavir với alcaloid nấm cựa gà.

Amiodaron

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của amiodaron có thể tăng, làm tăng nguy cơ nhiễm độc amiodaron. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế do indinavir có thể ức chế chuyển hoá ($CYP3A_4$) của amiodaron.
- *Xử lý*: Indinavir chống chỉ định dùng cho người đang dùng amiodaron vì các thuốc ức chế protease khác có thể có tương tác tương tự, cần phải giám sát cẩn thận nồng độ trong huyết tương của amiodaron và các dấu hiệu nhiễm độc amiodaron. Điều chỉnh liều amiodaron nếu cần.

Rifampicin

- *Phân tích*: Gây cảm ứng quan trọng các cytochrom P_{450}, làm tăng chuyển hoá indinavir, dẫn đến giảm nồng độ dạng có hoạt tính của indinavir và do đó làm giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ indinavir trong huyết tương, có thể phải tăng liều indinavir. Đảm bảo theo dõi nồng độ indinavir trong huyết tương và có thể phải điều chỉnh liều.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir, do cạnh tranh ở khâu cytochrom P_{450} nên làm giảm chuyển hoá indinavir là những thuốc bị isoenzym của cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh, nên làm tăng nồng độ các thuốc đó trong huyết tương, và như vậy làm tăng độc tính của chúng. Nguy cơ sỏi tiết niệu và tăng bilirubin máu không triệu chứng. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi chức năng thận (định lượng đều đặn nồng độ creatinin trong máu), có thể phải giảm liều indinavir.

Saquinavir

- *Phân tích*: Indinavir, do cạnh tranh ở cytochrom P_{450}, làm giảm chuyển hoá saquinavir là những thuốc bị isoenzym của cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh. Điều này dẫn đến tăng nồng độ saquinavir trong huyết tương và như vậy, làm tăng độc tính của chúng. Nguy cơ độc với gan và máu (thiếu máu tan huyết, bệnh bạch cầu tuỷ bào cấp). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết học đều đặn (làm huyết đồ); theo dõi chức năng gan (định lượng đều đặn các enzym gan); có thể phải giảm liều saquinavir.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Delavirdin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết tương của indinavir có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng phụ. Cơ chế do có thể chuyển hoá và độ thanh lọc sau hấp thu của indinavir bị giảm.
- *Xử lý*: Giám sát chặt người bệnh và điều chỉnh liều nếu cần.

Didanosin

- *Phân tích*: Làm giảm sinh khả dụng và hiệu lực của indinavir. Indinavir được hấp thu tốt hơn ở môi trường acid.
- *Xử lý*: Kê đơn hai thứ thuốc, dùng cách nhau 1 giờ, vào lúc đói.

Neviparin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết tương của indinavir có thể bị giảm, làm giảm tác dụng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế do nghi có tăng chuyển hoá ở gan ($CYP3A_4$) của indinavir.
- *Xử lý*: Giám sát nồng độ trong huyết tương của indinavir và đáp ứng lâm sàng của người bệnh khi bắt đầu cho hay ngừng neviparin. Điều chỉnh liều indinavir nếu cần.

Rifabutin

- *Phân tích:* Rifabutin là chất cảm ứng enzym, làm tăng chuyển hóa indinavir bởi isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450} nên làm giảm nồng độ dạng hoạt tính của indinavir trong huyết tương. Đồng thời cũng thấy diện tích dưới đường cong (AUC) của rifabutin tăng lên, cả nồng độ đỉnh cũng tăng. Kết quả là giảm hiệu lực điều trị của indinavir và tăng tác dụng độc của rifabutin (đau cơ, đau khớp, giảm bạch cầu trung tính).
- *Xử lý:* Giảm nửa liều rifabutin.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Ketoconazol ức chế chuyển hóa indinavir ở gan, kết quả là làm tăng nồng độ indinavir trong huyết tương, do đó cũng làm tăng độc tính của nó (sỏi tiết niệu , tăng bilirubin máu).
- *Xử lý*: Nên giảm liều indinavir (khuyên dùng 1,8g/ngày).

INDOMETACIN HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc chống viêm không steroid

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

INDOMETHACIN nang 25 mg; bột đông khô pha dung dịch nhỏ mắt 0,1%; dung dịch nhỏ mắt 1%; hỗn dịch nhỏ mắt 0,5g/100 mL

- Apo- methacin nang 25 mg
- Indocid nang 25 mg
- Indocollyre bột đông khô pha dung dịch nhỏ mắt 0,1%; dung dịch nhỏ mắt 1%
- Indom Collyrium hỗn dịch nhỏ mắt 0,5g/100 mL
- Novo- methacin nang 25 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan**: Phải tránh dùng thuốc này trong trường hợp suy gan nặng.
- **Suy thận**: Tránh dùng thuốc này trong trường hợp suy thận nặng.
- **Loét dạ dày tá-tràng; viêm dạ dày**: Các thuốc này kích ứng đường tiêu hoá, nên không được kê dùng khi bị loét hoặc có tiền sử loét. Indometacin làm giảm và thay đổi tiết chất nhầy bảo vệ.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Chưa xác định được tính vô hại khi dùng các hợp chất indol.
- **Trẻ em; trẻ còn bú:** Indometacin không nên dùng trong nhi khoa. Các tác dụng không mong muốn thường gặp là những rối loạn của hệ thần kinh trung ương (đau đầu, chóng mặt, trạng thái lú lẫn), và của các giác quan (rối loạn thị giác). Do đó hạn chế việc kê đơn thuốc này cho trẻ em.
- **Thời kỳ mang thai:** Indometacin có thể kéo dài thời kỳ mang thai và dẫn đến những bất thường trong chuyển dạ; phải tránh dùng thuốc này kể từ tháng thứ sáu.
- **Trường hợp khác:** Với bệnh nhiễm khuẩn, indometacin có thể che lấp các triệu chứng và làm chẩn đoán chậm; trong trường hợp hội chứng nhiễm khuẩn kể cả khi đã được kiểm soát tốt, sử dụng indometacin cũng vẫn phải thận trọng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trầm cảm; động kinh; Parkinson**: Các thuốc nhóm indol thường dẫn đến những rối loạn thần kinh cảm giác, làm nặng thêm các bệnh trên.
- **Người cao tuổi**: Tuổi tác có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn của indometacin và các dẫn chất, vì vậy phải thận trọng khi dùng cho người cao tuổi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methotrexat

- *Phân tích*: Tăng tác dụng độc với máu của methotrexat do methotrexat bị đẩy ra khỏi liên kết protein huyết tương và/hoặc bị giảm đào thải qua thận. Tác dụng này phụ thuộc liều dùng (tác dụng với ketoprofen quan trọng hơn).
- *Xử lý*: Có thể gặp tương tác này tại bệnh viện. Nếu phải kê đơn methotrexat liều cao, thì trước đó 12 đến 24 giờ phải ngừng dùng thuốc chống viêm không steroid cho đến khi nồng độ methotrexat trở về mức không độc. Mặc dầu tương tác này chưa được mô tả cho tất cả các thuốc chống viêm không steroid, nhưng vẫn nên áp dụng cách xử lý nguyên tắc này và nên tránh kê đơn dùng đồng thời.

Probenecid

- *Phân tích*: Probenecid ức chế bài tiết indometacin qua thận.
- *Xử lý*: Vì probenecid làm chậm sự đào thải nhiều thuốc, nên có thể và đã được dùng để giảm liều một số thuốc. Nên rất cảnh giác với các nguy cơ tiềm tàng và với sự tăng độc tính của thuốc phối hợp. Nghiên cứu bối cảnh sinh bệnh lý.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol

- *Phân tích:* Nguy cơ chảy máu tăng, chủ yếu đối với các cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol (latamoxef, cefoperazon, cefamandol, cefmenoxim, cefotetan). Nhân này, như một dẫn chất coumarin, có tác dụng chống đông (kháng vitamin K), do đó thêm tính chất chống đông của nó vào tính chất hoặc kháng vitamin K, hoặc chống kết tập tiểu cầu của indometacin.
- *Xử lý:* Phối hợp này không được khuyến cáo, chủ yếu đối với latamoxef, vì tăng nguy cơ chảy máu. Phải dè chừng đặc biệt với liều cao các kháng sinh này.

Dẫn chất pyrazol

- *Phân tích*: Phối hợp này không hợp lý: thêm tác nhân gây loét và tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa. Nên thay đổi chiến lược điều trị vì phối hợp này cần tránh.

Dẫn chất salicylat

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc không hợp lý: hiệp đồng các tác dụng gây loét và gia tăng nguy cơ xuất huyết đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa. Nên thay chiến lược điều trị, vì không khuyến cáo phối hợp thuốc này.

Dụng cụ đặt tử cung

- *Phân tích*: Thuốc chống viêm không steroid (nhất là aspirin) làm tăng nguy cơ mất hiệu quả của dụng cụ đặt tử cung (do tác dụng giảm viêm).
- *Xử lý:* Mặc dầu nguy cơ thụ thai còn đang được tranh cãi trong y văn, nhưng cũng nên tránh kê đơn các thuốc chống viêm không steroid cho phụ nữ đang dùng phương tiện ngừa thai này. Nếu dùng các thuốc chống viêm không steroid không làm giảm hiệu quả của dụng cụ đặt tử cung thì nên báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc. Tương tác này vẫn cần được bổ sung tư liệu

Heparin; ticlopidin

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu hay chống đông như heparin, ticlopidin đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Nguy cơ này tăng do tác dụng xâm hại niêm mạc dạ dày của các thuốc chống viêm không steroid (chảy máu đường tiêu hoá).
- *Xử lý*: Việc phối hợp thuốc này đòi hỏi phải theo dõi bằng các xét nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin) trong và sau thời gian điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid. Nếu có thể, nên tìm một giải pháp điều trị khác đối với các người bệnh có tiền sử loét.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Phối hợp này không hợp lý, thêm tác dụng gây loét và tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa; nên thay đổi chiến lược điều trị, vì phối hợp này không được khuyến cáo.

Thuốc tan huyết khối

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông đều làm tăng nguy cơ chảy máu.

- *Xử lý:* Nhìn chung, kê đơn và dùng các thuốc tan huyết khối là thẩm quyền của các thầy thuốc được đào tạo chuyên khoa (các thầy thuốc chuyên khoa tim và các thầy thuốc của đội cấp cứu) vì phạm vi điều trị của các thuốc này hẹp và cách dùng cũng tinh tế. Nếu cần phối hợp này, phải theo dõi các xét nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin - kaolin) trong và sau thời gian điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid. Nếu có thể, nên tìm một giải pháp điều trị khác.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống đông do đẩy các thuốc chống đông ra khỏi liên kết với protein huyết tương và thêm tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Vì các thuốc chống viêm không steroid có tính xâm hại niêm mạc dạ dày, nên làm tăng nguy cơ loét chảy máu dạ dày ở người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý:* Cần tránh kê đơn đồng thời các thuốc này do nguy cơ gây chảy máu. Với aspirin, mặc dầu có phối hợp này, nhưng chỉ có thể cho liều thấp (cỡ 200mg). Với liều cao, cần tránh phối hợp này và vẫn là chống chỉ định chính thức.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminoglycosid

- *Phân tích:* Nồng độ huyết tương của aminoglycosid có thể tăng ở trẻ đẻ non. Cơ chế thuốc chống viêm không steroid có thể gây tích luỹ aminoglycosid bằng cách làm giảm tốc độ lọc cầu thận.
- *Xử lý:* Giảm liều aminoglycosid trước khi bắt đầu cho thuốc chống viêm không steroid. Điều chỉnh liều aminoglycosid dựa theo nồng độ huyết thanh aminoglycosid và giám sát chức năng thận.

Biphosphonat

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ loét dạ dày. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: do tác dụng hiệp đồng của hai thuốc gây loét dạ dày.
- *Xử lý*: Phối hợp phải thận trọng. Giám sát chặt chẽ để phát hiện các phản ứng có hại ở đường tiêu hoá, đặc biệt loét dạ dày.

Digoxin

- *Phân tích*: Indometacin có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của digoxin ở trẻ đẻ non, có thể làm tăng tác dụng dược lý hoặc độc tính. Điều nay không xảy ra ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Cơ chế vì chức năng thận bị giảm, indometacin có thể làm giảm đào thải digoxin qua thận.
- *Xử lý*: Thận trọng khi dùng cho trẻ đẻ non có chức năng thận giảm. Khi nào đã đánh giá được lượng nước tiểu thải ra và nồng độ huyết thanh digoxin,

lúc đó có thể cân nhắc giảm 50% liều digoxin khi thêm indometacin cho trẻ đẻ thiếu tháng đang dùng digoxin.

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng không mong muốn do cộng hợp các tác dụng gây loét niêm mạc dạ dày.
- *Xử lý:* Cân nhắc tương quan lợi ích/ nguy cơ trước khi kê đơn phối hợp này. Sự tăng nguy cơ gây loét đòi hỏi xem xét lại cách điều trị ở người bệnh cao tuổi và người có tiền sử loét. Nếu cần, phối hợp thêm một chất bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Insulin

- *Phân tích*: Vì các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu nên có thể thấy tăng nguy cơ hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Trong quá trình điều trị bằng các thuốc chống viêm, có thể có sự thay đổi nồng độ glucose máu nhất thời. Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi glucose máu.

Interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon đã được mô tả với các dẫn chất salicylat, nhưng vẫn có thể có với các thuốc chống viêm không steroid khác. Cơ chế chưa được biết.
- *Xử lý:* Phải tính đến giảm hoạt tính này trước khi phối hợp hai thuốc. Cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích và hiệu quả/phí tổn.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Interleukin chỉ được dùng tại cơ sở chuyên khoa, do tính chất bệnh lý nghiêm trọng. Từ đó các tương tác phải được cân nhắc, và tất cả các chức năng của cơ thể phải được theo dõi liên tục. Việc theo dõi huyết đồ là bắt buộc.

Lithi

- *Phân tích*: Các thuốc chống viêm có thể làm giảm độ thanh lọc lithi qua thận, gây tăng tái hấp thu lithi qua ống thận có thể dẫn đến quá liều lithi.
- *Xử lý*: Sự phối hợp này đòi hỏi phải điều chỉnh liều lithi khi bắt đầu, khi kết thúc và trong quá trình điều trị bằng các thuốc chống viêm. Nếu cần, phải theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong máu.

Mifepriston

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu quả của các phương pháp điều trị.
- *Xử lý:* Ngừng điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid 24 giờ trước khi dùng mifepriston.

Pentoxyfyllin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp thuốc kéo dài, cần phải theo dõi thời gian chảy máu. Hỏi người bệnh về tiền sử loét dạ dày tá tràng. Cẩn thận khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Reserpin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Giảm hiệu quả chống tăng huyết áp do các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp ở thận các prostaglandin giãn mạch ở thận và/hoặc kéo theo sự giữ natri và nước. Có nguy cơ suy thận cấp ở các người bệnh mất nước.
- *Xử lý*: Bảo đảm chắc chắn người bệnh được bù nước đầy đủ, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin) và độ ổn định của huyết áp, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi thường xuyên huyết áp.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích:* Các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu, nên tăng nguy cơ hạ glucose máu.
- *Xử lý:* Trong quá trình điều trị bằng các thuốc chống viêm, có thể có sự biến động glucose máu nhất thời. Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi.

Tetracosactid

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng gây loét dạ dày-tá tràng chảy máu. Nhưng trong một số dạng viêm khớp, phối hợp này có thể có lợi.
- *Xử lý:* Cân nhắc nguy cơ/lợi ích trước khi kê đơn. Nếu kê đơn phối hợp thuốc này, cần theo dõi lâm sàng. Thông báo nguy cơ cho người bệnh biết.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid và than hoạt làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá, nên làm giảm hiệu quả của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Cần giữ khoảng cách 1 đến 2 giờ giữa lúc dùng thuốc kháng acid và thuốc phối hợp. Các thuốc kháng acid thường được uống 1giờ 30 phút sau bữa ăn vì ăn uống làm tăng tiết dịch vị.

Verapamil

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính của hai thuốc do chuyển dịch khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương. Tương tác dược động học về phân bố thuốc.
- *Xử lý:* Cần theo dõi đáp ứng trên lâm sàng với verapamil và điều chỉnh liều của chất ức chế calci này. Theo dõi các tác dụng không mong muốn của

indometacin có thể xảy ra (đau bụng, tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, nôn, chán ăn...).

Zidovudin

- *Phân tích*: Tăng độc tính của mỗi thuốc do ức chế - cạnh tranh sự liên hợp với acid glucuronic trong các vi tiểu thể gan.
- *Xử lý*: Theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến indometacin và zidovudin: theo dõi huyết học (số lượng và công thức máu) và lâm sàng (suy nhược, buồn nôn, nôn...).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Chất ức chế enzym dạng angiotensin; clonidin hoặc thuốc tương tự; diazoxyd; dihydropyridin; furosemid hoặc thuốc tương tự; methyldopa; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm không steroid có tác dụng ức chế tổng hợp ở thận prostaglandin giãn mạch ở thận và / hoặc kéo theo giữ nước và natri. Có nguy cơ suy thận cấp ở những người bệnh mất nước.
- *Xử lý:* Đảm bảo chắc chắn người bệnh được bù nước đầy đủ,theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin) và độ ổn định của huyết áp, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi thường xuyên huyết áp.

Desmopressin

- *Phân tích*: Tăng cường tác dụng chống lợi tiểu.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều desmopressin theo kết quả xét nghiệm và lâm sàng.

Dipyridamol

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu làm tăng nguy cơ chảy máu. Hiện nay tương tác này còn đang tranh cãi, chưa có nhận xét lâm sàng nào khẳng định nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Nếu vẫn có thể phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ thông qua các xét nghiệm đông máu thích hợp trong và sau quá trình điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm không steroid có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin giãn mạch ở thận và/hoặc kéo theo giữ nước và natri. Có nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.

- *Xử lý:* Bảo đảm chắc chắn người bệnh được bù nước đầy đủ, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin) và độ ổn định của huyết áp, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị Nên cẩn thận đối với người bệnh cao tuổi (suy thận sinh lý). Khuyên người bệnh tự theo dõi thường xuyên huyết áp.

INSULIN

Hormon tuỵ giảm glucose máu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

INSULIN hỗn dịch tiêm 40 IU/mL; 100 IU/mL; dung dịch tiêm 40 IU/mL; 100 IU/mL

- Actrapid HM dung dịch tiêm 40 IU/mL
- Humulin 70/30 dung dịch tiêm 100 IU/mL
- Humulin hỗn dịch tiêm 100 IU/mL
- Humulin L hỗn dịch tiêm 40 IU/mL
- Humulin N hỗn dịch tiêm 40 IU/mL
- Humulin N thuốc tiêm 100 IU/mL
- Humulin N hỗn dịch tiêm 100 IU/mL
- Humulin R hỗn dịch tiêm 40 IU/mL
- Humulin R thuốc tiêm 100 IU/mL
- Humulin R dung dịch tiêm 100 IU/mL
- Mixtard 30 HM hỗn dịch tiêm 40 IU/mL; 100 IU/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Tiểu đường kèm theo tăng thể trọng hoặc béo phì**: Không dùng insulin trừ những trường hợp ngoại lệ. Có biện pháp để phòng cần thiết cho người quá mẫn với thuốc.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu:** Rượu phong bế tân tạo glucose ở gan, làm giảm glucose máu, làm tăng tác dụng của insulin, với nguy cơ hôn mê do hạ glucose máu bao giờ cũng nặng. Người tiểu đường phải biết những dấu hiệu báo trước hạ glucose máu: đói cồn cào, yếu cơ, mỏi mệt, tái nhợt, vã mồ hôi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Danazol

- *Phân tích*: Danazol làm tăng glucose máu và kháng insulin.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp, phải theo dõi chặt glucose máu. Khuyên người bệnh tăng cường tự theo dõi và có thể phải điều chỉnh liều insulin lúc bắt đầu, trong quá trình và khi ngừng điều trị bằng danazol.

Glucococorticoid; tetracosactid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng của insulin do tính chất tăng glucose máu gián tiếp của các corticoid. Giảm dung nạp glucid do corticoid và có nguy cơ xuất hiện tích ceton.
- *Xử lý:* Phải tính đến tác dụng của corticoid trong điều trị bằng các thuốc chống tiểu đường. Cần thiết lập được cân bằng glucose máu khi bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng corticoid. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ biến động glucose máu và lập kế hoạch dùng thuốc.

Rượu

- *Phân tích*: Rượu tạo thuận lợi cho các thuốc chống tiểu đường gây hạ glucose máu theo một cơ chế chưa xác định đầy đủ. Hình như rượu ức chế sự tân tạo glucose ở gan.
- *Xử lý:* Bao giờ cũng khó hạn chế một số người bệnh uống rượu. Tốt hơn, nên làm cho họ coi chừng nguy cơ hạ glucose máu và hạn chế tối đa uống rượu, nhất là uống lúc đói.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Asparaginase

- *Phân tích*: Asparaginase có thể làm rối loạn cân bằng glucose máu do có tính chất làm tăng glucose máu.
- *Xử lý:* Theo dõi glucose máu trong và sau khi điều trị bằng asparaginase, đặc biệt đối với người bệnh tiểu đường.

Diazoxyd

- *Phân tích:* Tương tác dược lực giữa một thuốc hạ glucose máu và một thuốc tăng glucose máu. Đối kháng dược lý.
- *Xử lý*: Trong trường hợp tiểu đường không cân bằng hay cân bằng kém, phối hợp này là một chống chỉ định. Diazoxyd thường chỉ được dùng ở cơ sở chuyên khoa có điều kiện theo dõi liên tục.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogesteron

- *Phân tích*: Có thể có biến động glucose máu không ổn định, do tính chất tăng glucose máu nhẹ của loại thuốc này; có thể thấy insulin giảm tác dụng.
- *Xử lý:* Thông báo cho người bệnh khả năng biến động glucose máu; điều chỉnh liều theo đáp ứng sinh học.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Trong các thuốc lợi tiểu quai, furosemid có tính chất tăng glucose máu nên có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống tiểu đường. Cơ chế chưa được sáng tỏ.
- *Xử lý*: Thuốc lợi tiểu có thể dùng cho người bệnh tiểu đường, nhưng phải chú ý đến những biến động glucose máu và phải điều chỉnh liều theo các kết quả xét nghiệm sinh học.

Glucagon

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Glucagon đồng thời giúp cho cả tân tạo glucose và thuỷ phân glycogen, bằng cách kích thích adenylcyclase để tạo AMP vòng. Kết quả là làm tăng nồng độ glucose trong huyết tương.
- *Xử lý:* Phối hợp glucagon với các thuốc giảm glucose máu là không hợp lý, trừ khi để tìm kiếm một đối kháng dược lý.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Insulin bị đẩy ra khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều insulin trong và sau khi điều trị bằng guanethidin, nếu cần thiết phối hợp thuốc này.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Dùng hormon tuyến giáp có thể làm mất cân bằng trong điều trị chống tiểu đường, do tăng nhu cầu insulin hay thuốc giảm glucose máu.
- *Xử lý:* Phối hợp này đòi hỏi phải điều chỉnh liều. Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi ngay khi thay đổi liều hormon tuyến giáp.

Indometacin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu, nên có thể có nguy cơ hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Trong khi điều trị dùng thuốc chống viêm có thể có thay đổi tạm thời về glucose máu, người kê đơn nên thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi.

Octreotid

- *Phân tích*: Ở người bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin, nhu cầu insulin có thể giảm 30 đến 50%.
- *Xử lý*: Phải tính đến hệ quả của tương tác thuốc để xác định liều. Thông báo cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi và thích ứng với nhu cầu insulin của mình. Với người bệnh không tiểu đường, theo dõi glucose máu.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Các progestogen liều cao có thể gây tiểu đường và có thể đối kháng tác dụng của các thuốc chống tiểu đường.
- *Xử lý:* Thông báo cho người bệnh các nguy cơ biến động glucose máu để họ tăng cường tự theo dõi. Tuỳ theo kết quả, điều chỉnh liều insulin lúc bắt đầu và sau khi điều trị bằng nhóm progestogen. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh đi khám lại, khi có vấn đề.

Salicylat

- *Phân tích:* Liều cao aspirin có thể gây hạ glucose máu và làm tăng tác dụng của insulin.
- *Xử lý:* Nếu phải điều trị dài ngày một số trạng thái viêm bằng dẫn chất salicylat, ở người tiểu đường, cần báo trước cho người bệnh biết để tăng cường tự theo dõi. Điều chỉnh liều insulin nếu cần, khi phải tiếp tục điều trị salicylat.

Sotalol

- *Phân tích*: Thuốc chẹn beta có thể che lấp các triệu chứng của hạ glucose máu và tăng tác dụng của các sulfamid hạ glucose máu và của insulin trong tiểu đường. Điều này có thể dẫn đến hôn mê hạ glucose máu mà không có dấu hiệu báo trước.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải thông báo cho người bệnh có thể bị hạ đường huyết mà không có các dấu hiệu hạ glucose máu (nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi, run rẩy, đánh trống ngực, cảm giác đói, lo âu...) Khi điều trị tăng huyết áp ở người tiểu đường, nên dùng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Các thuốc chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) có thể che lấp các triệu chứng của hạ glucose máu và làm tăng tác dụng insulin trong tiểu đường. Điều này có thể dẫn đến hôn mê hạ glucose máu mà không có dấu hiệu báo trước.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải thông báo cho người bệnh nguy cơ xuất hiện các dấu hiệu hạ glucose máu (nhịp tim nhanh, ra mồ hôi, run rẩy, đánh trống ngực, cảm giác đói, lo âu...). Trong điều trị tăng huyết áp, đối với người bệnh tiểu đường thường ưa dùng các chất ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Giảm tác dụng nói chung của các thuốc chống tiểu đường do tính chất tăng glucose máu của các thuốc giống beta như ritodrin, salbutamol và epiedrin.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt glucose máu và thông báo cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Lưu ý đến các dạng bào chế có thuốc giống beta để đánh giá tầm quan trọng của tác dụng tăng glucose máu.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu nên có thể tăng nguy cơ giảm glucose máu.
- *Xử lý:* Có thể có biến động tạm thời glucose máu trong khi điều trị bằng các thuốc chống viêm. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ này để họ tăng cường tự theo dõi.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tương tác đã được mô tả cho captopril và enalapril. Phối hợp này, trong trường hợp đặc biệt, có thể dẫn đến hạ glucose máu ở người bệnh tiểu đường đang điều trị bằng insulin hay sulfamid hạ glucose máu.
- *Xử lý:* Phối hợp này là kinh điển và việc chọn dùng các thuốc ức chế enzym chuyển cho người bệnh tiểu đường là thường gặp. Hầu như hiếm gặp những bất ổn hạ glucose máu. Thông báo cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi glucose máu, nếu cần.

Thuốc ức chế MAO

- *Phân tích*: Làm tăng tác dụng giảm glucose máu của insulin và làm chậm hồi phục khi bị hạ glucose máu. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: kích thích bài tiết insulin và ức chế tân tạo glucose.
- *Xử lý:* Phải giám sát chặt chẽ glucose máu và điều chỉnh liều insulin nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Diltiazem

- *Phân tích*: Tác dụng làm hạ glucose máu của insulin có thể bị giảm. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: chưa rõ
- *Xử lý*: Không cần thận trọng đặc biệt. Nếu nghi có tương tác, có thể tăng liều insulin. Theo dõi glucose máu.

Thuốc đồng hoá steroid, alkyl hoá ở C17

- *Phân tích*: Thuốc đồng hoá steroid có thể làm hạ glucose máu. Tương tác được xác lập với một số thuốc đồng hoá steroid.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi glucose máu, thông báo cho người bệnh biết nguy cơ (dấu hiệu hạ glucose máu) và điều chỉnh liều. Cần nhớ các dấu hiệu hạ glucose máu: hoặc các dấu hiệu do tiết quá nhiều adrenalin: ra mồ hôi, run rẩy, nhịp tim nhanh, lo âu, đói; hoặc các dấu hiệu do rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương: cảm giác khó ở, đau đầu, rối loạn thị giác, giảm tỉnh tường, lú lẫn, hành vi bất thường, co giật, mất ý thức.

Tetracyclin

- *Phân tích*: Tăng khả năng gây hạ glucose máu của insulin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Tăng đáp ứng ngoài tuỵ đối với insulin.
- *Xử lý*: Cần theo dõi glucose máu chặt. Điều chỉnh liều insulin nếu cần để tránh bị hạ glucose máu.

INTERFERON ALPHA TÁI TỔ HỢP

Protein sản xuất bằng công nghệ di truyền, có tính chống virus, chống tăng sinh và điều hoà miễn dịch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

INTERFERON ALPHA 2B bột pha dung dịch tiêm 5.000.000 IU/lọ; 3.000.000 IU/lọ

- Intron A bột pha dung dịch tiêm 5.000.000 IU/lọ; 3.000.000 IU/lọ

INTERFERON 2A dung dịch tiêm 3 MIU; 4 MIU; 9 MIU; 5 MIU; 18 MIU

- Roferon A dung dịch tiêm 3 MIU; 4 MIU; 9 MIU; 5 MIU; 18 MIU

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Quá mẫn với thuốc hay với một tá dược (albumin).** Các rối loạn tuyến giáp không kiểm soát được. Suy tuỷ nặng.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Hình như interferon không vào sữa: tuy nhiên, do nguy cơ tác dụng phụ, nên không cho con bú trong thời gian điều trị.
- **Động kinh:** Nguy cơ hạ thấp ngưỡng gây động kinh

- **Thời kỳ mang thai**: Ở khỉ, đã thấy tăng sẩy thai mà không có tác dụng gây quái thai. Tuy vậy tính đặc hiệu trên loài không cho phép kết luận trên người.
- **Suy tim:** Nguy cơ độc với tim có thể tăng ở người bệnh có tiền sử bệnh tim.
- **Suy thận**: Trường hợp suy thận nặng

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan:** Trường hợp suy gan nặng
- **Trường hợp khác:** Trường hợp nhiễm virus Herpes và/hoặc suy tuỷ nặng. Tránh kê đơn cho người bệnh quá mẫn với thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Cần chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Với một số thuốc, đã thấy, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên, một số tác dụng tâm thần vận động. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Tốt hơn, không phối hợp hai chất này, hơn nữa, người kê đơn không thể kiểm soát được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ an thần buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người điều khiển máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do tác dụng giảm miễn dịch của interferon.
- *Xử lý*: Cần tôn trọng khoảng cách dùng hai thuốc này từ 3 tháng đến 1 năm, tuỳ theo mức độ giảm miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa nếu đã phụ thuộc thuốc, thì sự phối hợp hai thuốc này có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc, nếu cần phối hợp. Cần lưu ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người điều khiển máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tuỷ khác, đòi hỏi phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và giảm liều, nếu cần.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomicin; doxorubicin hoặc dẫn chất; ganciclovir; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư các loại; trimethoprim; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc với máu do hiệp đồng tác dụng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu được, nên tránh phối hợp này. Nếu cần phối hợp, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Sự phối hợp này thường do các thầy thuốc chuyên khoa và phác đồ điều trị thường được xác lập cẩn thận.

Baclofen; carbamat hoặc thuốc tương tự; dẫn chất phenothiazin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc với máu do hiệp đồng tác dụng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong có thể xảy ra khi chỉ dùng clozapin đơn độc (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý*: Tránh phối hợp này. Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không có dấu hiệu gì cho phép dự đoán mất bạch cầu hạt với clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thường được thực hiện khi sử dụng một thuốc kìm tế bào, vẫn còn giá trị. Người bệnh được thông báo là khi chỉ hơi sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng là phải ngừng điều trị ngay.

Dẫn chất pyrazol; dẫn chất salicylat; indometacin hoặc dẫn chất; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon, đã được mô tả với các dẫn chất salicylat, nhưng cũng có thể có giá trị đối với các thuốc chống viêm không steroid khác. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý*: Phải tính đến sự giảm hoạt tính này trước khi phối hợp hai thuốc. Cân nhắc các tương quan nguy cơ / lợi ích và chi phí / hiệu quả.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Interleukin là thuốc chỉ được sử dụng tại cơ sở chuyên khoa do tình trạng bệnh lý nặng. Do đó tương tác phải được cân nhắc và tất cả các chức năng của cơ thể đều phải theo dõi liên tục. Bắt buộc phải theo dõi huyết đồ.

Pentostatin

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến những rối loạn huyết học nghiêm trọng tuỳ theo thời gian điều trị.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc này, phải theo dõi huyết học.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc với máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc dẫn chất phenicol cũng có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc này, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không thể dự đoán được mất bạch cầu hạt với các phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ thường thực hiện khi sử dụng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Nhưng người bệnh phải được thông báo là khi chỉ sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng là phải ngừng ngay việc điều trị bằng các phenicol.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các thuốc khác độc với tuỷ phải rất cẩn thận. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và giảm liều nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Phải tính đến tương tác dược lực này để xác định mục đích điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu điều trị có vẻ không ổn định.

Barbituric; kháng histamin kháng H_1 an thần; paroxetin; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của 2 thuốc. Cần chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Citalopram

- *Phân tích*: tăng tác dụng an thần buồn ngủ của thuốc ức chế tái thu nhận serotonin.
- *Xử lý*: Coi chừng việc uống rượu đồng thời, nhất là ở người lái xe và người điều khiển máy móc.

Fluoro - 5 - uracil

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc với máu do hiệp đồng tác dụng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Hơn nữa, còn có tăng độc tính của fluorouracil với dạ dày- ruột.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp các chất kìm tế bào phải do các nhà chuyên khoa thực hiện và phác đồ điều trị thường được xác lập cẩn thận.

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon đã được mô tả với prednison nhưng cũng có giá trị cho các corticoid khác. Cơ chế chưa biết rõ.
- *Xử lý*: Sự giảm hoạt tính này phải được tính đến trước khi phối hợp các thuốc. Cân nhắc nguy cơ / lợi ích và chi phí / hiệu quả.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo tác dụng an thần buồn ngủ mạnh, có hại đặc biệt cho người lái xe và người điều khiển máy móc.

- *Xử lý:* Người kê đơn phải tính đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ này để đưa ra những lời khuyên thích hợp. Tránh lái xe hoặc vận hành máy. Thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm.

Theophylin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng dược lý của theophylin. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: Chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu nghi có tương tác, định lượng nồng độ huyết tương theophylin và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa nếu đã phụ thuộc thuốc thì phối hợp hai thuốc này có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc.
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp. Cần chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

INTERLEUKIN 2 TÁI TỔ HỢP

Interleukin 2 tái tổ hợp, còn có tên là aldesleukin, có cấu trúc gần với cấu trúc của interleukin 2 người, có tính chất điều hòa miễn dịch và hiện nay được dùng chủ yếu trong điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến thận di căn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALDESLEUKIN lọ bột đông khô 1mg

- Proleukin lọ bột đông khô 1mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời thời kỳ cho con bú:** Không đủ dữ liệu.
- **Động kinh:** Do nhiều tác dụng không mong muốn, cần theo dõi chặt chẽ tất cả các chức năng.
- **Thời kỳ mang thai:** Thiếu dữ liệu: phụ nữ đang ở độ tuổi sinh đẻ cần được chống thụ thai có hiệu quả.

- **Suy tim:** Vì các tác dụng không mong muốn của thuốc (biến động huyết áp, loạn nhịp tim, đau thắt...), nên chống chỉ định trong các trường hợp suy tim không bù. Còn với những trường hợp khác cần theo dõi chặt.
- **Suy hô hấp; hen**: Vì có những tác dụng không mong muốn của thuốc (khó thở, ho, phù phổi, suy hô hấp cấp...), nên sử dụng thuốc này trong trường hợp suy hô hấp không bù là một chống chỉ định. Trong các trường hợp khác cần theo dõi chặt chẽ.
- **Trường hợp khác**: Nhiễm khuẩn tiến triển, di căn ở não, các bệnh tự miễn.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trầm cảm/ suy gan/ suy thận/ người cao tuổi**: Do có nhiều tác dụng không mong muốn, nên cần theo dõi chặt tất cả các chức năng ở người bệnh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; dantrolen; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; methyldopa; natri valproat hoặc dẫn chất; niridazol; nitroimidazol; noramidopyrin hoặc dẫn chất; paracetamol; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn chất Imidazol

- *Phân tích*: Mục đích chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến thận. Interleukin tỏ ra còn độc với gan. Vậy đây là sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý*: Cách điều trị này chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa. Dùng Interleukin đòi hỏi phải theo dõi liên tục. Trong trường hợp này nên cân nhắc dựa trên toàn trạng của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi sát chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatstase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn lại một trong hai điều trị, nếu có thể được.

Aminosid tiêm hay dùng tại chỗ; amphotericin B; ciclosporin; dẫn chất salicylat; foscarnet; kháng sinh polpeptid; lincosamid; pentamidin; thuốc chống viêm không steroid; vancomycin; vàng

- *Phân tích*: Interleukin chỉ có thể được dùng tại cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ cộng hợp các tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý:* Việc điều trị bằng Interleukin chỉ có thể được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa do tình trạng bệnh lý nặng. Việc cân nhắc các tương tác phải dựa trên toàn trạng của người bệnh. Cần theo rõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin, nếu không thể hoãn lại một trong hai điều trị.

Azathioprin; mercaptopurin

- *Phân tích*: mục đích chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến thận. Interleukin tỏ ra còn độc với gan. Vậy đây là sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và ức chế tuỷ xương.

- *Xử lý*: Cách điều trị này chỉ có thể được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi phải dõi liên tục. Trong trường hợp này nên cân nhắc dựa trên toàn trạng của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan và ức chế tuỷ xương này, hoặc phải theo dõi sát huyết đồ và chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn lại một trong hai điều trị, nếu có thể được.

Carmustin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Mục đích chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến thận. Interleukin tỏ ra còn độc với gan. Vậy đây là phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan, với thận và ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Cách điều trị này chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa. Dùng Interleukin đòi hỏi phải theo dõi liên tục. Trong trường hợp này, nên cân nhắc dựa trên toàn trạng người bệnh. Trong khi phối hợp hai thuốc độc với gan, với thận và ức chế tuỷ xương này, hoặc phải theo rõi sát huyết đồ, chức năng thận và gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn lại một trong hai điều trị, nếu có thể được.

Clozapin; colchicin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomycin; fluoro -5 -uracil; indometacin hoặc dẫn chất; interferon alpha tái tổ hợp; levamizole; melphalan; pentostatin; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư các loại; trimethoprim; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Interleukin là thuốc chỉ được sử dụng tại cơ sở chuyên khoa do tình trạng bệnh lý nặng. Do đó các tương tác phải được cân nhắc vì tất cả các chức năng của cơ thể đều phải theo dõi liên tục. Theo dõi huyết đồ dù sao cũng là bắt buộc.

Cephalosporin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Interleukin có thể sử dụng tại cơ sở chuyên khoa. Khi dùng với cephalotin và cephaloridin, ta có sự phối hợp hai thuốc độc với thận.
- *Xử lý:* Điều trị bằng Interleukin chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa do tính nghiêm trọng của các chỉ định. Việc cân nhắc các tương tác phải dựa trên toàn trạng của người bệnh. Cần theo rõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin, nếu không thể hoãn lại một trong hai điều trị.

Cisplatin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Interleukin chỉ có thể dùng tại cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ cộng thêm tác dụng độc đối với thận và ức chế tuỷ xương của hai thuốc.
- *Xử lý*: Điều trị bằng Interleukin chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa do tính nghiêm trọng của các chỉ định. Việc cân nhắc các tương tác phải dựa

trên toàn trạng của người bệnh. Cần theo rõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin và huyết đồ nếu không thể hoãn lại một trong hai điều trị.

Doxorubicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Mục đích chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến thận. Đây là sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan, với tim và ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Điều trị này chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa. Dùng Interleukin đòi hỏi phải theo dõi liên tục. Trong trường hợp này, nên cân nhắc dựa trên toàn trạng của người bệnh. Trong khi phối hợp hai thuốc độc với gan, với tim và ức chế tuỷ xương này, hoặc phải theo dõi sát huyết đồ và chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn lại một trong hai điều trị, nếu có thể được.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Các glucocorticoid đã được mô tả là có tác dụng giảm hoạt tính chống u của aldesleukin
- *Xử lý:* Mặc dầu có tính chất giảm hoạt tính chống u, dexamethason thường được dùng để làm giảm nhiều tác dụng không mong muốn của interleukin, đặc biệt là sốt, suy thận, tăng bilirubin huyết, khó thở, lú lẫn... Người kê đơn phải luôn luôn cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích.

Methotrexat

- *Phân tích:* Mục đích chủ yếu là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến ở thận. Interleukin cũng độc với thận và gan. Như vậy sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và thận và ức chế tuỷ xương
- *Xử lý:* Liệu pháp này chỉ được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi phải theo dõi liên tục. Như vậy trong trường hợp này phải dựa vào thể trạng của người bệnh để quyết định. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, thận và ức chế tuỷ xương, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và các chức năng gan, thận (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin, creatinin máu), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Interleukin chỉ được dùng tại cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ cộng hợp các tác dụng độc với thận và ức chế tuỷ xương của hai thuốc.
- *Xử lý:* Điều trị interleukin chỉ được thực hiện ở cơ sở chuyên khoa, do tính chất nghiêm trọng chỉ định. Khi đó, các tương tác thuốc sẽ được xem xét theo thể trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn dùng được một trong hai thuốc, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ, độ thanh lọc creatinin và ion đồ.

Thuốc cản quang có iod

- *Phân tích*: Các thuốc cản quang có iod, nếu dùng ngay sau interleukin, làm tái xuất hiện các triệu chứng điển hình do interleukin (mẫn cảm với thuốc, đau khớp, chóng mặt, hạ huyết áp, buồn nôn...).
- *Xử lý:* Có thể các triệu chứng này ít xuất hiện hơn, thậm chí không xuất hiện, nếu đảm bảo một khoảng thời gian 6 tuần lễ giữa lần dùng interleukin và lần dùng thuốc cản quang có iod. Interleukin là một sản phẩm mới, khó sử dụng và chỉ được dùng ở cơ sở chuyên khoa có theo dõi liên tục vì các tác dụng không mong muốn. Cần cân nhắc các tương tác theo mức độ nặng nhẹ của bệnh, và người kê đơn luôn phải tính đến tương quan nguy cơ/lợi ích.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tất cả các thuốc chống tăng huyết áp và nhất là các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của interleukin
- *Xử lý*: Interleukin là một thuốc quan trọng cần có bác sĩ chuyên khoa sử dụng và điều chỉnh. Các tương tác phải được cân nhắc vì các tác dụng không mong muốn và tình trạng bệnh lý nặng. Cần theo rõi liên tục tất cả các chức năng của người bệnh.

Thuốc ức chế protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế protease có thể tăng, làm tăng nguy cơ nhiễm độc. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Interleukin 2 (IL2; aldesleulin) có thể kích thích hình thành interleulin-6, là chất có thể ức chế chuyển hoá (CYP_3A_4) thuốc ức chế protease.
- *Xử lý*: Có thể phải điều chỉnh liều thuốc ức chế protease khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị interleukin.

ISONIAZID HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc chống lao có tác dụng ức chế enzym. Pyrazinamid, mặc dầu có cấu trúc hoá học gần giống isoniazid, nhưng được xếp vào nhóm riêng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ISONIAZID viên nén 150 mg; 50 mg; dung dịch tiêm 500 mg/5mL

- Rimifon viên nén 150 mg; 50 mg
- Rimifon dung dịch tiêm 500 mg/5mL
- Dexambutol INH viên nén

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp:** Trường hợp quá mẫn đã biết với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Không được dùng INH trong ba tháng đầu thai kỳ, trừ bệnh lao tiến triển, vì thuốc này gây các dị tật thần kinh ở loài gậm nhấm, nhưng nguy cơ này hình như không xảy ra với phôi người. Nếu cần kê đơn, phải chú ý đến phối hợp với vitamin B_6.
- **Suy gan:** Nguy cơ viêm gan tiêu tế bào do tạo thành một chất chuyển hoá độc với gan sau khi acetyl hoá, rồi thuỷ phân và oxy hoá. Tuỳ theo người bệnh là người có phản ứng acetyl hoá nhanh hay chậm, mà nửa đời của thuốc thay đổi rất nhiều. Nguy cơ này tăng lên khi dùng kèm rifampicin, một chất cảm ứng enzym.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Động kinh**: INH có thể gây các cơn co giật ở người động kinh. Ngoài ra, khi dùng phối hợp thuốc INH và phenytoin, có nguy cơ ngộ độc phenytoin (INH có thể ức chế quá trình làm bất hoạt phenytoin bằng phản ứng hydroxyl hoá).
- **Suy thận:** Suy thận ít làm tăng độc tính của INH ở người có phản ứng acetyl hoá nhanh. Ngược lại, ở người có phản ứng acetyl hoá chậm, nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng, và do đó xuất hiện những tác dụng độc (viêm gan, viêm đa dây thần kinh), đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều lượng. Pyridoxin làm giảm độc tính thần kinh của thuốc này.
- **Thống phong (gút):** Do ức chế đào thải acid uric.
- **Trạng thái khác:** Bệnh dây thần kinh ngoại biên. Khi cần, dùng thêm pyridoxin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Carbamazepin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng không mong muốn của hai thuốc ở người có phản ứng acetyl hoá chậm. ức chế chuyển hoá carbamazepin do isoniazid có thể dẫn đến các dấu hiệu quá liều.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này do tác dụng không mong muốn có thể xuất hiện.

Disulfiram

- *Phân tích*: Nguy cơ tích luỹ các tác dụng không mong muốn (viêm đa dây thần kinh, viêm dây thần kinh thị giác).
- *Xử lý:* Do tính nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn, chọn một liệu pháp khác.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý*: Khi cần, tăng cường theo dõi chức năng gan. Tránh dùng các phối hợp thuốc gây nguy cơ ở người cao tuổi.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Có thể xuất hiện bệnh dây thần kinh ngoại biên.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng về xuất hiện các dị cảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Rượu

- *Phân tích*: Người nghiện rượu chuyển hoá isoniazid nhanh hơn, nên làm giảm tác dụng của thuốc. Ngoài nguy cơ độc tính với gan, còn có tác dụng antabuse.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình gồm: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa, hạch to thì hướng đến nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Amineptin; carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; fluvoxamin; griseofulvin; macrolid; progabid; rifampicin; natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (có sự cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể, phải hoãn dùng một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát

ban ngoài da, ngứa, hạch to thì hướng về nguồn gốc do thuốc. Cần phân biệt rõ,theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Chlorzoxazon

- *Phân tích*: Trong kết hợp này, isoniazid làm tăng nồng độ chlorzoxazon trong huyết tương, làm tăng tác dụng dược lý và độc tính của nó. Cơ chế có thể là isoniazid ức chế chuyển hoá của chlorzoxazon ở gan thông qua CYP_2E_1.
- *Xử lý*: Nhắc nhở bệnh nhân đang dùng isoniazid là tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của chlorzoxazon có thể tăng. Nếu nghi ngờ có tương tác thuốc, cần phải giảm liều chlorzoxazon.

Cycloserin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng các tác dụng phụ của cycloserin trên hệ thần kinh trung ương khi dùng hai thuốc đồng thời (ngủ gà, khô miệng, chóng mặt).
- *Xử lý*: Chỉ có những hiệu thuốc ở bệnh viện mới cung cấp cycloserin. Tương tác thuốc này làm xuất hiện các tác dụng không mong muốn khó chịu. Phải theo dõi người bệnh trên lâm sàng và khi cần hiệu chỉnh liều isoniazid, thậm chí có thể xem xét lại sự cần thiết phải phối hợp hai thuốc này.

Didanosin

- *Phân tích*: Viên nén didanosin có chứa một chất kháng acid nên có nguy cơ làm giảm hấp thụ isoniazid theo sự tăng của pH dịch vị.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc này cách nhau ít nhất hai giờ.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Đây không nói tới toàn bộ họ thuốc, mà chỉ riêng với prednisolon. Có nguy cơ tăng chuyển hoá isoniazid ở gan, kèm theo giảm tác dụng. Cũng có giảm tác dụng của corticoid.
- *Xử lý:* Có nguy cơ thất bại điều trị với isoniazid, nếu phải sử dụng prednisolon dài ngày. Trong trường hợp này, phải tính tới các hậu quả điều trị do tương tác này gây ra để quyết định có phối hợp thuốc hay không. Với các corticoid khác, vẫn phải cảnh giác.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Mục đích chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến ở thận. Interleukin cũng độc với gan. Đây là phối hợp hai thuốc độc với gan.
- *Xử lý:* Liệu pháp này chỉ được tiến hành ở cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi phải theo dõi liên tục. Trong trường hợp này, phải xét theo tình trạng chung của người bệnh, Khi phối hợp hai thuốc độc với gan,

phải theo dõi kỹ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc, nếu có thể.

Niridazol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc độc với gan. Niridazol cũng còn độc với thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần, và độc tính với gan khi phối hợp thuốc.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn bệnh nhân không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa, hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Paracetamol

- *Phân tích:* Dùng paracetamol dài ngày với liều trên 6 gam/ngày (theo thể trọng) độc với gan (viêm gan tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc độc với gan khác, nguy cơ độc với gan sẽ tăng.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn bệnh nhân không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa, hạch to thì hướng tới nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Phenytoin

- *Phân tích*: Nguy cơ quá liều phenytoin do cạnh tranh ở cùng một con đường chuyển hoá, có thể dẫn đến ức chế chuyển hoá phenytoin. Có nguy cơ nhiễm độc phenytoin.
- *Xử lý:* Căn cứ tình hình lâm sàng cụ thể, cần hiệu chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị bằng isoniazid, đặc biệt với những người có phản ứng acetyl hoá chậm.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Do cảm ứng enzym, hình thành chất chuyển hoá độc với gan.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một

trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn bệnh nhân không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa, hạch to thì hướng tới nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Pyrazinamid

- *Phân tích:* Phối hợp kinh điển, nhưng lại là phối hợp giữa hai thuốc chống lao độc với gan.
- *Xử lý:* Ngoài điều cần thiết phải theo dõi tác dụng của phối hợp thuốc trên vi khuẩn, còn phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc là phải hoãn dùng một trong hai thuốc nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn bệnh nhân không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa, hạch to thì hướng tới nguyên nhân do thuốc.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Chỉ có hai yếu tố phải xét tới khi dùng isoniazid phối hợp với ketoconazol (Nizoral): một mặt là sự phối hợp hai thuốc đều có tiềm năng độc với gan (có thể gây tiêu tế bào), mặt khác thấy giảm đáng kể nồng độ ketoconazol trong huyết thanh.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng tới nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ qua các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị. Tuỳ theo mục đích của liệu pháp, chọn một thuốc chống nấm khác, nếu có thể.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Các thuốc kháng acid uống gây giảm hấp thu ở đường tiêu hoá, nên làm giảm tác dụng của thuốc dùng phối hợp với chúng.
- *Xử lý*: Phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn chính là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc gây mê halogen bay hơi

- *Phân tích*: Có thể tăng tạo thành các hợp chất fluor vô cơ độc với thận, nhất là khi dùng isoniazid cùng với enfluran.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải phẫu thuật thông báo cho bác sĩ gây mê tất cả các thuốc đang dùng.

KALI (MUỐI)

Dùng dưới dạng muối, đó là một chất điện giải thường dùng trong điều trị hạ kali máu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

KALI CLORID dung dịch tiêm 14,9%; viên nén bao 600 mg; dung dịch thẩm tích máu 10% Aguettant

- Potassium chloride dung dịch tiêm 14,9%
- Kaleorid viên nén bao 600 mg
- Potassium chloride dung dịch thẩm tích máu 10% Aguettant
- Ringer lactate (kali clorid 0,04 g)

KALI IODID viên nén bao 100 mg; 200 mg

- Jolid viên nén bao 100 mg; 200 mg kali iodid

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Tăng kali máu.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Tiểu đường**: Do nguy cơ tăng kali máu trong bệnh tiểu đường.
- **Suy thận:** Suy thận kèm theo giữ kali và tăng kali máu. Đưa kali từ ngoài vào cơ thể làm tăng giữ kali, kéo theo các rối loạn cơ tim (nhịp tim nhanh, loạn nhịp, thậm chí trụy mạch và ngừng tim) và rối loạn thần kinh-cơ ngoại vi nặng, thậm chí tử vong nếu kali máu vượt quá 6,5 - 7mmol/lít.
- **Suy tuyến thượng thận.**

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Hội chứng Addison; loạn trương lực cơ bẩm sinh.**

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích*: Phối hợp muối kali với một thuốc lợi tiểu giữ kali có nguy cơ dẫn đến tăng kali máu.
- *Xử lý*: Tránh cùng kê đơn hai thuốc này, do nguy cơ tăng kali máu và các rối loạn dẫn truyền tim, đặc biệt ở người cao tuổi, người suy thận và người suy tim.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Thêm kali vào một thuốc có thể gây tăng kali máu. Cơ chế giữ kali này là vì giảm aldosteron trong máu do ức chế angiotensin 2.
- *Xử lý:* Tránh cùng kê đơn hai thuốc này vì có nguy cơ tăng kali máu và các rối loạn dẫn truyền tim, đặc biệt là ở người cao tuổi, người suy thận và người suy tim.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Tacrolimus

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng kali máu có thể chết người do cộng hợp tác dụng tăng kali máu của hai thuốc này (nhất là trong trường hợp suy thận; chú ý ở người cao tuổi). Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Nếu không tránh được phối hợp này, phải theo dõi kali máu đều đặn.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Không nên bổ sung kali cho người bệnh dùng digitalis (trừ trường hợp hạ kali máu) do nguy cơ xuất hiện và/ hay làm nặng thêm bloc tim ở những người bệnh có nguy cơ.
- *Xử lý*: Ở những người bệnh có nguy cơ (có mặt blốc tim), nên bố trí phương tiện theo dõi điện tâm đồ và theo dõi rất cẩn thận kali máu. Chú ý không để người bệnh dùng digitalis tự bổ sung muối kali mà không theo dõi kali máu.

KHÁNG SINH POLYPEPTID

Thuốc kháng sinh có chất đầu bảng là colistin. Có rất nhiều biệt dược dùng tại chỗ. Các nguy cơ tương tác xảy ra chủ yếu với các thuốc tiêm

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BACITRACIN

- Izac và Lobacin viên ngậm 100 IU phối hợp với neomycin và amylocain
- Oropivalone viên nén (Bacitracin zinc 200 IU)
- Lysopaine (Bacitracin 200 IU; Lysozym 5 mg; Papain 2mg)

POLYMYXIN

- Atecortin thuốc nhỏ mắt, tai 10.000 IU/1ml
- Maxitrol mỡ tra mắt (bao gồm polymyxin B; neomycin; dexamethason)
- Maxitrol hỗn dịch nhỏ mắt
- Polydexa thuốc nhỏ tai, mũi
- Polygynax viên đặt âm đạo

TYROTHRICIN viên ngậm 1 mg

- Mekotricin viên ngậm 1 mg
- Veybirol-Tyrothricine dung dịch xúc miệng 2 g/100 ml

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Nhược cơ:** Nguy cơ phong bế dẫn truyền thần kinh - cơ, do tác dụng ở trước synap và sau synap (phong bế các thụ thể acetylcholin, và đôi khi gây khử cực, có thể dẫn tới yếu cơ toàn thân và liệt hô hấp).

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy thận:** Tăng độc tính với thận của các kháng sinh này, với nguy cơ viêm thận ống - kẽ, xuất hiện âm ỉ, thường trước đó có rối loạn thần kinh (dị cảm ở đầu chi, suy nhược cơ).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Aminosid tiêm hay dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với tai và thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Có hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, phối hợp này có thể có ích trong một số trường hợp.
- *Xử lý*: Phối hợp này thường gặp ở bệnh viện. Mặc dầu cách dùng aminosid liều duy nhất hàng ngày hạn chế độc tính với tai và thận, nhưng khi cần phối hợp thuốc, vẫn nên hiệu chỉnh liều dùng theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Đặc biệt phải cẩn thận khi dùng cho người bệnh cao tuổi.

Cephalosporin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc độc với thận khi dùng cefalotin và cefaloridin.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi cẩn thận chức năng thận, đặc biệt với người suy thận và người bệnh cao tuổi. Hiệu chỉnh liều lượng theo độ thanh lọc creatinin.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Foscarnet

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc có tiềm năng độc với thận, vì vậy tăng nguy cơ suy thận.
- *Xử lý*: Đây là hai thuốc được dùng và theo dõi trong bệnh viện. Phải theo dõi chặt chẽ ion đồ và độ thanh lọc creatinin và từ đó điều chỉnh liều lượng cho thích hợp.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ được dùng tại cơ sở chuyên khoa. Có nguy cơ hiệp đồng tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý*: Chỉ điều trị bằng interleukin tại cơ sở chuyên khoa, do tính chất nghiêm trọng của chỉ định. Khi đó các tương tác phải được cân nhắc đánh giá theo thể trạng chung của người bệnh. Nếu không ngừng dùng được một trong hai thuốc, phải theo dõi chặt chẽ ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ phong bế thần kinh - cơ, có thể gây yếu cơ, suy hô hấp, thậm chí liệt, đặc biệt khi dùng enfluran và isofluran.

- *Xử lý*: Bác sĩ gây mê phải tránh nguy cơ này và phải chuẩn bị thuốc kháng cholinesterase và muối calci tiêm để giải toả phong bế thần kinh - cơ. Nguy cơ sẽ giảm thiểu khi có hô hấp hỗ trợ. Phải chú ý khi người bệnh tỉnh lại

Thuốc loại curar

- *Phân tích*: Có thể tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ. Kháng sinh polypeptid tác động hiệp đồng với các thuốc giãn cơ không khử cực để phong bế thần kinh - cơ trước và sau sináp. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý*: Trong gây mê, tương tác này được trung hoà nhờ thở máy. Tuy nhiên, phải theo dõi kỹ tại phòng hậu phẫu, tuỳ theo đã dùng một thuốc hay phối hợp cả hai thuốc.

LAMIVUDIN

Chất tương tự nucleosid kháng virus dùng để điều trị bệnh AIDS

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LAMIVUDIN viên nén 150 mg; dung dịch uống 10 mg/mL

- Epivir viên nén 150 mg
- Epivir dung dịch uống 10 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC:

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp**: Quá mẫn với thuốc

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho bú/ thời kỳ mang thai**: Do thiếu thông tin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Trimethoprim

- *Phân tích:* Trimethoprim có cùng kiểu đào thải qua thận như lamivudin (đào thải tích cực qua ống thận) kéo theo giảm 40% độ thanh lọc lamivudin ở thận.
- *Xử lý:* Phối hợp này không đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều lượng lamivudin nếu chức năng thận bình thường. Khi suy thận, phải hiệu chỉnh liều lượng lamivudin theo độ thanh lọc creatinin.

LANSOPRAZOL

Thuốc ức chế đặc hiệu bơm proton chống loét dạ dày tá tràng có tính chất cảm ứng enzym cytochrom P_{450}

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LANSOPRAZOL

- Amarin nang 30 mg
- Interlansil nang 30mg
- Lan-30 nang 30 mg
- Lanprasol nang 30mg
- Lansec nang 30 mg
- Lansotop nang 30mg
- Lansotrent nang 30mg
- Lanzap nang 30mg
- Lanprazol nang 30mg
- Lasoprol nang 30 mg
- Medamarin nang 30mg
- Opelansol nang 30mg
- Prevacid nang 30 mg
- Pylokit gồm có nang 30 mg + viên nén 250mg clarithromycin + viên nén 500mg tinidazol
- Salprol nang 30mg
- Tatazol nang 30mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho bú**: Vì thiếu những nghiên cứu về thuốc qua sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng, khi chưa có thông tin.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em:** Hiệu quả và tính dung nạp của thuốc còn chưa được nghiên cứu.
- **Suy gan:** Theo những dữ liệu dược động học, cần theo dõi chức năng gan trong liệu pháp dài ngày.
- **Suy thận**: Cần thận trọng với những trường hợp suy thận nặng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Pentagastrin

- *Phân tích:* Các chất ức chế bơm proton có thể đối kháng với tác dụng dược lý của pentagastrin.
- *Xử lý*: Phải chờ đủ 96 giờ kể từ lúc uống pentagastin đến khi dùng các chất ức chế bơm proton.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Cần thận trọng với thuốc bị chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm hoạt tính của thuốc đó do cảm ứng enzym, dẫn tới thất bại trong điều trị.
- *Xử lý:* Lansoprazol là thuốc tương đối mới, và những nhận xét lâm sàng hãy còn thiếu. Ở đây tương tác có thể xảy ra, và việc thông báo những nhận xét lâm sàng đến các Trung tâm cảnh giác thuốc cần được khuyến khích. Xem xét nguy cơ trong bối cảnh điều trị cụ thể, thông báo cho người bệnh, hiệu chỉnh liều lượng theo kết quả thử sinh học khi bắt đầu và khi ngừng lansoprazol để tránh thất bại trong điều trị.

Ketoconazol

- *Phân tích:* Tác dụng của ketoconazol có thể bị giảm khi kết hợp với lansoprazol. Có thể sinh khả dụng của ketoconazol bị giảm đi do viên thuốc này khó tan hơn khi pH của dạ dày tăng lên do uống thuốc ức chế bơm proton.
- *Xử lý:* Nếu cần dùng kết hợp thuốc này, thì khi uống ketoconazol, dùng kèm thêm nước uống có tính chua.

Phenytoin

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Cần thận trọng với thuốc bị chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm hoạt tính của thuốc đó do cảm ứng enzym, dẫn tới thất bại trong điều trị.
- *Xử lý:* Lansoprazol là một thuốc tương đối mới, và những nhận xét lâm sàng hãy còn thiếu. Ở đây tương tác có thể xảy ra, và việc thông báo những nhận xét lâm sàng đến các Trung tâm cảnh giác thuốc cần được khuyến khích. Xem xét nguy cơ trong bối cảnh điều trị cụ thể, thông báo cho người bệnh, hiệu chỉnh liều lượng theo kết quả định lượng phenytoin trong máu lúc bắt đầu và khi ngừng lansoprazol. Cần theo dõi lâm sàng. Khuyên người bệnh đến khám lại khi điều trị thất bại.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Cần thận trọng với thuốc bị chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm hoạt tính của thuốc đó do cảm ứng enzym, dẫn tới thất bại trong điều trị.
- *Xử lý:* Lansoprazol là thuốc tương đối mới và những nhận xét lâm sàng hãy còn thiếu. Ở đây các tương tác có thể xảy ra, và việc thông báo những nhận xét lâm sàng đến các Trung tâm cảnh giác thuốc cần được khuyến khích. Hiệu chỉnh liều lượng theo nồng độ theophylin trong máu khi bắt đầu và khi ngừng lansoprazol. Đánh giá nguy cơ theo hoàn cảnh điều trị cụ thể và thông báo cho người bệnh. Khuyên người bệnh đến khám lại khi điều trị thất bại.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt đều làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá, do đó gây giảm hiệu quả của thuốc dùng phối hợp.
- *Xử lý*: Cần một khoảng cách từ 1 đến 2 giờ giữa lần uống thuốc kháng acid hoặc than hoạt với lần uống lansoprazol. Các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn một giờ rưỡi, và ăn là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Cần thận trọng với thuốc bị chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm hoạt tính của các thuốc đó do cảm ứng enzym, dẫn tới thất bại trong điều trị.
- *Xử lý:* Lansoprazol là một sản phẩm tương đối mới, và những nhận xét lâm sàng hãy còn thiếu. Ở đây, các tương tác có thể xảy ra và việc thông báo những nhận xét lâm sàng đến các Trung tâm cảnh giác thuốc cần được khuyến khích. Xem xét nguy cơ trong bối cảnh điều trị cụ thể, thông báo cho người bệnh, hiệu chỉnh liều lượng theo kết quả thử sinh học khi bắt đầu và khi ngừng lansoprazol. Khuyên người bệnh đến khám lại, nếu thấy thay đổi tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR), thời gian prothrombin (TP).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Cần thận trọng với thuốc bị chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm hoạt tính của thuốc đó do cảm ứng enzym, dẫn tới thất bại trong điều trị.
- *Xử lý*: Lansoprazol là sản phẩm tương đối mới và những nhận xét lâm sàng hãy còn thiếu. Ở đây tương tác có thể xảy ra, và việc thông báo những nhận xét lâm sàng đến các trung tâm cảnh giác thuốc cần được khuyến khích. Xem xét nguy cơ trong bối cảnh người phụ nữ dùng thuốc ngừa thai estroprogestogen liều thấp cảm thấy thất bại. Vì thận trọng, nên thay chất ức chế bơm proton hay chất chống loét.

LEVODOPA

Thuốc chống Parkinson, là tiền chất sinh học của dopamin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LEVODOPA nang 250 mg phối hợp với benserazid 50 mg; viên nén 250 mg phối hợp với carbidopa

- Modopar 250, nang 250 mg phối hợp với benserazid 50 mg
- Sinemet CR viên nén 250 mg phối hợp với carbidopa

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Levodopa qua được sữa mẹ, nên không được dùng cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.
- **Trầm cảm:** Levodopa gây rối loạn tâm thần (cơn lú lẫn, hoang tưởng kèm theo ảo giác) nhất là khi có tiền sử bệnh tâm thần. Các hội chứng trầm cảm, thường đi kèm với bệnh Parkinson, sẽ nặng thêm khi dùng levodopa, làm người bệnh thêm lo âu.
- **Thời kỳ mang thai**: Tốt nhất, không kê đơn levodopa trong những tháng đầu thai kỳ (đã thấy dị tật xương và nội tạng ở súc vật).
- **Các trường hợp khác:** Levodopa có thể làm u hắc tố ác tính phát triển, cho nên không được dùng trong trường hợp này. Quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy tim:** Levodopa có thể gây cơn nhịp nhanh kịch phát, và nhất là hạ huyết áp thế đứng có hại cho những bệnh tim mạch không bù. Dùng phối hợp với một chất ức chế dopa - decarboxylase ngoại biên cho phép mở rộng chỉ định đối với suy tim vừa phải.
- **Suy động mạch vành:** Loạn nhịp thất đã được mô tả ở những người bệnh có rối loạn dẫn truyền cơ tim hay ở những người trước đây có đau thắt ngực. Chống chỉ định dùng thuốc này trong giai đoạn cấp tính tai biến động mạch vành.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tăng nhãn áp:** Levodopa bị khử carboxyl thành dopamin, một amin cường giao cảm có thể gây giãn đồng tử và làm nặng thêm bệnh tăng nhãn áp góc đóng.
- **Người cao tuổi:** Do tính nhạy cảm đặc biệt ở người cao tuổi với một số tác dụng không mong muốn của thuốc.

- **Loét dạ dày - tá tràng/viêm dạ dày**: Nguy cơ biến chứng loét dạ dày tá tràng do levodopa, các rối loạn tiêu hoá (buồn nôn, nôn, chán ăn) khi levodopa không được dùng phối hợp với một chất ức chế dopa decarboxylase.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid; butyrophenon; thuốc an thần kinh khác

- *Phân tích*: Phối hợp levodopa với một số thuốc đối kháng dopamin có thể dẫn đến tác dụng đối kháng.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp thuốc, trừ khi cần đối kháng dược lý , và điều này chỉ được thực hiện ở một cơ sở chuyên khoa.

Các thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Các thuốc ức chế MAO ngăn chặn giáng hoá adrenalin. Levodopa là tiền chất của dopamin. Adrenalin và dopamin là hai amin tăng huyết áp. Phối hợp thuốc ức chế MAO với levodopa có thể gây tăng huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Không phối hợp hai thuốc này. Dùng hai thuốc cách nhau 15 ngày để tránh tai biến.

Các phenothiazin

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Phối hợp levodopa với các thuốc an thần kinh loại phenothiazin là loại có tác dụng đối kháng dopamin có thể làm giảm tác dụng chủ vận dopamin của levodopa.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp, trừ khi cần đối kháng dược lý, và điều này chỉ được thực hiện ở một cơ sở chuyên khoa.

Procarbazin

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Procarbazin có những tính chất thuốc ức chế MAO không bằng các thuốc ức chế MAO, nhưng vẫn được ghi nhận. Thuốc ức chế MAO ngăn chặn giáng hoá adrenalin. Levodopa là tiền chất của dopamin. Adrenalin và dopamin là hai amin gây tăng huyết áp. Phối hợp procarbazin với levodopa có thể gây tăng huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Không phối hợp hai thuốc này. Dùng hai thuốc cách nhau 15 ngày để tránh các tai biến.

Pyridoxin

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của levodopa, có thể do tăng chuyển hoá (kích thích dopa-decarboxylase ngoại biên).

- *Xử lý:* Nếu không có chất ức chế dopa-decarboxylase (chất này tạo điều kện cho một lượng levodopa lớn hơn chuyển vào não), chống chỉ định phối lợp thuốc. Phần lớn các thuốc levodopa có mặt trên thị trường đều được phối lợp với các chất ức chế dopa-decarboxylase (benzerazid hay carbidopa) iên không chống chỉ định.

Reserpin

- *Phân tích*: Reserpin làm giảm dopamin, và gây tác dụng giống Parkinson có thể có tác dụng đối kháng levodopa.
- *Xử lý:* Thay đổi cách điều trị, trước nguy cơ của phối hợp thuốc này.

Vitamin nhóm B hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của levodopa do tăng chuyển hoá (kích thích dopa-decarboxylase ngoại biên).
- *Xử lý:* Tránh phối hợp các thuốc này.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Methyldopa

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Có thể gây rối loạn tác dụng chống Parkinson của levodopa. Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương kèm nguy cơ loạn tâm thần.
- *Xử lý*: Nên chọn một chiến lược điều trị khác.

Papaverin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Papaverin có thể phong bế các thụ thể dopamin, như vậy ức chế tác dụng chống Parkinson của levodopa, tiền chất của dopamin.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc nên tránh, chọn một liệu pháp khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc có thể dùng trong điều trị bệnh Parkinson, nhưng lại nên tránh ở người bệnh tâm thần hoặc có tiền sử bệnh tâm thần.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này đối với người bệnh có tiền sử bệnh tâm thần. Do đó, cần hỏi người bệnh và những người có liên quan về vấn đề này.

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ loạn nhịp tim có thể tăng lên.
- *Xử lý:* Giảm liều lượng amphetamin.

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Tác dụng điều trị của levodopa có thể bị giảm, thậm chí mất đi ở một số người bệnh dùng benzodiazepin như clordiazepoxyd, diazepam và nitrazepam.
- *Xử lý:* Tương tác đã được xác định với các thuốc kể trên, và cần phải theo dõi để có thể kiểm soát được liệu pháp chống Parkinson. Với các benzodiazepin khác, cần phải cảnh giác và thông báo cho Trung tâm cảnh giác các thất bại trong điều trị khi phối hợp thuốc.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Do kích thích các thụ thể dopamin, các chất này tạm khắc phục sự giảm dopamin, đặc trưng của bệnh Parkinson. Mặt khác, do levodopa là tiền chất sinh lý của dopamin, nên phối hợp thuốc có thể gây tích luỹ dopamin.
- *Xử lý*: Vì có hiệp đồng các tác dụng dược lý, nên cần giảm liều lượng levodopa.

Các chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Phải theo dõi huyết áp khi phối hợp thuốc này. Tuỳ theo các thuốc, hạ huyết áp có thể nặng nhẹ khác nhau. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng một hoặc cả hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh lại liều lượng khi thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị.

Các muối sắt

- *Phân tích*: Kết hợp thuốc làm giảm hiệu quả của levodopa. Lý do là levodopa có thể tạo phức chelat với sắt, làm giảm độ hấp thu của nó, do đó hàm lượng levodopa trong huyết thanh sẽ giảm xuống.
- *Xử lý*: Dùng hai thứ thuốc này càng xa nhau càng tốt. Theo dõi đáp ứng của bệnh nhân trên lâm sàng và khi cần thì tăng liều levodopa.

Các thuốc gây mê khác nhau

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Do tính chuyên khoa hoá rất cao của gây mê, và do các thuốc gây mê chủ yếu chỉ dùng cho khoa phẫu thuật, nên các tác giả đã đưa ra các họ thuốc có thể gây nguy cơ theo loại thuốc gây mê sẽ dùng. Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Clonidin đã được mô tả có thể có tác dụng đối kháng với levodopa.
- *Xử lý*: Cơ chế của tương tác này còn chưa rõ (kích thích các thụ thể alpha ở hệ thần kinh trung ương, hay kích thích các thụ thể dopamin sau sinap thần kinh). Cần phải nhạy cảm với nguy cơ này trong việc quản lý điều trị bệnh Parkinson, và thông báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc các nhận xét cho phép tìm hiểu tốt hơn cơ chế tác dụng.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Dextropropoxyphen làm hạ huyết áp nhẹ. Khi phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ tụt huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Phải theo dõi huyết áp trong khi phối hợp thuốc (trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ theo loại thuốc, hạ huyết áp có thể nặng, nhẹ khác nhau. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng của một hay cả hai thuốc. Lập một kế hoạch uống thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh lại liều lượng khi thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi đối với người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Cần phải hiệu chỉnh liều lượng. Lập một kế hoạch dùng thuốc và yêu cầu người bệnh phải tuân thủ kế hoạch điều trị. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo huyết áp (hay nhờ đo) đều đặn cho đến khi đạt được cân bằng trong điều trị.

Hydantoin

- *Phân tích:* Kết hợp thuốc làm giảm hiệu quả của levodopa. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Sử dụng kết hợp thuốc này một cách thận trọng. Nếu phát hiện thấy tương tác thuốc xảy ra, thay hydantoin bằng một loại thuốc khác.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc này có thể gây nguy cơ loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải giảm liều thuốc cường giao cảm.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Halothan làm cho cơ tim nhạy cảm với các tác dụng cường giao cảm, đặc biệt với catecholamin, điều này có thể kéo theo những nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng.

- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Baclofen

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn, nhất là lú lẫn, ảo giác, kích động.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi lâm sàng, kèm theo hiệu chỉnh liều lượng nhằm làm giảm nguy cơ tác dụng không mong muốn.

Macrolid

- *Phân tích*: Spiramycin có thể ức chế hấp thu carbidopa (thường được phối hợp làm chất ức chế dopa-decarboxylase), gây tăng nồng độ levodopa trong huyết thanh, đồng thời làm lượng thuốc chuyển qua hàng rào máu-não giảm đi, làm giảm hoạt tính của thuốc.
- *Xử lý:* Để tránh thất bại trong điều trị, phải tính đến tương tác này khi xác định chiến lược điều trị. Nếu có thể, chọn một macrolid khác.

Thuốc cường giao cảm alpha-beta

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc này có thể tăng khả năng loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nếu cần, giảm liều thuốc cường giao cảm. Khuyên người bệnh nhanh chóng gặp lại thầy thuốc nếu thấy tim đập bất thường.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hay các thuốc có thể gây hạ huyết áp với các thuốc gây mê barbituric có thể gây tụt huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh phải phẫu thuật, thông báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đang dùng.

LIDOCAIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ib theo Vaughan - Williams có tác dụng ổn định màng (một số có tính chất gây tê)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LIDOCAIN dung dịch phun mù 10%; thuốc mỡ 5%; dung dịch tiêm 2%; gel 2%

- Lidocain dung dịch phun mù 10%

- Xylocain thuốc mỡ 5%; dung dịch tiêm 2%; dung dịch phun mù 10%
- Xylocain Jelly gel 2%

BUPIVACAIN dung dịch tiêm tuỷ sống 0,5%; dung dịch tiêm 0,5%

- Marcain dung dịch tiêm tuỷ sống 0,5%
- Marcain dung dịch tiêm 0,5%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp:** Bloc nhĩ -thất. Cần tránh dùng các chất cùng họ hoá học cho những người quá mẫn với một trong các chất đó. Có tiền sử thần kinh-tâm thần nặng. Quá mẫn với thuốc. Sốc do tim.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy tim**: Nguy cơ gây rối loạn nhịp dẫn truyền và tần số tim.
- **Suy gan**: Do các chất này chuyển hoá ở gan.
- **Suy thận**: Nguy cơ tích luỹ chất này, do đào thải qua nước tiểu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng, vì còn thiếu thông tin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất, nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc vì có tiềm năng gây tử vong và không được kê đơn.

Benzamid

- *Phân tích:* Đây không phải là một tương tác của cả họ thuốc, mà là tương tác được mô tả với sultoprid, thuộc nhóm benzamid. Có nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh (rối loạn nhịp thất) do cộng hợp các tác dụng điện sinh lý.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp, trừ ở đơn vị chăm sóc tăng cường về tim mạch. Nếu không, thay đổi chiến lược điều trị.

Flecainamid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp, một thuộc nhóm Ib theo Vaughan-Williams, một thuộc nhóm Ic (ức chế dẫn truyền trong thất). Phối hợp đòi hỏi phải theo dõi điện tâm đồ đều đặn, vì có nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn về tim.
- *Xử lý:* Phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp là vấn đề của các bác sĩ chuyên khoa, và chỉ được thực hiện với sự theo dõi bằng điện tâm đồ.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Mexiletin

- *Phân tích*: Tương tác dược lực giữa hai thuốc chống loạn nhịp cùng nhóm Ib theo Vaughan-Williams.
- *Xử lý*: Trừ trường hợp người bệnh được điều trị tại một cơ sở chuyên khoa có thể được theo dõi liên tục, nên tránh phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp cùng nhóm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá lidocain ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm tác dụng lidocain.
- *Xử lý:* Chỉ cần quan tâm đến tương tác này khi lidocain được dùng thường xuyên do cảm ứng enzym chỉ xuất hiện dần dần. Khi đó, phải hiệu chỉnh lại liều lượng. Kiểm tra nồng độ lidocain trong máu nếu cần, và phải cảnh giác khi ngừng điều trị.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Dextropropoxyphen làm hạ huyết áp nhẹ. Phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác sẽ làm tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Phải theo dõi huyết áp trong khi phối hợp thuốc (khi dùng và khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng một hay cả hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh liều lượng nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu dùng thuốc. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Disopyramid

- *Phân tích:* Phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp khác nhóm theo phân loại Vaughan-Williams đòi hỏi phải tăng cường theo dõi (điện tâm đồ), nhất là với disopyramid.

- *Xử lý:* Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp với nhau đòi hỏi phải có trình độ chuyên khoa tim mạch, và thiết bị theo dõi tự động (đơn vị hồi sức tim mạch).

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc chủ vận morphin; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong thời gian dùng phối hợp thuốc. Tuỳ theo thuốc, hạ huyết áp có thể nặng nhẹ khác nhau. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng của một hay cả hai thuốc. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh liều lượng, nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Phenytoin

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc này ở khoa tim mạch có thể làm tăng tác dụng ức chế tim. Ngoài ra, phenytoin còn có thể làm tăng chuyển hoá ở gan, như vậy làm giảm nồng độ lidocain huyết thanh.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc này, phải có sẵn thiết bị để theo dõi. Nếu cần, theo dõi nồng độ lidocain trong máu, hoặc làm điện tâm đồ nếu lâm sàng đòi hỏi, nhất là khi dùng dạng tiêm.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh và khoảng QT bị dài trên điện tâm đồ.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này cần được theo dõi đặc biệt (điện tâm đồ). Về nguyên tắc chung, phải tránh phối hợp các thuốc chống loạn nhịp nhóm I theo Vaughan-Williams, do kéo dài thời gian dẫn truyền tim.

Succinylcholin

- *Phân tích:* Có thể xảy ra hiện tượng kéo dài phong bế thần kinh cơ do succinylcholin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Bình thường không cần phải thay đổi liệu pháp. Tuy nhiên cần phải theo dõi kỹ người bệnh dùng lidocain với liều cao dưới dạng tiêm truyền, người bệnh mà nồng độ lidocain trong huyết tương cao hơn dự kiến do giảm hiệu suất tim, và người bệnh dùng lidocain tiêm truyền lâu dài. Cần phải chuẩn bị thiết bị trợ giúp hô hấp cho những trường hợp suy hô hấp kéo dài.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Thuốc chẹn beta (bao gồm cả loại thuốc nhỏ mắt) làm giảm lưu lượng máu ở gan, do đó làm giảm đào thải lidocain và làm tăng nồng độ của chất này trong máu. Tương tác này được mô tả với propranolol, metoprolol, nadolol.

- *Xử lý:* Hiệu chỉnh lại liều lượng. Theo dõi điện tâm đồ và nồng độ lidocain trong huyết tương trong khi và cả khi ngừng điều trị.

Thuốc chống loét kháng H_2, kiểu cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin ức chế oxydase gan (cytochrom P_{450}), là enzym có trách nhiệm trong chuyển hoá sinh học của một số thuốc. Ngoài ra, nó làm giảm lưu lượng máu ở gan. Do đó nồng độ một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), và do ức chế một số quá trình chuyển hoá sinh học, nên cimetidin ngăn cản một số cơ chế giải độc. Chuyển hoá ở gan chậm do ức chế enzym, nên tăng nồng độ lidocain trong máu, và nguy cơ có các tác dụng về thần kinh và tim.
- *Xử lý:* Lidocain có phạm vi điều trị hẹp nên ức chế quá trình biến đổi sinh học sẽ dẫn đến nguy cơ quá liều. Nếu cần, tăng cường theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương. Dù lidocain được chỉ định để phòng và điều trị loạn nhịp tim do tâm thất dễ bị kích thích, hay được chỉ định làm thuốc gây tê, đều chỉ dành riêng cho bệnh viện. Khi đó phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lidocain trong máu, bất kể chỉ định nào. Các dấu hiệu quá liều lidocain là dễ kích động, mê sảng, lú lẫn, thậm chí co giật, hôn mê, truỵ tim mạch.

Thuốc loại cura

- *Phân tích:* Tác dụng ức chế trung tâm hô hấp của các thuốc giảm đau trung tâm có thể cộng thêm nguy cơ gây liệt hô hấp do thuốc loại cura.
- *Xử lý:* Trong gây mê, tương tác này có thể khắc phục bằng thông khí tự động. Tuy nhiên cũng vẫn phải theo dõi hậu phẫu chặt chẽ người bệnh tùy theo đã dùng một thuốc hay phối hợp cả hai thuốc.

LINCOSAMID

Kháng sinh diệt khuẩn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LINCOMYCIN nang 500 mg; dung dịch tiêm 300 mg/mL; dung dịch tiêm 600 mg/2mL

- Lincocin nang 500 mg; dung dịch tiêm 300 mg/mL
- Lincople dung dịch tiêm 600 mg/2mL

CLINDAMYCIN nang 300 mg; 150 mg; siro 75 mg/5mL; dung dịch tiêm 300 mg/2mL; dung dịch dùng ngoài; kem âm đạo

- Dalacin C nang 300 mg; 150 mg

- Dalacin C siro 75 mg/5mL
- Dalacin C dung dịch tiêm 300 mg/2mL
- Dalacin T dung dịch dùng ngoài 1%
- Dalacin V kem âm đạo 2%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Lincosamid qua được sữa mẹ.
- **Bệnh đại tràng:** Chống chỉ định sử dụng lincosamid cho những người viêm ruột do nguy cơ gây tiêu chảy nặng và kéo dài.
- **Các trường hợp khác**: Nhiễm khuẩn màng não, bất kể do chủng gây bệnh não, đều chống chỉ định dùng lincosamid do khuếch tán vào dịch não tuỷ rất ít. Tránh dùng khi quá mẫn với licosamid.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan/suy thận:** Suy gan hay suy thận nặng làm tăng nửa đời của các lincosamid, kèm theo nguy cơ độc tính đường tiêu hoá (viêm đại tràng loét giả, thường lành tính, hoặc viêm đại tràng màng giả thường gặp hơn và nặng hơn) có cơ chế chưa rõ (nguồn gốc miễn dịch hay độc tính trực tiếp). Giảm liều lượng và định lượng thuốc trong huyết thanh.
- **Thời kỳ mang thai:** Tính an toàn tuyệt đối của việc dùng các lincosamid cho người mang thai chưa được xác định chắc chắn.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy hô hấp; hen**: Bệnh hen hay các tiền sử dị ứng đòi hỏi phải thận trọng khi sử dụng lincosamid.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Aminosid tiêm hay dùng tại chỗ; Foscarnet

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận khi phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Cộng hợp các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này có thể hay gặp, nhất là tại bệnh viện. Mặc dầu cách dùng một liều duy nhất trong ngày sẽ làm giảm độc tính với tai và thận, nhưng khi cần phối hợp thuốc, vẫn nên điều chỉnh liều lượng theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Đặc biệt cần theo dõi ở người bệnh cao tuổi.

Phenicol

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của các phenicol có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của họ thuốc phối hợp này. Tác dụng diệt khuẩn này biểu hiện trên những vi khuẩn ở giai đoạn phát triển theo hàm mũ. Tính đối kháng này có thể gây hại cho điều trị viêm màng não, vì cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý:* Cần tính tới nguy cơ này theo hoàn cảnh sinh bệnh lý cụ thể. Có thể phối hợp thuốc này tuỳ theo thuốc dùng cụ thể và chủng gây bệnh (chú ý đến nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Các thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Nguy cơ phong bế thần kinh-cơ tăng, có thể kéo theo yếu cơ và suy hô hấp, thậm chí liệt hô hấp, đặc biệt với enfluran và isofluran.
- *Xử lý:* Bác sĩ gây mê phải tránh nguy cơ này, và phải chuẩn bị các thuốc kháng cholinesterase và các muối calci tiêm để giải toả phong bế thần kinh cơ. Nguy cơ giảm khi hỗ trợ hô hấp. Cẩn thận khi người bệnh tỉnh dậy.

Các thuốc loại cura

- *Phân tích:* Tăng tác dụng các thuốc cura, có thể gây nguy cơ phong bế thần kinh - cơ, tiến triển đến liệt hô hấp.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc phải do bác sĩ gây mê ở cơ sở chuyên khoa theo dõi. Tuỳ theo người bệnh có được hỗ trợ hô hấp hay không mà nguy cơ này có thể nặng nhẹ khác nhau.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Chỉ được dùng interleukin tại cơ sở chuyên khoa. Có nguy cơ cộng hợp các tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý:* Điều trị bằng interleukin chỉ được thực hiện tại một cơ sở chuyên khoa, do tính chất nghiêm trọng của chỉ định. Khi đó tương tác thuốc được xem xét tuỳ theo thể trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn dùng một trong hai thuốc, phải theo dõi chặt chẽ ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tác dụng ức chế hô hấp của các thuốc có tác dụng phong bế chỗ nối thần kinh-cơ cộng thêm vào tác dụng ức chế hô hấp của các thuốc giảm đau trung ương.
- *Xử lý*: Bác sĩ gây mê cần lưu ý đến tương tác này, và khi cần phải hỗ trợ hô hấp. Chú ý khi tỉnh dậy và khi ngừng hỗ trợ hô hấp. Khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Kaolin làm giảm hấp thu các lincosamid theo đường tiêu hoá và do đó làm giảm tác dụng của các thuốc này.
- *Xử lý*: Cần phải có một khoảng cách ít nhất hai giờ giữa lần dùng thuốc kháng acid và lần dùng licosamid. Thông thường thuốc kháng acid được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

LIPID (NHŨ DỊCH TIÊM TRUYỀN)

Nhũ dịch lipid dùng để cung cấp năng lượng trong nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NHŨ DỊCH DẦU ĐẬU TƯƠNG TINH CHẾ nhũ dịch tiêm truyền 10 mg, 20 mg; 30 mg

- Intralipid nhũ dịch tiêm truyền 10 mg, 20 mg; 30 mg
- Intralipos nhũ dịch tiêm truyền 10 mg, 20 mg; 30 mg
- Vitrimix KV (intralipid 20% + dung dịch acid amin)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Rối loạn đông máu.**

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan:** Nguy cơ ứ mật.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú/ thời kỳ mang thai**: Vì thiếu dữ liệu.
- **Trường hợp khác**: Trường hợp tăng lipid máu, dị ứng với lecithin lòng đỏ trứng và thận hư nhiễm mỡ.

LITHI (MUỐI)

Thuốc điều trị các trạng thái hưng trầm cảm

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LITHIUM CARBONAT viên nén 250 mg; 400 mg

- Teralithe viên nén 250 mg
- Teralithe LP viên nén 400 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Nếu tỷ lệ các trẻ em có dị tật do các bà mẹ được điều trị bằng lithi cũng giống như tỷ lệ này trong dân chúng nói chung, thì tần số xuất hiện các dị tật về tim mạch nghiêm trọng (bệnh Ebstein) đã khiến phải ngừng điều trị trong giai đoạn đầu thai kỳ, dù sau đó phải điều trị lại trong giai đoạn sau, có kiểm tra nghiêm ngặt nồng độ lithi trong máu.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Do lithi qua được sữa mẹ, nên bắt buộc phải ngừng cho trẻ bú mẹ.
- **Suy thận:** Mọi nguyên nhân làm giảm bài tiết thuốc qua thận đều có nguy cơ làm tăng lithi máu (xem phần: thức ăn; rượu).

Thận trọng: mức độ 2

- **Thức ăn; rượu:** Đối với người bệnh dùng lithi, yêu cầu chế độ ăn có muối như bình thường. Tái hấp thu lithi và natri ở ống thận gần liên quan chặt chẽ với nhau. Hạ natri máu có thể gây tăng lithi máu, thể hiện: chóng mặt, run, nôn, tiêu chảy, nói khó, rối loạn ý thức và thậm chí hôn mê.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy tim**: Lithi làm nặng thêm mất cân bằng muối và nước khi suy tim. Ngoài ra, điều trị suy tim (chế độ ăn nhạt, và dùng các thuốc lợi tiểu thải muối) làm tăng nguy cơ nhiễm độc do tăng lithi máu (xem phần: thức ăn; rượu).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzamid; butyrophenon; các thuốc an thần kinh khác

- *Phân tích:* Đã có thông báo về các tai biến độc thần kinh kiểu hội chứng lú lẫn ở người bệnh dùng phối hợp thuốc này.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này. Thay đổi chiến lược điều trị, trừ trường hợp người bệnh nằm trong một cơ sở chuyên khoa, được theo dõi liên tục.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Nguy cơ độc với thần kinh, ngay cả với liều bình thường, do tác dụng hiệp đồng. Người giảm năng tuyến giáp đặc biệt dễ nhạy cảm.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc này, nhưng một số bác sĩ chuyên khoa được dùng trong một số trường hợp trầm cảm khó chữa.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Do sự cạnh tranh giữa ion lithi và natri, nên chế độ ăn nhạt dẫn đến giảm bài tiết lithi qua nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu quai và các thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm natri máu, và vì vậy làm tăng lithi máu, kèm theo nguy cơ quá liều. Tương tác dược động học về đào thải thuốc.
- *Xử lý*: Lithi có phạm vi điều trị hẹp, do đó phải theo dõi chặt chẽ và đều đặn nồng độ lithi trong huyết thanh (nồng độ cân bằng trong huyết tương khoảng 0,5 đến 1 mEq/lit). Trong số những dấu hiệu quá liều lithi, có hiện tượng suy nhược, run rẩy, yếu cơ, buồn nôn, tiêu chảy, nói khó, mất phối hợp vận động... Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, nếu cần phối hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi lithi máu, và tiến hành hiệu chỉnh liều cho thật chính xác trong và khi ngừng điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Haloperidol

- *Phân tích*: Kết hợp thuốc có thể gây suy giảm ý thức, bệnh về não, các tác dụng ngoại tháp, sốt, tăng bạch cầu, và hoạt tính enzym huyết thanh tăng.
- *Xử lý*: Nếu phải kết hợp thuốc này, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ, đặc biệt trong vòng ba tuần lễ đầu dùng liệu pháp kết hợp. Nếu nghi ngờ có tương tác thuốc, ngừng dùng một trong hai thứ thuốc đó, điều trị các triệu chứng xuất hiện.

Phenothiazin

- *Phân tích:* Đã có báo cáo về các tai biến độc thần kinh kiểu hội chứng lú lẫn, đối với người bệnh dùng phối hợp thuốc lithi - thuốc an thần kinh loại phenothiazin (được mô tả với chlorpromazin, fluphenazin, thioridazin).
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc. Thay đổi chiến lược điều trị, trừ khi người bệnh nằm trong một cơ sở chuyên khoa và được theo dõi thường xuyên.

Sibutramin

- *Phân tích*: Có thể xảy ra hội chứng serotonin bao gồm dễ kích thích hệ thần kinh trung ương, yếu cơ vận động, giật rung cơ, suy giảm ý thức. Các tác dụng serotoninergic của sibutramin và lithi cộng với nhau.
- *Xử lý*: Tránh sử dụng đồng thời hai thuốc này. Nếu không thể tránh được điều này, phải theo dõi chặt bệnh nhân về các tác dụng phụ có thể xảy ra.

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

- *Phân tích*: Phối hợp thuốc lithi với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (như losartan, valsartan...) có thể làm tăng nồng độ lithi trong huyết tương, kèm theo tăng tác dụng dược lý và độc tính, như lú lẫn, mất điều hoà,

hoang tưởng. Cơ chế là do các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể làm giảm đào thải lithi qua thận do làm tái hấp thu nguyên tố này.

- *Xử lý:* Phải theo dõi những triệu chứng nhiễm độc lithi ở bệnh nhân và nếu cần, thì hiệu chỉnh liều.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ lithi trong máu, có thể dẫn đến hội chứng lú lẫn chứng tỏ quá liều do giảm bài tiết qua thận.
- *Xử lý:* Thay đổi chiến lược điều trị; nên tránh phối hợp thuốc này.

Verapamil

- *Phân tích*: Có thể có nhiều loại tương tác, theo những cơ chế còn chưa biết, trong đó có: Tăng độc tính của lithi; giảm nồng độ lithi trong huyết thanh; có hai trường hợp nhịp tim chậm (trong đó có một trường hợp dẫn tới nhồi máu cơ tim gây tử vong).
- *Xử lý*: Ngay ban đầu, xét xem phối hợp thuốc này có thật cần không. Nếu đúng như vậy, phải theo dõi những phản ứng của từng người bệnh (cho đến nay, những phản ứng này vẫn chưa dự kiến trước được), đặc biệt của những người bệnh cao tuổi và/hoặc người có rối loạn tim mạch. Đã mô tả độc tính thần kinh kiểu buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất phối hợp vận động... Thông báo mọi hiện tượng bất thường cho Trung tâm cảnh giác thuốc.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Các thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Khi kiềm hoá nước tiểu, nồng độ lithi trong huyết tương giảm và làm giảm tác dụng của lithi. Cơ chế là sự thanh lọc lithi qua thận sẽ tăng khi độ kiềm của nước tiểu tăng.
- *Xử lý*: Khi điều trị bằng lithi, tránh dùng thường xuyên các thuốc kiềm hoá nước tiểu, hoặc dùng đột xuất loại thuốc này với liều cao. Một số thuốc kháng acid có chứa natri bicarbonat có tác dụng kiềm hoá nước tiểu, do đó cần phải đọc kỹ đơn thuốc.

Cafein

- *Phân tích*: Ở những người nghiện cà phê, có nguy cơ tăng đào thải lithi qua nước tiểu, làm giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh giảm, thậm chí không uống cà phê để tránh những dao động lithi máu và đạt được cân bằng điều trị.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính thần kinh (bất tỉnh, lú lẫn, loạn vận động) do một cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu vẫn giữ phối hợp thuốc này, nhất thiết phải theo dõi lâm sàng. Khi xuất hiện các triệu chứng, thay đổi liệu pháp.

Didanosin

- *Phân tích:* Viên didanosin chứa một chất kháng acid, nên có nguy cơ giảm hấp thu lithi qua đường tiêu hóa theo sự tăng pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Diltiazem

- *Phân tích*: Tương tác còn đang tranh cãi. Có những trường hợp được thông báo tăng hay giảm nồng độ lithi trong huyết thanh, gây độc tính với thần kinh, thể hiện: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất phối hợp vận động, run.
- *Xử lý*: Trước mâu thuẫn này, cần theo dõi chính xác lithi máu lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng diltiazem. Chuyển các nhận xét, nếu có, đến Trung tâm cảnh giác thuốc.

Fluoxetin; fluvoxamin; paroxetin

- *Phân tích*: Cộng hợp các tác dụng không mong muốn: tăng độc tính thần kinh của các muối lithi với nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin (kích động, run rẩy, cứng nhắc, tăng hoặc hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, rét run..).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi đều đặn lâm sàng. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị với thuốc chống trầm cảm, và kiểm tra nồng độ lithi trong huyết thanh.

Iod hoặc muối iodid

- *Phân tích*: Lithi hoặc các muối iodid có thể có tác dụng hiệp đồng làm giảm năng tuyến giáp. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Các bệnh nhân điều trị bằng lithi nói chung cần tránh dùng iod hoặc các muối iodid. Nếu có hiện tượng giảm năng tuyến giáp hoặc xuất hiện bướu cổ, thì các hormon tuyến giáp có thể làm giảm nhẹ triệu chứng và hết bướu cổ.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Các thuốc chống viêm có thể làm giảm độ thanh lọc của lithi qua thận, gây tăng tái hấp thu lithi ở ống thận, kéo theo quá liều lithi.

- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều lượng lithi lúc bắt đầu, trong khi, và cả khi ngừng dùng thuốc chống viêm. Nếu cần, nên theo dõi chặt chẽ lithi máu.

Methyldopa

- *Phân tích*: Methyldopa có thể làm tăng lithi máu, và gây quá liều lithi, với các dấu hiệu thần kinh.
- *Xử lý:* Kết hợp thuốc này đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều lượng lithi khi bắt đầu, trong và khi ngừng methyldopa. Nếu cần, phải theo dõi chặt chẽ lithi máu.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Tăng đào thải lithi qua nước tiểu.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng. Nếu cần, hiệu chỉnh lại liều lượng theo nồng độ điều trị.

Thuốc kháng giáp tổng hợp

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc này làm tăng nguy cơ giảm năng giáp và dẫn tới bướu cổ.
- *Xử lý*: Kiểm tra đều đặn trong và sau khi điều trị với lithi, nồng độ iod trong máu liên kết với protein và TSH huyết tương.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Các tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương của amphetamin có thể bị lithi đối kháng.
- *Xử lý:* Tính tới tương tác này để xác định hoặc xác định lại chiến lược điều trị.

Citalopram

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin kinh điển gồm các triệu chứng tâm thần (kích động, lú lẫn, thậm chí hôn mê), vận động (giật cơ, run rẩy, hoạt động quá mức...), thực vật (tăng hay hạ huyết áp, rét run, rùng mình, sốt cao, toát mồ hôi), tiêu hoá (tiêu chảy).
- *Xử lý*: Nếu không thể tránh được phối hợp thuốc, bắt buộc phải theo dõi lâm sàng.

LOPERAMID

Loperamid là thuốc điều trị tiêu chảy kiểu morphin tác động bằng cách làm chậm sự chuyển vận của đường tiêu hoá. Với liều điều trị, loperamid không có đặc tính gây nghiện và giảm đau của thuốc họ opi trên hệ thần kinh trung ương

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LOPERAMID VÀ DẪN CHẤT viên nén 2 mg; nang 2 mg

- Arestal viên nén 1 mg (dạng oxid monohydrat)
- Eldoper nang 2 mg
- Imodium nang 2 mg
- Lomedium nang 2 mg; Lormide nang 2mg
- Novo-Loperamid và Stopare nang 2mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em**: Không dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi.
- **Các trường hợp khác:** Đợt kịch phát cấp tính viêm đại-trực tràng chảy máu, trướng bụng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thận trọng, không nên dùng loperamid trong thời kỳ cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai**: Vì thận trọng, không nên dùng loperamid trong thai kỳ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Cholestyramin

- *Phân tích*: Tác dụng của loperamid có thể bị giảm do cholestyramin. Có thể do cholestyramin gắn vào loperamid ở ruột non, nên làm giảm tác dụng của thuốc này. Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý:* Nên uống hai thuốc cách nhau càng xa càng tốt, hoặc tăng liều loperamid.

Theophylin

- *Phân tích:* Làm chậm hấp thu theophylin ở dạng giải phóng chậm. Loperamid làm cho ruột chậm chuyển vận, nên làm chậm hoà tan viên theophylin giải phóng chậm.
- *Xử lý:* Nên uống hai thuốc này cách xa nhau.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Co-trimoxazol

- *Phân tích*: Co-trimoxazol có thể làm tăng nồng độ của loperamid trong huyết tương, nhưng có thể ít gây ảnh hưởng về lâm sàng. Co-trimoxazol có thể ức chế chuyển hoá của loperamid.
- *Xử lý*: Loperamid có phạm vi an toàn rất rộng, nên có thể không cần phải điều chỉnh liều, mà chỉ cần theo dõi lâm sàng.

Desmopressin

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết tương của desmopressin có thể tăng, nên tăng tác dụng dược lý và tác dụng có hại, do loperamid làm chậm sự chuyển vận của đường tiêu hoá, nên làm tặng hấp thu desmopressin.
- *Xử lý*: Dựa trên thông tin hiện có, không cần phải xử lý gì đặc biệt, ngoài theo dõi lâm sàng.

LỢI TIỂU GIỮ KALI

Thuốc tác dụng ở ống lượn xa, ức chế tái hấp thu natri bằng cách trao đổi với kali, trực tiếp lên các tế bào (triamteren, amilorid) hoặc bằng cách đối kháng với aldosteron (spironolacton, canrenon, kali canrenoat)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SPIRONOLACTON viên nén 25 mg

- Verospiron viên nén 25 mg

TRIAMTEREN viên nén 100 mg

- Dyrenium viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Các kháng aldosteron qua được sữa mẹ đòi hỏi cách ăn uống khác cho trẻ đang bú.

- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với một trong các thành phần. Tăng kali máu.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận:** Suy thận làm tăng nguy cơ tăng kali máu, có thể dẫn đến tai biến chết người.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Việc dùng những thuốc lợi tiểu này cũng như việc dùng các thiazid hạ kali máu không được minh chứng trong điều trị phù và tăng huyết áp ở người mang thai, vì có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ ở tử cung-nhau thai, kèm theo nguy cơ suy dinh dưỡng thai.
- **Tiểu đường:** Tăng glucose máu tạo thuận lợi cho tăng kali máu, việc dùng những thuốc lợi tiểu này có thể nguy hiểm cho người tiểu đường.
- **Suy gan**: Các kháng aldosteron giả có thể gây thiếu hụt acid folic ở người xơ gan.
- **Trường hợp khác:** Triamteren có tính chất kháng folic có thể dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và không được phối hợp với các thuốc kháng folic khác (trimethoprim, pyrimethamin, methotrexat, zidovudin). Trường hợp quá mẫn với thuốc, nên tránh kê đơn thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Kali

- *Phân tích*: Phối hợp các muối kali với thuốc lợi tiểu giữ kali có nguy cơ dẫn đến tăng kali máu.
- *Xử lý*: Tránh cùng kê đơn hai thuốc này vì nguy cơ tăng kali máu và rối loạn dẫn truyền tim, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi, người suy thận và suy tim.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích mức độ 3

Tacrolimus

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng kali máu có tiềm năng gây tử vong, do cộng hợpcác tác dụng gây tăng kali máu của hai thuốc này (nhất là trong trường hợpsuy thận; chú ý đến người bệnh cao tuổi). Tương tác dược lực học.
- *Xử lý:* Nếu không thể tránh được phối hợp này, theo dõi kali máu đều đặn.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng engiotensin

- *Phân tích:* Chẹn hệ renin-angiotensin, dẫn đến tích luỹ renin lưu thông hệ thống này phụ thuộc natri. Nguy cơ tăng kali máu nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Thay đổi phối hợp do nguy cơ tăng kali máu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid folic hoặc dẫn chất; pyrimethamin; trimethoprim

- *Phân tích:* Chỉ riêng triamteren trong nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali có tính chất đối kháng acid folic, do ức chế dihydrofolat reductase. Tương tác này càng có ý nghĩa nếu dùng liều cao và điều trị kéo dài.
- *Xử lý:* Kiểm tra huyết đồ và tuỳ trường hợp, cho dùng acid folinic nhất là ở người dùng liều cao chất kháng folic, hoặc ở người điều trị dài ngày. Ở những người bệnh này, khuyên nên bổ sung acid folinic, nhất là trong thời kỳ mang thai.

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Các thiazid trong số các thuốc lợi niệu thải kali và triamteren trong số các thuốc lợi niệu giữ kali đã được mô tả là làm giảm độ thanh lọc của amantadin ở thận, cơ chế chưa biết rõ, do đó có thể làm tăng độc tính của amantadin.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp, phải điều chỉnh liều của amantadin. Nên lưu ý là tương tác được mô tả này cần được xác nhận.

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Amphetamin là thuốc cường giao cảm trực tiếp, và do đó có tính chất gây tăng huyết áp. Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp dẫn đến đối kháng tác dụng và rất khó đạt cân bằng huyết áp.
- *Xử lý:* Ở người tăng huyết áp, nên tránh kê đơn các sản phẩm amphetamin.

Baclofen; phenothiazin; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ theo thuốc, hạ huyết áp có thể nặng nhẹ khác nhau. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu bị chóng mặt khi bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ điều trị để nếu cần, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ khi ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng thì phải từ từ.

Biguanid

- *Phân tích*: Khi suy thận chức năng, sinh lý và / hoặc liên quan đến thuốc lợi tiểu, có nguy cơ tăng trạng thái nhiễm acid lactic do metformin (Stagid, Glucophage, Glucinan).
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này và tránh kê đơn metformin nếu người bệnh bị suy thận, có creatinin máu lớn hơn 15mg/ lit (135 micromol/ lít) ở nam, và 12mg/lít (110 micromol / lít) ở nữ. Đặc biệt chú ý đến việc kê đơn metformin

kèm với thuốc lợi tiểu ở người bệnh cao tuổi. Phải theo dõi thận ở người bệnh khi bắt đầu điều trị. Nên nhớ những dấu hiệu báo trước trạng thái nhiễm acid lactic: buồn nôn, nôn, co cứng cơ, tăng thông khí, cảm giác mệt nhọc, đau bụng.

Butyrophenon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp này, tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Tuỳ trường hợp, điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Đã ghi nhận có tăng creatinin máu mà không thay đổi ciclosporin máu.
- *Xử lý*: Theo dõi creatinin máu và chức năng thận khi cần phối hợp.

Chất cản quang chứa iod

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ suy thận cấp, nếu bị mất nước do thuốc lợi tiểu (đặc biệt là với các chất chứa 3 iod ion hoá và các chất 6 iod).
- *Xử lý:* Nên tiếp nước cho người bệnh trước khi dùng chất cản quan chứa iod. Khuyên người bệnh báo cho thầy thuốc X quang biết là đang điều trị thuốc lợi tiểu để có biện pháp xử lý.

Clonidin hoặc thuốc tương tự; furosemid hoặc thuốc tương tự; levodopa; methyldopa; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Cần phải điều chỉnh liều, xây dựng kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh với người bệnh về sự tuân thủ. Lúc đầu điều trị, cần đo huyết áp đều đặn cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc lợi tiểu giữ kali trong và sau khi ngừng điều trị bằng clozapin. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Colchicin hoặc dẫn chất; probenecid

- *Phân tích*: Thuốc lợi tiểu giữ kali làm tăng acid uric máu và làm giảm tác dụng điều trị chống gút.

- *Xử lý*: Tốt nhất, nên tránh dùng hai thuốc trong cùng thời gian, nếu không sẽ thấy điều trị chống gút thất bại.

Corticoid-khoáng

- *Phân tích*: Hiệu lực của thuốc chống tăng huyết áp giảm có thể do tác dụng giữ natri của các steroid.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp, trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Có khi phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch và tuân thủ dùng thuốc. Đặc biệt cảnh giác khi dùng với người bệnh cao tuổi.

Corticosteroid

- *Phân tích*: Phối hợp một thuốc lợi tiểu có tác dụng hạ huyết áp với corticoid có tác dụng giữ muối và nước. Tác dụng giữ muối và nước có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Lưu ý những tác dụng dược lý này để điều chỉnh liều thường xuyên. Thông tin cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi huyết áp. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đúng giờ giấc đều đặn.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Tác dụng hạ huyết áp nhẹ của dextropropoxyphen. Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Cần phải theo dõi huyết áp trong khi phối hợp (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc).

Diazoxyd

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Diazoxyd gây tăng glucose máu, nên cảnh giác khi phối hợp hai thuốc tuỳ theo mục tiêu điều trị chính cần đạt. Theo dõi huyết áp động mạch đều đặn nếu phối hợp tỏ ra cần thiết.

Digoxin

- *Phân tích*: Spironolacton có thể làm giảm nhẹ lực co cơ dương tính của digoxin. Nồng độ digoxin trong huyết thanh cũng có thể tăng. Ngoài ra, spironolacton có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm miễn dịch phóng xạ đo digoxin, dẫn đến tăng giả tạo lượng digoxin trong huyết thanh. Cơ chế: tác dụng lực co cơ dương tính của digoxin có thể bị giảm bớt bởi lực co cơ âm tính của spironolacton. Ngoài ra, spironolacton có thể cản sự đào thải digoxin ở ống thận, làm giảm độ thanh lọc và làm tăng nồng độ của thuốc này trong huyết tương.
- *Xử lý*: Có thể phải điều chỉnh liều của digoxin trong thời gian uống cùng với spironolacton; theo dõi người bệnh chặt chẽ. Cũng nên nhận biết về nồng độ

cao giả tạo của digoxin trong xét nghiệm miễn dịch phóng xạ để không căn cứ vào đó mà điều chỉnh liều.

Pyrazol; indometacin hoặc dẫn chất; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng hạ huyết áp: Thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận (chất gây giãn mạch) và/ hoặc dẫn đến giữ muối và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý:* Cần bảo đảm tiếp nước tốt cho người bệnh; theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin); kiểm tra sự ổn định huyết áp động mạch, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Sự tăng tác dụng hạ huyết áp, thường được sử dụng trong điều trị và cần phải dùng liều thích hợp.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi huyết áp. Nhấn mạnh về sự tuân thủ và giờ giấc dùng thuốc đều đặn, khi áp dụng liệu pháp hai thuốc. Cảnh giác khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Nicorandil; nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Reserpin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể sử dụng trong điều trị.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn ban đầu, trong khi điều trị và sau khi ngừng reserpin.

Sotalol

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp. Sotalol thường chỉ được dùng làm thuốc chống loạn nhịp.
- *Xử lý*: Cần phải điều chỉnh liều; xây dựng kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh cho người bệnh về sự tuân thủ dùng thuốc. Lúc đầu điều trị, cần đo đều đặn huyết áp động mạch cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng ure máu ở người suy thận, cơ chế không rõ; chỉ riêng tetracyclin đã có thể gây tăng ure máu. Tương tác này hình như ít ý nghĩa lâm sàng.

- *Xử lý:* Nếu ure máu tăng ở người bệnh, đó có thể do một trong hai thuốc hoặc do phối hợp hai thuốc.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp, trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Có khi phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và việc tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Dùng các thuốc chống tăng huyết áp hoặc các thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp đồng thời với các thuốc gây mê barbituric có thể gây tụt huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh báo cho thầy thuốc gây mê biết các thuốc mình đang dùng.

Thuốc cường giao cảm alpha hoặc beta

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu giữ kali có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp phải thường xuyên. Tất cả phụ thuộc vào bối cảnh điều trị và dạng bào chế dùng. Nếu có thể, phải tránh phối hợp để ngăn ngừa nguy cơ biến động huyết áp nhiều.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích*: Vì có thể có rối loạn nước-điện giải.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa báo cho thầy thuốc gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm huyết áp do giảm thể tích máu.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết động học và hiệu chỉnh các rối loạn chuyển hoá. Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa báo cho thầy thuốc gây mê những thuốc mà bản thân đang dùng.

LỢI TIỂU THẢI KALI

Thuốc ức chế tái hấp thu natri ở phần trên của ống lượn xa và làm tăng đào thải kali, kèm theo nguy cơ hạ kali máu. Furosemid và các thuốc tương tự và cả acid etacrynic được trình bày riêng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CLOROTHIAZID viên nén 0,2 g

- Chlotride viên nén 0,2 g
- Diurilix viên nén 0,2 g

HYDROCHLOROTHIAZID viên nén 25 mg; 50 mg; 100 mg

- Apo-Hydro viên nén 25 mg, 50mg; 100mg
- Apo-Amilzide viên nén 50 mg và 5 mg amilorid
- Linoritio Forte viên nén 25 mg và 20 mg lisinopril

CYCLOTHIAZID viên nén 2 mg

- Anhydron viên nén 2 mg
- Doburil viên nén 2 mg
- Fluidil viên nén 2 mg

ACETAZOLAMID viên nén 250 mg; thuốc tiêm 500 mg

- Diamox viên nén 250 mg; thuốc tiêm 500mg
- Apo-Acetazolamide viên nén 250mg

INDAPAMID viên nén 2,5 mg

- Fludex viên nén 2,5 mg
- Lorvas viên nén 2,5 mg

CHLORTHALIDON viên nén 25 mg; 50 mg; 100 mg

- Hygroton viên nén 100 mg

BENDROFLUMETHIAZID viên nén 2,5 mg; 5 mg; 10 mg

- Moduretic viên nén 5 mg; 10 mg

XIPAMID viên nén 20 mg; 40 mg

- Diurex viên nén 20 mg
- Zipix viên nén 40 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Không kê đơn khi có quá mẫn cảm với thuốc nhóm này.**

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Cần tránh cho con bú, vì một số thuốc lợi tiểu qua được sữa mẹ do khuếch tán thụ động.
- **Thời kỳ mang thai:** Không dùng các thuốc lợi tiểu trong điều trị phù và tăng huyết áp ở người mang thai, vì có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ nhau thai kèm theo nguy cơ suy dinh dưỡng thai.
- **Suy thận:** Bất kỳ thuốc lợi tiểu mạnh nào đều có thể gây suy thận chức năng liên quan đến mất muối kèm với giảm lọc cầu thận và tăng ure máu. Tổn thương chức năng này có thể làm nặng thêm suy thận sẵn có.

Thận trọng: mức độ 2

- **Bệnh gút:** Nguy cơ tăng acid uric máu, buộc phải theo dõi chặt chẽ ở người bệnh gút, nếu phối hợp là cần thiết.
- **Suy gan**: Các thuốc lợi tiểu thải kali có thể khởi phát hôn mê gan. Chúng làm tăng nguy cơ nhiễm kiềm chuyển hoá, tình trạng này làm thận tăng sản sinh amoniac và làm chất này chuyển dễ dàng vào não.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tiểu đường:** Các thuốc lợi tiểu thiazid hoặc thuốc tương tự và cả acid etacrynic có thể gây tiểu đường, có giảm dung nạp glucose, còn glucose máu khi đói thường tăng. Việc sử dụng chúng có thể làm tiểu đường mất cân bằng và tạo thuận lợi xuất hiện hôn mê tăng glucose máu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Cisaprid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế do mất điện giải, có thể kéo dài thêm khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng cisaprid ở người bệnh bị giảm nhanh kali trong huyết tương, thí dụ người đang dùng thuốc lợi tiểu thiazid.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Benzamid

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp này. Chú ý, tương tác chỉ mô tả với riêng sultoprid (barnetil) trong nhóm benzamid. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức). Các thuốc dẫn đến hạ kali máu tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh với các thuốc không chống loạn nhịp.
- *Xử lý*: Phối hợp này cần tránh. Nên sử dụng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Bepridil; halofantrin; pentamidin; vincamin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức) đôi khi tiến triển đến rung thất gây chết.
- *Xử lý:* Phối hợp này cần tránh. Nên sử dụng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu, như mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp bất hợp lý giữa các thuốc cùng một nhóm dược lý Kê đơn rườm rà vô ích.

Lithi

- *Phân tích*: Sự cạnh tranh giữa các ion natri và lithi được giải thích là với chế độ ăn thiếu muối, có sự giảm đào thải lithi ra nước tiểu. Các thuốc lợi niệu quai và thiazid dẫn đến giảm natri, do đó làm tăng lithi máu, kèm với nguy cơ quá liều. Đó là một tương tác dược động học về đào thải thuốc.
- *Xử lý:* Lithi có phạm vi điều trị hẹp, nên cần theo dõi cẩn thận và đều đặn nồng độ trong huyết thanh (nồng độ cân bằng trong huyết tương ở khoảng 0.5 đến 1 mEq/ lít). Dấu hiệu quá liều lithi có: suy nhược, run, giảm trương lực cơ, buồn nôn, tiêu chảy, loạn vận ngôn, mất điều vận. Ở người có chức

năng thận bình thường, nếu phối hợp này tỏ ra cần thiết, thì cần tăng cường theo dõi lithi máu và điều chỉnh liều chính xác, trong và sau khi ngừng điều trị thuốc lợi tiểu.

Macrolid

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp mô tả với riêng erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức). Các thuốc dẫn đến hạ kali máu tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh với những thuốc không chống loạn nhịp. Tương tác chỉ được mô tả độc nhất với sultoprid trong nhóm benzamid hoặc erythromycin tiêm tĩnh mạch đối với nhóm macrolid.
- *Xử lý*: Phối hợp này cần tránh. Nên dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi thường xuyên khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý đến các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu, thí dụ mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Methenamin

- *Phân tích:* Trong nước tiểu acid, methenamin phân giải thành formol có nguy cơ tủa với các sulfamid kém hoà tan, có thể dẫn đến tinh thể niệu và sỏi thận.
- *Xử lý*: Tốt nhất là nên thay đổi thuốc. Tính acid của nước tiểu có thể đánh giá bằng các băng giấy thử.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Tương tác này chỉ có giá trị với sparfloxacin (zagam): tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng điện sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Phối hợp này cần tránh. Nên dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi thường xuyên khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý đến các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu, thí dụ mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích*: Tương tác chỉ được ghi nhận với riêng một thuốc kháng histamin không an thần: astemizol (Hismanal). Hạ kali máu (và cả tiêu chảy kéo dài có thể gây mất nước và điện giải) là yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn

đỉnh. Nguy cơ tăng khi các thuốc gây hạ kali máu được phối hợp với các thuốc khác có thể gây xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).

- *Xử lý:* Phối hợp này cần tránh; nên thay đổi chiến lược điều trị và chọn những thuốc không có bất lợi gây xoắn đỉnh. Nếu cần giữ phối hợp, theo dõi kali máu và bổ sung kali nếu cần.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Sử dụng thuốc nhuận tràng làm trơn dài hạn (cũng giống như tiêu chảy nặng) có thể gây hạ kali máu.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp giữa thuốc nhuận tràng làm trơn và thuốc lợi niệu thải kali, phòng ngừa hạ kali máu bằng cách bổ sung kali và nếu cần, tuỳ theo lâm sàng, theo dõi điện tâm đồ (nguy cơ hạ kali máu xảy ra ít hơn so với thuốc nhuận tràng kích thích). Khuyên người bệnh bổ sung kali (chuối, mận...) và nếu cần cho theo dõi kali máu (nên nhớ rằng hạ kali máu thể hiện bằng tình trạng mệt nhọc, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ). Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị nếu triệu chứng này xuất hiện.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất; colchicin hoặc dẫn chất; probenecid

- *Phân tích:* Thuốc lợi tiểu thải kali làm tăng acid uric máu và làm giảm tác dụng điều trị chống gút.
- *Xử lý:* Tốt nhất, nên tránh dùng hai thuốc trong cùng thời gian, nếu không sẽ thấy điều trị chống gút thất bại.

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Các thiazid trong nhóm thuốc lợi tiểu thải kali và triamteren trong nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali đã được mô tả là gây giảm thanh lọc amantadin ở thận bằng cơ chế chưa rõ, do đó có thể làm tăng độc tính của amantadin.
- *Xử lý*: Khi phối hợp, cần điều chỉnh liều của amantadin. Tương tác này cần được xác nhận thêm.

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Độc tính với tai của các aminosid và của thuốc lợi tiểu thải kali có thể tăng lên khi hai nhóm thuốc này được dùng phối hợp. Mất thính lực mức độ khác nhau, đôi khi không hồi phục có thể xuất hiện. Cơ chế không rõ, có lẽ do hiệp đồng tác dụng ở khâu độc với thính giác. Tiêm tĩnh mạch và suy thận là những yếu tố tạo thuận lợi cho độc tính.

- Xử lý: Nếu cần phối hợp, khuyên nên theo dõi đều đặn chức năng thính giác. Có thể cần phải giảm liều một trong hai thuốc, hoặc cả hai ở người suy thận.

Amiodaron

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh được tạo thuận lợi bởi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp các thuốc gây hạ kali máu với amiodaron, phải ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường theo dõi và theo dõi điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nên nhớ rằng hạ kali máu thể hiện bằng trạng thái mệt nhọc, yếu cơ, chuột rút. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Amphetamin là thuốc cường giao cảm trực tiếp, vì vậy có tính chất tăng huyết áp. Phối hợp với các thuốc lợi tiểu thải kali có tác dụng hạ huyết áp dẫn đến đối kháng tác dụng và rất khó đạt cân bằng huyết áp.
- *Xử lý*: Với người bệnh tăng huyết áp, nên tránh kê đơn amphetamin.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ kali máu với dạng tiêm. Amphotericin B rất ít được hấp thu nếu uống hoặc dùng tại chỗ trong các điều kiện bình thường.
- *Xử lý*: Theo dõi kali máu. Đánh giá các nguy cơ của tương tác tùy theo đường dùng thuốc amphotericin B.

Baclofen; phenothiazin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng nhẹ khác nhau. Điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc, tuỳ trường hợp. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh, nếu bị chóng mặt khi bắt đầu điều trị nên gặp lại thầy thuốc điều trị để điều chỉnh liều một hoặc hai thuốc, tuỳ trường hợp. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ cẩn thận khi đang ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng thì phải từ từ.

Biguanid

- *Phân tích:* Trong trường hợp suy thận chức năng, sinh lý và / hoặc liên quan đến thuốc lợi tiểu, có nguy cơ tăng nhiễm acid lactic do metformin (Stagid, Glucophage, Glucinan).
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này và tránh kê đơn metformin nếu người bệnh suy thận, với creatinin máu trên 15 mg/lít (135 micromol/lít) ở nam và 12 mg/lít (110 micromol/lít) ở nữ. Đặc biệt chú ý đến kê đơn đồng thời metformin và thuốc lợi tiểu, ở người bệnh cao tuổi. Nên nhớ các dấu hiệu báo trước nhiễm acid lactic gồm: buồn nôn, nôn, co cứng cơ, giảm thông khí, cảm giác mệt nhọc, đau bụng.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp của những thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều tuỳ trường hợp. Nhấn mạnh về kế hoạch và sự tuân thủ dùng thuốc. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu thuốc lợi tiểu thải kali ở đường tiêu hoá, do cholestyramin gắn thuốc lợi tiểu.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai thuốc, khuyên dùng thuốc lợi tiểu thải kali trước cholestyramin 2 giờ hoặc sau khi dùng cholestyramin 4 giờ.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng creatinin máu, nhất là với các thuốc lợi tiểu thiazid. Tương tác này cần có thêm tư liệu, các công bố còn hiếm.
- *Xử lý:* Theo dõi chức năng thận khi phối hợp hai thuốc này.

Clonidin hoặc thuốc tương tự; guanethedin hoặc thuốc tương tự; levodopa; methyldopa; reserpin; spironolacton; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Cần phải điều chỉnh liều, xây dựng kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh về tuân thủ dùng thuốc. Lúc đầu điều trị, cần đo đều đặn huyết áp động mạch cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.

- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn ban đầu, trong và sau khi ngừng điều trị với clozapin. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Corticoid - khoáng; tetracosactid

- *Phân tích*: Phối hợp hai chế phẩm gây hạ kali máu dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali trong máu, và nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh bằng muối kali, nếu cần. Hạ kali máu thể hiện lâm sàng bằng mệt nhọc, thậm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý đến mất nước quá mức (khi gắng sức hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy kéo dài), làm trầm trọng thêm sự mất kali. Trường hợp cần thiết, có thể khuyên bổ sung tạm thời kali (chuối, mận hoặc muối ka li).

Cura các loại

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng chẹn thần kinh-cơ, do hạ kali máu, nhất là với các thuốc loại cura không khử cực.
- *Xử lý*: Định lượng kali máu có thể cần, trước khi dùng thuốc loại cura không khử cực.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Tác dụng hạ huyết áp nhẹ của dextropropoxyphen. Với các thuốc hạ huyết áp khác, sẽ tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Cần thiết phải theo dõi huyết áp trong khi phối hợp (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc.) Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Điều chỉnh liều, của một hoặc hai thuốc nếu cần. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh, nếu bị chóng mặt lúc bắt đầu điều trị, nên gặp lại thầy thuốc để điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc, tuỳ trường hợp. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ khi ở tư thế nằm hoặc ngồi mà chuyển sang tư thế đứng thì phải từ từ.

Diazoxid

- *Phân tích:* Tương tác ở 3 khâu: 1/ Tăng tác dụng làm tăng glucose máu;

  2/ Tăng tác dụng làm tăng acid uric máu;

  3/ Tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Phối hợp chỉ có thể thực hiện tại bệnh viện. Tuỳ theo mục tiêu điều trị và sinh bệnh lý của người bệnh, lưu ý ba tác dụng này để theo dõi lâm sàng và sinh học phù hợp.

Didanosin

- *Phân tích*: Cộng hợp các tác dụng không mong muốn: tăng nguy cơ viêm tuỵ do thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng, và nếu cần, theo dõi sinh học chức năng tuỵ (amylase máu và amylase nước tiểu) khi bị đau bụng.

Disopyramid

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, ngăn ngừa hạ kali máu bằng cách tăng cường theo dõi và theo dõi điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Nên nhớ rằng hạ kali máu thể hiện bằng: mệt nhọc, yếu cơ thậm chí chuột rút). Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Fibrat

- *Phân tích:* Cạnh tranh ở các vị trí gắn với protein huyết tương kèm với tăng tác dụng lợi tiểu và tăng mất kali. Tương tác này được nêu trong y văn với riêng furosemid (thuốc lợi tiểu thải kali), cần được thừa nhận với các thiazid lợi tiểu.
- *Xử lý:* Theo dõi phối hợp này và thông báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc mọi bất thường sinh học hoặc lâm sàng. Tăng cường theo dõi ở người suy thận.

Insulin

- *Phân tích:* Trong nhóm các thuốc lợi tiểu quai, có mô tả những tính chất gây tăng glucose máu của furosemid, có thể dẫn đến giảm tác dụng của các thuốc chống tiểu đường. Cơ chế chưa sáng tỏ.
- *Xử lý:* Có thể dùng thuốc lợi tiểu ở người tiểu đường, nhưng người kê đơn phải chú ý về những biến đổi glucose máu có thể có và điều chỉnh liều tuỳ theo kết quả sinh học.

Nicorandil; nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc nào có tính chất chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Đặc biệt thận trọng ở người bệnh cao tuổi.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Rối loạn điện giải do thuốc lợi tiểu gây nên có thể dẫn đến loạn nhịp tim do digitalis. Cơ chế do sự tăng bài xuất kali và magnesi làm ảnh hưởng đến hoạt động của cơ tim.
- *Xử lý*: Khi dùng phối hợp những thuốc này, đo hàm lượng kali và magnesi trong huyết tương. Tránh tình trạng hạ kali hoặc hạ magnesi huyết ở bệnh nhân điều trị glycosid trợ tim bằng cách giảm natri trong ăn uống, bổ sung hoặc dùng thuốc lợi tiểu giữ kali/magnesi thay cho thuốc lợi tiểu thải kali.

Quinidin hoặc dẫn chất ; sotalol

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh (rối loạn nhịp thất) khi phối hợp một thuốc lợi tiểu thải kali và một thuốc chống loạn nhịp. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhìn được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thìu: cảm giác ngất mà không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp các thuốc lợi tiểu thải kali với thuốc chống loạn nhịp này, phải ngăn ngừa hạ kali bằng cách bổ sung kali có tính toán và nếu cần thiết, làm điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Hạ kali máu thể hiện bằng tình trạng mệt nhọc, yếu cơ thậm chí co cứng cơ. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc điều trị.

Sulfonylurea

- *Phân tích*: Các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng glucose máu khi đói và có thể làm giảm hạ glucose máu do sulfonylurea. Tác dụng này có thể xảy ra sau nhiều ngày hoặc nhiều tháng sau khi dùng thiazid. Hạ natri máu cũng có thể xảy ra. Cơ chế:do thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm sự nhạy cảm của mô đối với insulin, giảm sự tiết insulin hoặc làm tăng sự mất kali, gây ra tăng glucose máu.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ glucose máu ở người bệnh. Nếu thấy tăng glucose máu, có thể phải tăng liều của sulfonylurea.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng ure máu ở người suy thận, cơ chế chưa rõ. Riêng tetracyclin có thể đã gây tăng ure máu. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này có lẽ không lớn.
- *Xử lý*: Nếu ure máu tăng ở người bệnh, có thể do một hoặc hai thuốc này. Có lẽ không cần phải can thiệp lâm sàng. Nhưng nếu tăng ure máu chứng tỏ có rối loạn chức năng thì nên cân nhắc ngừng một hoặc có thể cả hai thuốc.

Thuốc có tác dụng cường giao cảm alpha hoặc beta

- *Phân tích:* Tác dụng làm hạ huyết áp của thuốc lợi niệu thải kali có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý:* Việc theo dõi huyết áp phải thường xuyên. Mọi sự đều phụ thuộc vào bối cảnh điều trị và dạng bào chế đã dùng. Nếu có thể, phải tránh phối hợp để ngăn chặn nguy cơ quan trọng về biến động huyết áp.

Thuốc cường thần kinh giao cảm beta

- *Phân tích:* Tương tác kiểu đối kháng dược lý. Các thuốc giống beta có tác dụng tăng huyết áp, tác dụng này có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thải kali.
- *Xử lý:* Theo dõi đều đặn huyết áp. Thông tin cho người bệnh về nguy cơ biến đổi huyết áp, xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn và tính đến dạng thuốc sử dụng để đánh giá mức độ nặng nhẹ về biến động huyết áp (dùng các thuốc giống beta trong hen hoặc trong doạ đẻ non)

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Nguy cơ hạ huyết áp do giảm thể tích máu.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết động học và điều chỉnh các rối loạn chuyển hoá. Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa thông tin cho thầy thuốc gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc đối quang có iod

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ suy thận cấp, nếu đã bị mất nước do thuốc lợi tiểu (đặc biệt khi phối hợp với các chất chứa ba iod ion hoá và chất chứa sáu iod).
- *Xử lý:* Nên tiếp nước cho người bệnh trước khi dùng thuốc đối quang có iod. Khuyên người bệnh thông tin cho bác sĩ X quang là đang điều trị thuốc lợi tiểu để có những biện pháp cần thiết.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc gây hạ kali máu dẫn đến tăng nguy cơ hạ kali máu, nhất là khi các thuốc nhuận tràng được dùng dài ngày.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu và hiệu chỉnh lại bằng bổ sung muối kali, nếu cần. Hạ kali máu thể hiện lâm sàng bằng mệt nhọc, thậm chí co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Chú ý đến mất nước quá mức (khi gắng sức hoặc nóng nhiều hoặc tiêu chảy kéo dài) làm trầm trọng thêm sự mất kali. Nếu cần, có thể khuyên bổ sung tạm thời kali (chuối, mận hoặc muối kali).

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Nguy cơ hạ huyết áp nặng và / hoặc suy thận cấp, trong trường hợp hạ natri máu. Mất muối và nước quan trọng hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến tăng kích thích hệ renin - angiotensin; do chẹn hệ này, thuốc ức chế enzym chuyển có thể dẫn đến tụt huyết áp đột ngột ngay từ lần uống thuốc đầu tiên và suy thận cấp, nhưng hiếm hơn.
- *Xử lý*: Nếu điều trị lợi tiểu được tiến hành trước đó, cho ngừng thuốc lợi tiểu trong hai đến ba ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, rồi dùng lại thuốc lợi tiểu sau đó, nếu cần. Luôn luôn bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển với liều thấp, rồi tăng dần liều, nếu cần thiết. Điều thận trọng này có giá trị cả trong điều trị tăng huyết áp động mạch và điều trị suy tim. Theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển. Phải nhớ rằng có sự phối hợp các thuốc lợi tiểu thải kali với các thuốc ức chế enzym chuyển trong một số biệt dược, với liều tối ưu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Calci

- *Phân tích:* Với các thiazid lợi tiểu, sự phối hợp đều đặn có thể dẫn đến tăng calci máu, do giảm đào thải calci ở nước tiểu.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này trước khi bổ sung calci cho người bệnh. Chú ý nhất là người bệnh cao tuổi đang điều trị digitalin và polyvitamin (vitamin D).

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp: Các thuốc chống viêm không steroid ức chế sự tổng hợp ở thận của các prostaglandin gây giãn mạch và / hoặc dẫn đến giữ muối và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bị mất nước.
- *Xử lý:* Cần đảm bảo tiếp nước tốt cho người bệnh, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), huyết áp ổn định, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp. Thận trọng đặc biệt khi phối hợp với indometacin và các salicylat liều cao.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch, trong và sau khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều lượng, nhấn mạnh kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hoặc các thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp cùng với các thuốc gây mê barbituric có thể gây tụt huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đang dùng.

LỢI TIỂU THẨM THẤU

Chất phân tử lượng thấp, có tác dụng chống phù nhanh và kéo dài

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MANITOL dung dịch tiêm truyền 20%

- Mannitol dung dịch tiêm truyền 20%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp**: Tăng độ thẩm thấu của huyết tương có từ trước; mất nước chủ yếu trong tế bào.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Suy tim:** Nguy cơ rối loạn nước điện giải.
- **Trường hợp**: Tăng độ thẩm thấu của huyết tương, mất nước trong tế bào

LƯU HUỲNH

Nguyên tố vô cơ có tác dụng chống viêm.
Dùng trong bệnh thấp, bệnh mũi và bệnh ngoài da

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LƯU HUỲNH

- Sacnel kem bôi da 0,5%
- Sulfothiorine pantothénique viên bạc 0,3g
- Sulfonyl Monal viên nhai 0,20g
- Thiofon viên hoàn 0,02g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Các trường hợp**: Không dung nạp lưu huỳnh.

MACROLID

Kháng sinh có hoạt phổ giới hạn đối với vi khuẩn Gram dương.
Trái với những giả thuyết trước đây, không có mối quan hệ nào giữa cấu trúc và tác dụng cho phép giải thích những tương tác khác nhau liên quan đến macrolid

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ERYTHROMYCIN

- Apo - Erythro base viên nén 250mg
- Apo - Erythro S viên nén 250mg (dạng stearat)
- Ery viên bao 500mg (dạng ethylsuccinat)

GÓI CỐM pha hỗn dịch uống 125 mg; 250mg (dạng ethylsuccinat)

- Eryacne 4% Gel bôi da (dạng base)
- Erycin viên nén bao phim 500mg
- Eryderm dung dịch bôi da
- Erylik gel bôi da 4% (+ tretinoin)
- Erythrocine viên nén bao phim 500 mg; cốm pha hỗn dịch uống 250 mg/ml
- Erythromycin Domesco gói bột pha uống 250mg (dạng ethylsuccinat)
- Stiemycin dung dịch dùng ngoài 2%

Clarithromycin

- Caricin viên nén bao phim 250 mg; 500 mg
- Clar 250 hoặc 500 viên nén 250 mg; 500 mg
- Claranta viên nén 250 mg; 500 mg
- Clari viên nén 250 mg
- Claricin viên nén 500 mg
- Clariom viên nén bao phim 250 mg
- Clarisol viên nén 250 mg

- Claritek viên nén 250 mg
- Clarithromycin viên nén 250 mg; 500 mg
- Clathrimax viên nén bao phim 250 mg
- Cleron viên nén 500 mg, bột pha hỗn dịch uống 125mg/5ml
- Crixan viên nén 500 mg
- Cyta viên nén 250 mg
- Dorobit viên nén 250mg (dùng phối hợp với tipidazol + omeprazol)
- Klacid viên nén 250mg
- Klacid fort và Klacid MR viên nén bao phim 500mg
- Opeclacine viên nén bao phim 250 mg; 500mg

Roxithromycin

- Arbid 150 viên nén 150mg
- Dorolid viên bao 150mg, gói bột uống 150mg
- Roxitacin viên bao 150mg
- Roxithromycin viên nén 150mg
- Rulid viên nén 150 mg

Spiramycin

- Doropycin viên bao phim 1,5 M.IU- Gói bột uống 7500.000 IU
- Neumomicid viên bao phim 1,5 và 3 M.IU.
- Novomycine viên bao phim 1,5 M.IU gói bột uống 750.000 IU.
- Rodogyl viên bao phim 750.000 IU + metronidazol 125 mg; các biệt dược phối hợp spiramycin với metronidazol (xem ở mục "Nitromidazol")
- Rovamycine viên bao phim 1,5 và 3 M.IU.

Josamycin

- Josacine viên nén 50mg; 200 mg, nang 500mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp quá mẫn** với các macrolid, dùng chiến lược điều trị bằng kháng sinh khác.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Phần lớn macrolid (josamycin, spiramycin, troleandomycin, midecamycin, roxithromycin) đều qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Tính vô hại chưa được xác định.
- **Suy gan:** Một số dẫn chất (erythromycin estolat và nhất là triacetyloleandomycin) độc với gan và gây viêm gan ứ mật, đôi khi tăng transaminase, có thể là do phản ứng quá mẫn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; bretylium; disopyramid; halofantrin; pentamidin; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol; vincamin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh do cộng hợp tác dụng, và chỉ được mô tả độc nhất với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức). Trong họ macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt dạng tiêm tĩnh mạch là có thể gây nên loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ thất).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này, và không được kê đơn. Ngay khi dùng đơn độc, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng có thể gây loạn nhịp tim. Do đó, khuyên không nên tiêm nhanh cả liều, mà phải tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay gián đoạn thời gian truyền mỗi lần tối thiểu 60 phút.

Benzamid

- *Phân tích:* Theo hiểu biết hiện nay, trong nhóm macrolid chỉ có erythromycin tiêm tĩnh mạch là có thể tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp với duy nhất một chất trong nhóm benzamid là sultoprid (Barnetil). Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức). Trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây loạn nhịp tim (kéo dài đoạn QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, blốc nhĩ thất).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này và không được kê đơn. Ngay khi dùng đơn độc, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng gây loạn nhịp tim. Khuyên không nên tiêm nhanh cả liều, mà phải

tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay gián đoạn, thời gian truyền mỗi lần tối thiểu 60 phút.

Bepridil

- *Phân tích*: Theo hiểu biết hiện nay, trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin dạng tiêm tĩnh mạch là có thể gây loạn nhịp tim (kéo dài đoạn QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ thất). Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này và không được kê đơn. Chỉ riêng erythromycin dưới dạng tiêm tĩnh mạch cũng có thể gây loạn nhịp tim. Do đó khuyên không nên tiêm thuốc này cả liều quá nhanh một lần, mà phải tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc ngắt đoạn, thời gian truyền mỗi lần ít nhất phải kéo dài 60 phút.

Cisaprid

- *Phân tích*: Tương tác dược động học, có thể dẫn đến xuất hiện xoắn đỉnh ở người có tố bẩm. Có lẽ đó là do các macrolid nói chung, và erythromycin tiêm tĩnh mạch nói riêng đã ức chế được enzym chuyển hoá cisaprid (Prepulsid). Chỉ spiramycin (Rovamycin) là không thuộc trong trường hợp này.
- *Xử lý*: Hoặc tạm thời ngừng cisaprid, hoặc kê đơn một kháng sinh thuộc họ khác (thí dụ beta lactamin).

Ergotamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ tai biến thiếu máu cục bộ nặng các đầu chi, có thể dẫn tới hoại tử, do ức chế chuyển hoá ergotamin ở gan (hiện nay, chưa được mô tả với spiramycin, roxithromycin, clarithromycin).
- *Xử lý:* Phải hết sức thận trọng, vì thông điệp chính thức được áp dụng cho tất cả các macrolid. Các bác sĩ kê đơn đều tránh phối hợp thuốc này, cho nên hầu như không có ý kiến và nhận xét gửi về Trung tâm cảnh giác thuốc. Chống chỉ định phối hợp thuốc với tất cả các macrolid, trừ spiramycin. Các dẫn chất hydrogen hoá khác của cựa loã mạch (dihydroergocornin, dihydroergocristin, dihydroergotoxin...) không gây tương tác thuốc này

Statin; thuốc ức chế HMG-CoA reductase

- *Phân tích*: Kết hợp thuốc có thể gây bệnh về cơ nặng hay tiêu cơ vân do nồng độ các thuốc ức chế HMG-CoA reductase tăng lên trong huyết tương. Cơ chế có thể do ức chế chuyển hoá thuốc qua CYP_3A_4.

- *Xử lý*: Nếu có thể, dùng một thuốc khác thay thế. Cần phải nhắc nhở các bệnh nhân dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase báo cáo mọi trường hợp đau cơ, yếu cơ không rõ nguyên nhân.

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích*: Trong hiểu biết hiện nay về nhóm macrolid, erythromycin tiêm tĩnh mạch, josamycin có thể tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng cùng với astemizol (Hismanal) (giảm dị hoá các kháng histamin ở gan).
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp thuốc. Thay đổi chiến lược điều trị. Chọn một chất kháng sinh khác có thể tiêm được hoặc chọn một kháng H_1 không an thần khác, không có những nhược điểm nói trên: cetirizin, loratadin.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Tăng cường các tác dụng (chỉ của triazolam và midazolam) khi phối hợp với erythromycin, hoặc roxythromycin hoặc clarithromycin (ức chế enzym).
- *Xử lý:* Tuỳ theo benzodiazepin được dùng, mức độ nặng nhẹ của tương tác có thay đổi: Với midazolam phải tính đến tương tác để lựa chọn liều lượng. Với triazolam, cần tránh phối hợp thuốc do trong y văn đã mô tả những rối loạn ứng xử.

Buspiron

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với các kháng sinh macrolid, nồng độ buspiron trong huyết tương có thể tăng cao, làm tăng tác dụng dược lý và độc tính của thuốc. Cơ chế có thể do các kháng sinh macrolid đã ức chế CYP_3A_4, là enzym xúc tác cho chuyển hoá buspiron.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ đáp ứng của người bệnh khi bắt đầu dùng, khi ngừng hay khi thay đổi liều của kháng sinh macrolid ở người bệnh đang dùng buspiron. Còn nếu người bệnh đang dùng kháng sinh macrolid, mà dùng thêm buspiron thì nên thận trọng chỉ dùng với liều thấp, và hiệu chỉnh liều nếu cần thiết. Azithromycin và dirithromycin không bị chuyển hoá qua CYP_3A_4, nên có thể không tương tác với buspiron.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ carbamazepin trong huyết thanh do ức chế enzym, có thể dẫn tới rối loạn thăng bằng, buồn nôn, nôn, ngủ gà. Tăng nồng độ này đã được mô tả với erythromycin, TAO, josamycin và clarithromycin.
- *Xử lý:* Chọn một kháng sinh khác hay một macrolid khác không gây tương tác (roxithromycin...), hoặc hiệu chỉnh liều lượng carbamazepin theo kết quả

định lượng nồng độ trong huyết tương. Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc có thể xuất hiện.

Các chất ức chế tái thu nhận serotonin

- *Phân tích*: Các chất ức chế tái thu nhận serotonin, cụ thể là sertralin, fluoxetin dùng kết hợp với kháng sinh macrolid sẽ bị ức chế chuyển hoá, có thể gây nên hội chứng serotonin: dễ kích động, tăng trương lực cơ, giật rung cơ, giảm ý thức.
- *Xử lý:* Nếu không tránh được kết hợp thuốc này, cần hiệu chỉnh liều sertralin, fluoxetin khi bắt đầu, khi ngừng dùng, khi thay đổi liều dùng kháng sinh macrolid. Theo dõi chặt chẽ trạng thái của người bệnh.

Cilostazol

- *Phân tích:* Khi dùng cilostazol đồng thời với một số kháng sinh macrolid (cụ thể erythromycin, clarithromycin, troleandomycin) thì nồng độ của cilastazol trong huyết tương tăng lên, làm tăng tác dụng dược lý và độc tính. Cơ chế là do kháng sinh macrolid đã ức chế CYP_3A_4 có trách nhiệm trong chuyển hoá cilostazol.
- *Xử lý*: Cần phải giảm liều cilostazol nếu dùng đồng thời với các kháng sinh macrolid kể trên.

Corticoid - khoáng; glucocorticoid

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc này. Tương tác chỉ mới được ghi nhận với erythromycin tiêm tĩnh mạch trong họ macrolid. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức). Các thuốc gây hạ kali máu tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh với các thuốc không chống loạn nhịp.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý những dấu hiệu lâm sàng, báo hiệu hạ kali máu như: mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; tetracosactid; thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng, chỉ mới được mô tả với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có

thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức). Trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây loạn nhịp tim (kéo dài đoạn QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, blốc nhĩ thất).

- *Xử lý:* Chống chỉ định tương tác có tiềm năng gây tử vong này, và không được kê đơn. Ngay khi dùng một mình, erythromycin tiêm tĩnh mạch đã có thể gây loạn nhịp tim. Khuyên không nên tiêm nhanh cả liều một lần, mà phải truyền tĩnh mạch liên tục hay từng đợt, thời gian truyền mỗi lần ít nhất là 60 phút.

Penicilin

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của macrolid có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của penicilin. Tác dụng diệt khuẩn này thể hiện trên vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển theo hàm mũ. Tính đối kháng này có thể có hại trong điều trị viêm màng não, vì cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý:* Tính tới nguy cơ này theo bối cảnh sinh - bệnh lý cụ thể. Có thể thực hiện phối hợp thuốc này tuỳ theo thuốc và các chủng gây bệnh (cần chú ý đến những nồng độ ức chế tối thiểu - MIC).

Pimozid

- *Phân tích:* Các kháng sinh macrolid ức chế sự chuyển hoá pimozid ở gan qua xúc tác của CYP_3A_4, làm tăng nồng độ thuốc này trong huyết tương, có thể gây độc với tim.
- *Xử lý*: Tránh dùng kháng sinh macrolid cùng với pimozid.

Repaglinid

- *Phân tích:* Một số kháng sinh macrolid, cụ thể là clarithromycin, erythromycin có thể làm tăng nồng độ repaglinid trong huyết tương, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng phụ của thuốc. Cơ chế có thể là do các kháng sinh macrolid nói trên ức chế CYP_3A_4 xúc tác cho chuyển hoá repaglinid.
- *Xử lý:* Với người bệnh đang dùng repaglinid, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose máu khi bắt đầu dùng và khi ngừng dùng kháng sinh macrolid. Hiệu chỉnh liều repaglinid nếu cần.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, nên có nguy cơ cảo cạnh tranh giữa ritonavir với các thuốc được chuyển hoá hay nghi ngờ được chuyển hoá bởi isoenzym này. Cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó và gây nguy cơ làm tăng đáng kể nồng độ thuốc trong huyết tương. Có nguy cơ co cứng bụng kèm theo buồn nôn và nôn (đã được mô tả với erythromycin, azithromycin, clarithromycin). Tương tác dược động học về chuyển hoá.

- *Xử lý:*
  + Erythromycin: Theo dõi chặt chẽ người bệnh đề phòng xuất hiện tác dụng độc, và khi cần giảm liều lượng thuốc kháng sinh.
  + Clarithromycin: Định lượng đều đặn creatinin máu. Không hiệu chỉnh liều lượng nếu chức năng thận bình thường. Khi suy thận, hiệu chỉnh liều lượng theo độ thanh lọc creatinin. Chú ý đến người bệnh cao tuổi.

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Tương tác này chỉ đúng với sparfloxacin (Zagam). Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng điện sinh lý khi phối hợp với erythromycin tiêm tĩnh mạch, nhưng với các macrolid khác thì hiện nay chưa thấy nói tới. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý các dấu hiệu lâm sàng, báo hiệu hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý*: Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tránh dùng những phối hợp thuốc gây nguy cơ cho người bệnh cao tuổi.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrolimus và creatinin trong huyết thanh khi dùng erythromycin, clarithromycin, josamycin (và triacetyloleandomycin). Có thể do ức chế chuyển hoá tacrolimus ở gan và ruột. Tương tác dược động học về chuyển hoá.
- *Xử lý*: Cần phải giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương khi dùng và khi ngừng thuốc.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng nồng độ theophylin trong máu, kèm theo nguy cơ quá liều, nhất là ở trẻ em. Điều này chưa được nói tới với spiramycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin, dirithromycin và midecamycin.

- *Xử lý*: Hiệu chỉnh lại liều lượng theo kết quả định lượng theophylin. Nếu không, thay thế bằng kháng sinh khác.

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp chỉ được mô tả với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức). Những thuốc gây hạ kali máu tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp với các thuốc không chống loạn nhịp. Tương tác chỉ mới được ghi nhận với sultoprid trong nhóm benzamid và erythromycin tiêm tĩnh mạch trong nhóm macrolid.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, cần phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý những dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; fluvoxamin; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; methotrexat; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn chất của imidazol

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban đỏ ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng nồng độ các chất này trong máu: Đã mô tả mất vận động và ảo giác khi phối hợp thuốc này (chưa mô tả với roxithromycin, midecamycin và spiramycin). Cơ chế còn chưa rõ. Có thể là macrolid (erythromycin và josamycin) ức chế chuyển hoá bromocriptin.
- *Xử lý*: Tương tác này được nói tới trong y văn, và cần được khẳng định bằng các nhận xét. Tuy nhiên có nguy cơ tăng nồng độ bromocriptin trong máu.

Vấn đề là tìm hiểu nồng độ này có tăng đến mức gây độc theo liều lượng dùng không ? Cần theo dõi lâm sàng.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và tăng creatinin máu do ức chế chuyển hoá ciclosporin ở gan. Tương tác này đã được mô tả với erythromycin, TAO, và clarithromycin.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp ciclosporin với erythromycin, TAO. Đối với các macrolid khác, phải theo dõi.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Erythromycin và clarithromycin có liên quan đến sự tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh, có thể đến mức xuất hiện dấu hiệu nhiễm độc. Cơ chế của tương tác này khá độc đáo: đối với erythromycin sinh khả dụng của digoxin tăng, có thể do erythromycin đã làm tăng tháo các chất ra khỏi dạ dày, ngoài ra, erythromycin và clarithromycin còn ức chế vi khuẩn khá kinh điển có trong ruột bình thường là *Eubacterium lentum*, vi khuẩn này chuyển hoá digoxin ở khoảng 10% số người bệnh, như vậy, làm giảm gián tiếp chuyển hoá của digoxin.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng. Cần theo dõi nồng độ digoxin trong và sau khi điều trị với erythromycin. Đối với macrolid khác, vẫn phải cảnh giác. Thông báo cho người bệnh biết những triệu chứng nhiễm độc digoxin: buồn nôn, rối loạn thị giác về màu sắc...

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan. Erythromycin có thể là chất ức chế enzym, có khả năng ức chế chuyển hoá acid valproic và dẫn đến ngộ độc.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa, và hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Omeprazol

- *Phân tích*: Tăng pH dạ dày, nên omeprazol góp phần làm tăng tính vững bền của clarithromycin, kèm theo tăng nồng độ macrolid này và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó trong các mô và dạ dày.

- *Xử lý*: Tương tác thuốc này có thể có một ý nghĩa lâm sàng tích cực, nhưng còn cần phải khẳng định tiếp.

Rifabutin

- *Phân tích*: Tương tác được mô tả với clarithromycin, gây nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn của rifabutin (viêm màng mạch nho) do nồng độ của chất này và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó tăng lên.
- *Xử lý*: Đảm bảo theo dõi lâm sàng đều đặn.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Dùng đồng thời với các thuốc kháng acid, thấy nồng độ đỉnh của azithromycin sẽ giảm đáng kể.
- *Xử lý:* Tránh kê đơn một thuốc kháng acid cùng với azithromycin. Có thể khắc phục tương tác này bằng cách uống 2 thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xuất huyết (đặc biệt với warfarin) do giảm chuyển hoá và giảm thanh lọc các thuốc này, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi (đến nay chưa có tài liệu nói tới tương tác với roxithromycin).
- *Xử lý:* Khi dùng phối hợp thuốc này, phải theo dõi tỷ lệ chuẩn quốc tế INR hay tỷ lệ prothrombin trong và sau khi điều trị bằng macrolid (nhất là với TAO và erythromycin). Tương tác này đôi khi khó quản lý trong một giai đoạn ngắn.

Zidovudin

- *Phân tích*: Clarithromycin có thể làm giảm nồng độ zidovudin trong huyết tương.
- *Xử lý*: Nếu đáp ứng với zidovudin giảm sau khi bắt đầu điều trị với clarithromycin, phải tăng liều zidovudin, hoặc dùng một kháng sinh khác, dựa theo kết quả kháng sinh đồ.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Levodopa

- *Phân tích*: Spiramycin có thể ức chế hấp thu carbidopa là chất thường được dùng phối hợp với levodopa như một chất ức chế dopa - decarboxylase, do đó làm tăng nồng độ levodopa trong huyết thanh, đồng thời hạn chế levodopa vượt qua hàng rào máu - não, và làm giảm hoạt tính của thuốc.
- *Xử lý*: Để tránh thất bại trong điều trị, tính tới tương tác này khi xác định chiến lược điều trị. Chọn một macrolid khác nếu có thể.

MAGNESI (MUỐI)

Các muối magnesi có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MAGNESI HYDROXYD viên nén 400 mg; 250 mg phối hợp với Alusi hydroxyd

- Maalox viên nén 400 mg phối hợp với Alusi hydroxyd
- Macgel viên nén 250 mg phối hợp với Alusi hydroxyd

MAGNESI TRISILICAT viên nén ngậm

- Magnomint viên nén ngậm

MAGNESI LACTAT viên nén bao; dung dịch uống

- Magné B_6 viên nén bao
- Magie B_6 dung dịch uống

MAGNESI CARBONAT viên nén

- Topaal viên nén

MAGNESI SULFAT nang

- Spasmag nang

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy thận**: Nguy cơ tăng magnesi máu

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Các thuốc loại cura

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng phong bế thần kinh - cơ nặng lên và không tiên đoán được, nhất là khi dùng magnesi tiêm.
- *Xử lý*: Liệu pháp thường thực hiện ở bệnh viện và trước khi phẫu thuật. Phải tính đến nguy cơ này và phải chuẩn bị thật chu đáo để tránh nguy cơ này.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Tiêm tĩnh mạch muối calci hay magnesi đồng thời với các thuốc digitalis có thể gây tử vong. Dùng calci hay magnesi hoặc vitamin D uống phối

hợp với glycosid trợ tim có thể gây loạn nhịp thất (ngoại tâm thu, nhịp tim nhanh, rung thất).

- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng phối hợp muối calci tiêm tĩnh mạch với digitalis. Thay đổi chiến lược điều trị. Phối hợp calci hay magnesi uống và vitamin D với thuốc digitalis cần được theo dõi (lâm sàng, và nếu cần, làm điện tâm đồ).

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Các muối magnesi (kháng acid), do tác dụng kiềm hoá nước tiểu, có thể làm tăng nồng độ quinidin trong huyết tương và kéo theo quá liều.
- *Xử lý*: Xem xét nguy cơ này dựa theo liều lượng của các chế phẩm. Nếu cần, nghiên cứu một chiến lược điều trị khác. Có thể theo dõi pH nước tiểu bằng các băng giấy chỉ thị.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Tetracyclin

- *Phân tích:* Tương tác hoá - lý. Ở đây có sự tạo phức giữa các cation với các tetracyclin, làm giảm hấp thu tetracyclin và gây nguy cơ điều trị thất bại (Fe^{2+}, Al^{3+}, Ca^{2+}).
- *Xử lý*: Đối với tetracyclin thế hệ I (terramycin...). nguy cơ này lớn: sự hấp thu bị ức chế tới 75%. Với các tatracyclin thế hệ II, giảm hấp thu khoảng 20% và hầu như không có ý nghĩa lâm sàng.

MEDIFOXAMIN

Thuốc chống trầm cảm, không thuộc các loại ba vòng hay ức chế MAO, cùng tham gia với hệ dopaminergic, và ở mức độ ít hơn với hệ noradrenergic

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MEDIFOXAMIN viên nén 50 mg

- Cledial viên nén 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Phì đại tuyến tiền liệt/u tuyến tiền liệt:** Nguy cơ bí tiểu tiện, do tác dụng kháng cholinergic.
- **Các trường hợp khác:** Quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thức ăn/rượu**: Phải tránh uống rượu trong khi điều trị.
- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc vào sữa ở chuột cống.
- **Tăng nhãn áp:** Tác dụng kháng cholinergic thể hiện ở giãn đồng tử có thể dẫn tới cơn tăng nhãn áp cấp tính ở người bệnh có tố bẩm góc mống mắt - giác mạc hẹp.
- **Thời kỳ mang thai:** Do không có thông tin chính xác.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Các trường hợp khác:** Như phần lớn các thuốc chống trầm cảm, trong chứng hạ huyết áp có thể thấy tăng tác dụng hạ huyết áp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Với một số chất, có thể thấy một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần lễ điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Tốt nhất, không nên phối hợp hai chất này, vì thầy thuốc kê đơn không chắc chắn là người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm với những người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và các thuốc hoặc chế phẩm khác có rượu.

Benzodiazepin; dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không nên dùng thêm rượu, không uống thuốc hoặc chế phẩm khác có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc tương tự; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, tác dụng ức chế hô hấp và tác dụng hạ huyết áp. Ngoài ra khi đã bị phụ thuộc thuốc, việc phối hợp hai thuốc có thể làm tăng tính phụ thuộc đó.

- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không uống thêm thuốc và các chế phẩm khác có rượu.

Buspiron

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Với một số chất có thể thấy một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần lễ điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tốt nhất không nên phối hợp hai thuốc, vì thầy thuốc kê đơn không thể đảm bảo người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người đứng máy. Không uống rượu và thuốc hoặc các chế phẩm khác có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực. Cần chú ý rilmenidin dùng với liều bình thường không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc này.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải tính tới nguy cơ này để tính toán liều lượng của hai thuốc. Phải nghĩ tới giảm tính tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống và không tự ý dùng các thuốc hoặc chế phẩm có chứa rượu.

Disopyramid

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kháng cholinergic kiểu khô miệng, bí tiểu tiện và táo bón.
- *Xử lý*: Lưu ý đến những nhược điểm này. Nếu vì mục đích điều trị mà phải phối hợp thuốc, báo cho người bệnh biết những nhược điểm đó. Cần tránh dùng cho người có bệnh tuyến tiền liệt và bệnh tăng nhãn áp.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Gluthetimid có tính kháng cholinergic và an thần. Như vậy phối hợp thuốc làm tăng tác dụng kháng cholinergic và an thần, thể hiện ở tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, và tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Lưu ý đến những nhược điểm này. Nếu vì mục đích điều trị mà phải phối hợp thuốc, báo cho người bệnh biết những nhược điểm đó. Cần tránh dùng cho người có bệnh về tuyến tiền liệt và bệnh tăng nhãn áp. Cân nhắc

nguy cơ theo dạng bào chế: cần cẩn thận với thuốc nhỏ mắt. Theo dõi các thuốc người bệnh tự ý dùng. Chú ý đến người lái xe và người đứng máy.

Kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kháng cholinergic (nhất là với các thuốc phenothiazin kháng H_1) do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng này biểu hiện tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón. Chú ý ketotifen (Zaditen) và oxatomid (Tinset) có thể không có tác dụng kháng cholinergic. Như vậy tương tác không bao hàm các thuốc này.
- *Xử lý*: Cần lưu ý đến các nhược điểm của loại thuốc này. Nếu vì mục đích điều trị mà phải phối hợp thuốc, thông báo cho người bệnh về các nhược điểm đó. Tránh dùng cho người có bệnh về tuyến tiền liệt và người tăng nhãn áp. Cân nhắc nguy cơ cả theo dạng bào chế: Thận trọng với các thuốc nhỏ mắt. Theo dõi cả những thuốc người bệnh tự ý dùng.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng. Ngoài ra còn có thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Thuốc ức chế MAO ít được dùng, các tương tác có nhiều. Do ít được kê đơn, nên những nhận xét về cảnh giác thuốc cũng hiếm. Tuy vậy, cần phải thận trọng đảm bảo từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc mới kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

Thuốc chống động kinh không barbituric; baclofen; benzamid; butyrophenon; carbamat hoặc chất tương tự; carbamazepin; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác; mianserin; thuốc an thần kinh khác; phenothiazin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến làm tăng các tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tính tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Không nên uống rượu; không uống thuốc hoặc chế phẩm khác có rượu.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen hoặc thuốc gây mê khác

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật thông báo cho thầy thuốc gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Tăng tính chất kháng cholinergic (nhất là với phenothiazin kháng H_1) do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng này biểu hiện ở tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Phải lưu ý đến những nhược điểm của loại thuốc này. Nếu vì mục đích điều trị mà phải phối hợp, thông báo cho người bệnh những nhược điểm đó. Tránh dùng cho người có bệnh tuyến tiền liệt và người tăng nhãn áp. Cân nhắc nguy cơ cả theo dạng bào chế: thận trọng với các thuốc nhỏ mắt. Theo dõi cả những thuốc mà người bệnh tự ý dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có khả năng tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Chú ý đến tương tác dược lực này để xác định mục đích chính trong điều trị. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc, nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Barbituric

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc. Phải nghĩ đến giảm tính tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên họ không uống rượu, và không tự ý dùng thêm thuốc hoặc các chế phẩm khác có chứa rượu.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương kèm theo tác dụng an thần rất mạnh, rất nguy hiểm với người lái xe và người đứng máy.
- *Xử lý*: Thầy thuốc kê đơn phải chú ý tới sự tăng tác dụng an thần này để đưa ra những lời khuyên thích hợp cho người bệnh: không được lái xe hoặc đứng máy; báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm này.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tính đến nguy cơ này khi gây mê và lựa chọn liều dùng.

MELPHALAN

Thuốc chống ung thư, kìm tế bào, alkyl hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MELPHALAN viên nén 2 mg; 5 mg; dung dịch tiêm tĩnh mạch 50 mg

- Alkeran viên nén 2 mg; 5 mg; dung dịch tiêm tĩnh mạch 50 mg
- Sarcolysin viên nén 2 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Phải là bác sĩ chuyên khoa mới kê đơn sử dụng các thuốc này cho người bệnh. Như vậy các chống chỉ định sẽ được xem xét tuỳ theo tình trạng người bệnh và do bác sĩ chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai chất ức chế miễn dịch, có thể dẫn tới phát triển u lympho giả. Có sự hiệp đồng các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về chức năng thận.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc, nếu có thể, xem xét lại chiến lược điều trị. Nếu cần, phối hợp thuốc này chỉ được thực hiện tại một cơ sở chuyên khoa, có sự theo dõi đều đặn chức năng thận.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn ứng với chủng của vaccin do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Khoảng cách giữa lúc dùng hai thứ thuốc từ ba tháng đến một năm, và tùy thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất; colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng đồng thời một chất kìm tế bào với một thuốc chống thống phong (gút) sẽ làm tăng nồng độ acid uric. Ngoài ra, còn có nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu do cộng hợp các tác dụng không mong muốn của các thuốc.

- *Xử lý*: Nên tránh dùng hai thuốc này đồng thời, vì có thể thất bại trong điều trị bệnh thống phong. Nên dùng alopurinol (ức chế tổng hợp acid uric) hơn là các chất gây acid uric niệu để tránh các bệnh về thận.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B tiêm với các chất độc với tủy khác, đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ, và khi cần, giảm liều lượng.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluro 5; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; mercaptopurin; methotrexat; penicillamin hoặc thuốc tương tự; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư khác nhau; uracil; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, nên tránh phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng mỗi thuốc với liều thấp , và theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp này dành cho các thầy thuốc chuyên khoa, và các phác đồ điều trị thường đã được xác định rõ.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt. Dùng clozapin đơn độc cũng có thể làm mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp, với mỗi thuốc phải dùng với liều thấp. Không có gì cho phép dự báo mất bạch cầu hạt xảy ra khi dùng clozapin. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một chất kìm tế bào vẫn có giá trị. Tuy vậy, người bệnh vẫn cần được cảnh báo chỉ sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng là phải ngừng điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tác dụng ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Interleukin là thuốc chỉ được dùng tại cơ sở chuyên khoa, vì mức độ nghiêm trọng của bệnh. Khi đó, những tương tác cần được cân nhắc và tất cả các chức năng của cơ thể đều phải theo dõi liên tục. Theo dõi huyết đồ là bắt buộc.

Pentostatin

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai chất ức chế tuỷ xương có thể gây rối loạn huyết học nghiêm trọng tùy theo thời gian điều trị.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc đòi hỏi phải theo dõi về mặt huyết học.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt. Với các phenicol, ngay khi dùng đơn độc cũng có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, với mỗi thuốc phải dùng liều thấp. Không có gì có thể dự báo mất bạch cầu hạt do các phenicol. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh cần được cảnh báo chỉ sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng là phải ngừng dùng phenicol.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các thuốc độc với tuỷ khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay những rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và nếu cần, giảm liều dùng.

MERCAPTOPURIN

Chất kìm tế bào, chống chuyển hoá, tác dụng ở khâu chuyển hoá các purin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MERCAPTOPURIN viên nén 50 mg

- Purinethol viên nén 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Phải là thầy thuốc chuyên khoa mới kê đơn dùng những thuốc này cho người bệnh. Như vậy, các chống chỉ định được xem xét theo tình trạng của người bệnh và phải được thầy thuốc chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Các chất ức chế enzym HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các chất ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý:* Mặc dầu những trường hợp được thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, nhưng nguy cơ tiềm tàng tồn tại với simvastatin và pravastatin. Nên tránh phối hợp thuốc.

Olsalazin

- *Phân tích*: Olsalazin làm tăng tác dụng dược lý và độc tính các thiopurin (mercaptopurin, azathioprin). Có thể có sự tích lũy các thiopurin, do olsalazin ức chế thiopurin methyltransferase trong hồng cầu.
- *Xử lý*: Theo dõi chức năng huyết học một cách chặt chẽ và hiệu chỉnh liều lượng thuốc nếu cần.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý:* Nếu cần, tăng cường theo dõi chức năng gan. Tránh những phối hợp thuốc gây nguy cơ với người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây thư doãi cơ không khử cực

- *Phân tích:* Khi kết hợp với mercaptopurin, azathioprin, thì tác dụng dược lý của các thuốc gây thư doãi cơ có thể bị giảm hay bị đảo ngược. Có thể là do có sự ức chế phosphodiestease ở tận cùng thần kinh vận động, tạo ra tác dụng kháng cura.
- *Xử lý*: Điều chủ yếu phải theo dõi liên tục chức năng hô hấp. Nếu kết hợp thuốc, phải giảm liều mercaptopurin, azathioprin.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn ứng với chủng của vaccin, do tính chất ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Phải bảo đảm khoảng cách giữa lúc dùng hai thuốc này là từ ba tháng đến một năm, và phụ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Alopurinol ức chế chuyển hoá oxy hoá azathioprin và mercaptopurin (tác dụng như chất ức chế xanthin oxydase, là enzym xúc tác cho giáng hoá purin thành acid uric), gây nguy cơ tích luỹ các chất chống chuyển hoá gồm các base purin.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải giảm liều chất chống chuyển hoá từ 25% đến 30%.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tuỷ khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu và các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và, nếu cần, phải giảm liều lượng thuốc.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro 5 uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; methotrexat; penicilamin hoặc thuốc tương tự; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư khác nhau; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh phối hợp thuốc. Nếu cần phối hợp, với mỗi thuốc phải dùng liều thấp, và theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp thuốc này dành cho các thầy thuốc chuyên khoa, và các phác đồ điều trị thường đã được xác định rõ.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tính chất ức chế miễn dịch. Do tính chất ức chế miễn dịch quá mạnh, có nguy cơ phát triển các u lympho giả.
- *Xử lý:* Cần suy nghĩ kỹ về việc phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch này, phải cân nhắc tương quan giữa nguy cơ và lợi ích theo mục đích điều trị. Phối hợp thuốc này phải được thực hiện tại một cơ sở chuyên khoa, và phải theo dõi người bệnh thật chặt chẽ.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ với clozapin dùng đơn độc, đã có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý*: Nếu cần kết hợp, với mỗi thuốc phải dùng liều thấp. Không có gì có thể báo trước xuất hiện mất bạch cầu hạt do clozapin. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh cần được cảnh báo chỉ sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng là phải ngừng điều trị clozapin.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào với một thuốc chống bệnh thống phong làm tăng nồng độ acid uric. Ngoài ra còn tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu do cộng hợp các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng hai thuốc này đồng thời, vì có thể điều trị bệnh thống phong sẽ thất bại. Nên dùng alopurinol (chất ức chế tổng hợp acid uric) hơn là dùng các thuốc gây acid uric niệu, để tránh các bệnh về thận.

Dactinomycin; pentostatin

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể kéo theo các rối loạn huyết học nghiêm trọng tuỳ theo thời gian điều trị.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải theo dõi huyết học.

Dantrolen; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Phối hợp với một thuốc kìm tế bào gây giảm hấp thu khoảng 50% các thuốc họ digitalis do tổn thương niêm mạc ruột.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc digitalis huyết thanh trong suốt thời gian điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Mục đích chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến ở thận. Interleukin cũng độc với gan. Như vậy có sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và ức chế tuỷ xương.

- *Xử lý*: Chỉ có thể tiến hành điều trị ở cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên. Trong hoàn cảnh đó, phải xem xét tương tác theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan và ức chế tuỷ xương, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Với sự có mặt của hai thuốc độc với gan, sẽ có nguy cơ cộng hợp các độc tính với gan. Với natri valproat, thường gặp viêm gan tiêu tế bào không hồi phục, nên rất nghiêm trọng; trái lại, với mercaptopurin, đôi khi thấy viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị, nhưng lại có thể gây tử vong nếu không ngừng điều trị. Dấu hiệu lâm sàng báo trước, có thể là suy nhược, chán ăn, ủ rũ, ngủ gà, nôn, đau bụng (và xuất hiện lại các cơn động kinh).
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ chức năng gan (mỗi tuần). Các test thử kinh điển bao gồm các test phản ánh tổng hợp protein (chủ yếu test về tỷ lệ prothrombin, tỷ lệ fibrinogen, các yếu tố đông máu), bilirubin, transaminase, phosphatase kiềm. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng phản ánh tổn thương gan: suy nhược, chán ăn, ủ rũ, ngủ gà, nôn, đau bụng (và xuất hiện lại các cơn động kinh).

Niridazol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc độc với gan. Đồng thời lại có độc tính với thần kinh của niridazol. Có nguy cơ xuất hiện co giật, loạn tâm thần và độc với gan khi phối hợp thuốc.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Paracetamol

- *Phân tích*: Paracetamol dùng lâu dài với liều trên 6 gam/ngày (tuỳ theo thể trọng) sẽ gây độc với gan (viêm gan kiểu tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc độc với gan khác, nguy cơ độc với gan tăng thêm.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng

chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt. Ngay với các phenicol chỉ dùng đơn độc, cũng có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, với mỗi thuốc nên dùng liều thấp. Không có gì báo trước xuất hiện mất bạch cầu hạt do các phenicol. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh cần được cảnh báo chỉ sốt nhẹ, viêm họng, và loét miệng là phải ngừng dùng phenicol.

Vàng

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và với máu.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) và huyết đồ hoặc nếu có thể, phải hoãn một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các thuốc độc với tuỷ xương khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và nếu cần, giảm liều lượng thuốc.

METHADON

Dẫn chất của opi, dùng cho cai nghiện ma tuý

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METHADON viên nén 10 mg

- Methadon viên nén 10 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trẻ em/trẻ bú mẹ:** Chống chỉ định với trẻ dưới 15 tuổi vì chưa thử nghiệm.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Methadon qua được sữa mẹ. Methadon trong sữa có thể tránh cho đứa trẻ mới sinh các hậu quả cai ma tuý đột ngột.
- **Thời kỳ mang thai**: Methadon qua hàng rào nhau thai. Phải cân nhắc thật chính xác tương quan nguy cơ/lợi ích đối với mẹ và con. Nhiều khi phải dùng liều cao hơn bình thường trong thời kỳ mang thai. Cần có những biện pháp đối với trẻ mới sinh để tránh các tác dụng của cai thuốc đột ngột.
- **Suy hô hấp:** Nguy cơ tăng ức chế hô hấp. Cấm dùng khi suy hô hấp nặng.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Hen; tiểu đường; suy gan; suy thận; phì đại tuyến tiền liệt; người bệnh cao tuổi**: Do các tác dụng không mong muốn của methadon.
- **Các trường hợp khác**: Suy tuyến thượng thận. Giảm năng giáp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Chất chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Hiệp đồng các tác dụng của hai thuốc cùng họ.
- *Xử lý:* Tránh dùng thêm một chất chủ vận morphin cho người bệnh đang cai nghiện ma tuý.

Chất chủ vận đối kháng morphin

- *Phân tích*: Với các chất chủ vận đối kháng morphin (kiểu Temgesic), phải chú ý đến giảm tác dụng giảm đau do phong bế cạnh tranh các thụ thể morphin.
- *Xử lý:* Chọn một thuốc giảm đau khác cho người nghiện ma tuý đang cai nghiện.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Hydantoin

- *Phân tích*: Hydantoin làm giảm tác dụng của methadon. Người bệnh dùng methadon dài hạn có thể xuất hiện triệu chứng cai thuốc. Nguyên nhân có thể do hydantoin làm tăng sự chuyển hoá và thanh lọc methadon.
- *Xử lý*: Phải tăng liều methadon khi điều trị cùng với hydantoin.

Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosid (NNRT inhibitors)

- *Phân tích:* Các chất ức chế NNRT làm tăng chuyển hoá methadon ở gan qua xúc tác của CYP_3A_4, nên tác dụng của methadon bị giảm, thể hiện qua sự xuất hiện các triệu chứng cai thuốc.
- *Xử lý:* Khi bắt đầu dùng liệu pháp thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosid như Efavirenz, Nevirapin, thì phải dự kiến trước việc tăng liều methadon. Theo dõi sự xuất hiện các triệu chứng cai nghiện, và khi ngừng dùng các chất ức chế NNRT, phải theo dõi các dấu hiệu quá liều methadon. Hiệu chỉnh liều methadon khi cần.

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}: có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị hay nghi ngờ bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá, vì vậy có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Có nguy cơ an thần rất mạnh và suy hô hấp nặng. Tương tác dược động học về chuyển hoá.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về xuất hiện các tác dụng độc, và nếu cần, giảm liều methadon.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng cường tác dụng an thần của rượu do tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Tránh kê đơn các thuốc dùng rượu làm tá dược. Khuyên không nên uống rượu trong quá trình cai nghiện, nhất là với người lái xe và người đứng máy. Khuyên không nên dùng các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Citalopram

- *Phân tích*: Tăng nồng độ methadon trong huyết tương: Có nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương và theo dõi xuất hiện các dấu hiệu quá liều (ngủ gà, lú lẫn...). Giảm liều khi cần.

Griseofulvin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính griseofulvin.
- *Xử lý:* Phải tính tới nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp thuốc. Tầm quan trọng của tương tác này còn cần phải xác định thêm.

Rifabutin; rifampicin

- *Phân tích:* Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc, gây giảm nồng độ methadon trong huyết tương và nguy cơ xuất hiện hội chứng cai nghiện.
- *Xử lý*: Tăng số lần dùng methadon, khoảng 2 đến 3 lần mỗi ngày, thay cho một lần mỗi ngày.

Thuốc an thần kinh khác nhau

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nguy cơ an thần, gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm đối với người lái xe và người đứng máy. Khuyên không dùng đồ uống, hoặc thuốc có rượu, đặc biệt với người lái xe và người đứng máy.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin

- *Phân tích:* Tương tác dược động học do ức chế enzym. Có nguy cơ quá liều, nguy cơ suy hô hấp. Tương tác này cần khẳng định thêm.
- *Xử lý*: Tương tác này đòi hỏi phải cảnh giác. Người bệnh khó thở chứng tỏ quá liều methadon: điều trị bằng naloxon nếu cần (ở cơ sở chuyên khoa).

Thuốc gây acid hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Thuốc gây acid hoá nước tiểu làm tăng sự thanh lọc methadon ở thận do tăng sự ion hoá của thuốc.
- *Xử lý*: Có thể tận dụng tương tác này khi dùng methadon quá liều.

Zidovudin

- *Phân tích:* Các thuốc này làm tăng nồng độ zidovudin huyết tương, do giảm chuyển hoá zidovudin.
- *Xử lý:* Giảm liều zidovudin. Theo dõi các tác dụng không mong muốn của zidovudin (theo dõi huyết học và lâm sàng).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amineptin; baclofen; barbituric; benzamid; benzodiazepin; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; chất ức chế hệ thần kinh trung ương khác nhau; clonidin hoặc thuốc tương tự; dextropropoxyphen; fluoxetin; fluvoxamin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; kháng histamin kháng H_1 an thần; medifoxamin; oxaflozan; paroxetin; phenytoin; procarbazin; reserpin; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương kèm theo an thần mạnh, đặc biệt có hại đối với người lái xe và người đứng máy.

- *Xử lý*: Bác sĩ kê đơn phải lưu ý đến tác dụng an thần mạnh này để cho người bệnh những lời khuyên thích hợp: không lái xe, không vận hành máy móc tự động đòi hỏi phải tỉnh táo theo dõi, thông báo cho người xung quanh biết nguy cơ.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tính tới nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng hai thuốc. Phải nghĩ tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không dùng rượu và các chế phẩm có rượu.

METHENAMIN

Thuốc sát khuẩn đường tiết niệu, hay dùng trong phối hợp thuốc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METHENAMIN viên nén bao

- Mictasol blue viên nén bao 50mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Methenamin qua được sữa mẹ (không thấy hậu quả rõ ràng).
- **Thời kỳ mang thai:** Methenamin qua hàng rào nhau thai (không thấy hậu quả rõ ràng).

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy thận:** Nguy cơ tích luỹ trong máu (không thấy hậu quả, tuy nhiên nồng độ formol trong nước tiểu sẽ không đủ để có tác dụng).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Sulfamid kháng khuẩn; sulfamid hạ glucose máu; sulfasalazin hoặc dẫn chất; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Trong nước tiểu acid, methenamin giáng hoá thành formol, tạo nguy cơ kết tủa với các sulfamid ít hoà tan, có thể gây tinh thể niệu và sỏi thận.

- *Xử lý*: Nên thay bằng các thuốc khác.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Trong nước tiểu acid, methenamin giáng hoá thành formol, tạo nguy cơ kết tủa với sulfamid ít hoà tan (furosemid có cấu trúc sulfamid), gây nên tinh thể niệu và sỏi thận.
- *Xử lý*: Nên chọn thuốc khác thay thế.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Chất kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Hoạt tính của methenamin là do thuốc thủy phân trong nước tiểu thành formol (tác dụng sát khuẩn) và amoni hydroxyd. Phản ứng thủy phân này chỉ xảy ra khi nước tiểu có pH acid. Như vậy, nên dùng phối hợp với một chất acid hoá nước tiểu để tạo điều kiện cho phản ứng thủy phân này. Khi nước tiểu có pH > 5, thì tác dụng methenamin bị ức chế.
- *Xử lý:* Tránh kê đơn đồng thời một chất kiềm hoá nước tiểu và methenamin. Cũng chú ý tránh kê những thuốc kháng acid có nhôm, magnesi hay calci hydroxyd... làm tăng pH nước tiểu. Khi dùng methenamin phải hiệu chỉnh pH nước tiểu ≤ 5.

METHOTREXAT

Thuốc kìm tế bào, kháng folat

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METHOTREXAT dung dịch tiêm 25 mg/mL; 100 mg/mL; viên nén 2,5 mg; dung dịch 50 mg/5mL; dung dịch đông khô pha tiêm 50 mg/lọ

- Methotrexat dung dịch tiêm 25 mg/mL; 100 mg/mL; viên nén 2,5 mg
- Methotrexat " Ebewe" dung dịch 50 mg/5mL
- Methotrexat Roger Bellon dung dịch đông khô pha tiêm 50 mg/lọ

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Phải là bác sĩ chuyên khoa mới kê đơn loại thuốc này. Khi đó các chống chỉ định phải được xem xét tuỳ theo tình trạng của người bệnh, và phải được bác sĩ chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Indometacin hoặc dẫn chất; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Tăng độc tính của methotrexat với máu do methotrexat bị đẩy ra khỏi liên kết với protein và/hoặc do giảm đào thải ở thận. Tác dụng này phụ thuộc vào liều (tác dụng với ketoprofen quan trọng hơn).
- *Xử lý*: Có thể gặp tương tác này ở cơ sở bệnh viện. Khi dùng methotrexat với liều cao, phải ngừng thuốc chống viêm không steroid 12 đến 24 giờ trước đó, cho đến khi nồng độ methotrexat trở về trị số không độc. Mặc dầu tương tác này chưa được mô tả với tất cả các thuốc chống viêm không steroid, nhưng nên áp dụng quy tắc này, và tránh kê đơn hai loại thuốc đó đồng thời.

Probenecid

- *Phân tích*: Probenecid ức chế sự đào thải methotrexat qua thận. Có thể dùng phối hợp thuốc này để giảm liều methotrexat, nhưng do độc tính nội tại của methotrexat, phối hợp này trở nên nguy hiểm, nếu được thực hiện một cách vô ý.
- *Xử lý*: Cách dùng probenecid để làm chậm đào thải nhiều thuốc có thể và đã được áp dụng để giảm liều lượng các thuốc đó. Nhưng phải hết sức cảnh giác với những nguy cơ tiềm ẩn và với tăng độc tính của thuốc phối hợp. Phải nghiên cứu kỹ hoàn cảnh sinh bệnh lý cụ thể.

Pyrazol

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt và tăng tác dụng độc với máu của methotrexat, do bị đẩy khỏi các liên kết với protein và/hoặc giảm đào thải qua thận.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc này. Chọn một thuốc chống viêm khác, và tôn trọng các quy tắc kê đơn: Khi dùng methotrexat liều cao, phải ngừng thuốc chống viêm không steroid 12 giờ đến 24 giờ trước đó, cho đến khi nồng độ methotrexat trở về trị số không gây độc.

Trimethoprim; zidovudin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng trên dehydrofolat reductase, có thể dẫn tới thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, nên dùng liều thấp cho mỗi chất, và theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp thuốc này dành cho các bác sĩ chuyên khoa, và các phác đồ điều trị thường đã được xác định rõ ràng. Có thể bổ sung thêm acid folinic.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Các thuốc trong nhóm methotrexat này tác động như những chất đối kháng với acid folic, do ức chế dihydrofolat reductase. Tương tác càng có ý nghĩa nếu liều dùng càng cao và thời gian điều trị càng dài.
- *Xử lý:* Tương tác này được sử dụng khi quá liều methotrexat. Dùng acid folinic thay cho acid folic.

Amiodaron

- *Phân tích*: Độc tính của methotrexat có thể tăng lên khi dùng kết hợp với amiodaron. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý*: Khi bắt đầu dùng amiodaron, phải theo dõi chặt chẽ người bệnh về các dấu hiệu nhiễm độc methotrexat.

Aminosid dùng đường tiêm hay dùng tại chỗ; foscarnet

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Cộng hợp các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý*: Loại phối hợp thuốc này có thể hay gặp, nhất là tại cơ sở bệnh viện. Cách dùng thuốc chỉ một lần trong ngày làm giảm độc tính với tai và thận, nhưng khi cần phối hợp thuốc, vẫn nên hiệu chỉnh liều lượng theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Đặc biệt phải chú ý khi dùng cho người bệnh cao tuổi.

Các chất ức chế enzym HMG - CoA reductase

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời với các chất ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý:* Dù cho những trường hợp đã thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, nhưng vẫn có nguy cơ tiềm tàng với simvastatin và pravastatin. Nên tránh cách phối hợp thuốc này.

Các penicilin

- *Phân tích:* Nồng độ methotrexat trong huyết thanh có thể tăng, làm tăng nguy cơ độc tính. Cơ chế có thể do ức chế cạnh tranh sự bài tiết methotrexat ở ống thận.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh về độc tính của methotrexat và đo hàm lượng methotrexat 2 lần mỗi tuần trong ít nhất 2 tuần đầu. Có thể phải tăng liều và thời gian dùng giải cứu bằng leucovorin. Nếu cần dùng một kháng sinh phổ rộng, ceftazidim có thể ít gây tương tác hơn.

Omeprazol

- *Phân tích*: Dùng kết hợp, omeprazol có thể làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương, làm tăng độc tính của thuốc. Có thể là do omeprazol đã làm giảm sự thanh lọc methotrexat qua thận.
- *Xử lý*: Nếu có thể, ngừng dùng omeprazol vài ngày trước khi bắt đầu dùng methotrexat. Có thể xem xét thay thế omeprazol bằng các thuốc đối kháng H_2 (như cimetidin)

Tacrin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Kê đơn*: Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tránh các phối hợp thuốc gây nguy cơ với những người bệnh cao tuổi.

Tetracyclin

- *Phân tích*: Dùng chung với các tetracyclin, nồng độ methotrexat có thể tăng lên trong huyết tương, gây nguy cơ độc (ức chế tuỷ xương). Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu không thể tránh dùng doxycyclin hay một tetracyclin nào khác cùng với methotrexat ở liều cao, cần phải theo dõi chặt chẽ nồng độ methotrexat trong huyết tương, và theo dõi những triệu chứng nhiễm độc thuốc ở người bệnh.

Vaccin sống đã làm giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn ứng với chủng của vaccin, do hoạt tính ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Phải tiêm chủng và dùng thuốc cách nhau từ 3 tháng đến 1 năm, tuỳ theo mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; dantrolen; estrogen hoặc thuốc tránh thai estroprogestogen; etretinat hoặc dẫn chất; fluvoxamin; griseofulvin; macrolid; natri valproat hoặc dẫn chất; procarbid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển

hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Aminosid uống

- *Phân tích*: Có thể giảm hấp thu methotrexat và giảm hệ vi khuẩn đường ruột có nhiệm vụ chuyển hoá methotrexat. Giảm đáp ứng với methotrexat.
- *Xử lý*: Tại cơ sở chuyên khoa, việc dùng các aminosid uống phải thận trọng, khi dùng methotrexat. Cần hết sức cảnh giác.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc khác độc với tuỷ đòi hỏi phải hết sức thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ, và nếu cần, giảm liều dùng.

Các thuốc chống ung thư khác; azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro 5 uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; procarbazin; penicilamin hoặc thuốc tương tự; thiotepa; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh dùng phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc, và phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp thuốc này dành cho các nhà chuyên khoa, và các phác đồ điều trị thường đã được xác định rõ.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tính chất ức chế miễn dịch. Do tác dụng ức chế miễn dịch quá lớn, có nguy cơ xuất hiện u lympho giả.
- *Xử lý:* Cần phải suy nghĩ kỹ khi phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch, và phải cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích theo mục tiêu điều trị. Phối hợp thuốc chỉ được thực hiện ở cơ sở chuyên khoa, và phải theo dõi người bệnh chặt chẽ.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt. Với clozapin, có thể mất bạch

cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong ngay khi chỉ dùng đơn độc (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý*: Tránh phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không có gì báo trước mất bạch cầu hạt khi dùng clozapin. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một chất kìm tế bào vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh cần được cảnh báo chỉ sốt nhẹ, viêm họng, và loét miệng là phải ngừng điều trị.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống thống phong làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Ngoài ra còn có nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do cộng hợp các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng hai thuốc này cùng lúc, vì có thể liệu pháp chống bệnh thống phong sẽ thất bại. Nên dùng alopurinol (chất ức chế tổng hợp acid uric), thay cho việc dùng các thuốc bài acid uric đường niệu để tránh những bệnh về thận.

Dactinomycin D

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Phối hợp với một thuốc kìm tế bào sẽ gây kém hấp thu các thuốc digitalis khoảng 50%, do tổn thương niêm mạc ruột hồi phục được.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc digitalis trong huyết thanh trong suốt thời gian điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính điều trị ung thư dạng tuyến ở thận. Interleukin cũng độc với thận và gan. Như vậy, có phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và thận và ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý:* Điều trị này chỉ có thể thực hiện tại một cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi phải theo dõi liên tục. Khi đó, cần xem xét tất cả theo trạng thái chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan và thận và ức chế tuỷ xương, phải theo dõi huyết đồ và các chức năng gan và thận (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin, creatinin máu), hoặc, nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc.

Paracetamol

- *Phân tích*: Paracetamol, khi dùng lâu dài với liều trên 6 gam/ngày (tuỳ theo thể trọng) độc với gan (viêm gan kiểu tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc khác độc với gan, nguy cơ độc với gan tăng lên.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguồn gốc do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với các phenicol, chỉ dùng đơn độc, cũng có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải dùng mỗi thuốc với liều thấp. Không có gì báo trước được sự mất bạch cầu hạt do các phenicol. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy vậy, người bệnh cần được báo trước nếu chỉ sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng cũng phải ngừng dùng phenicol.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng không mong muốn của methotrexat, có thể là do tăng ức chế dihydrofolat reductase.
- *Xử lý*: Phải tính tới nguy cơ này khi điều trị methotrexat, thường thực hiện tại một cơ sở chuyên khoa.

Pyrimethamin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do cộng hợp các tác dụng trên dihydrofolat reductase, có thể dẫn tới thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải dùng liều lượng thấp cho mỗi thuốc, và phải theo dõi huyết đồ. Phối hợp thuốc này dành cho các bác sĩ chuyên khoa, và các phác đồ điều trị thường đã được xác định rõ. Có thể bổ sung thêm acid folinic.

Niridazol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc độc với gan. Ngoài ra còn có độc tính với thần kinh của niridazol. Có nguy cơ xuất hiện co giật, loạn tâm thần và độc tính với gan, khi phối hợp thuốc.

- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc phải hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguồn gốc do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xơ gan vì đây là hai chất độc với gan.
- *Xử lý*: Tính tới mục tiêu cuối cùng điều trị. Người bệnh thường được nằm tại bệnh viện, và không có điều kiện uống rượu thường xuyên. Nếu phải tiếp tục điều trị ngoại trú, yêu cầu người bệnh không được uống rượu.

Sulfamid chống nhiễm khuẩn

- *Phân tích*: Tăng tác dụng độc với máu của methotrexat, do đẩy chất này khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương.
- *Xử lý*: Nếu cần, định lượng nồng độ methotrexat trong huyết tương. Hiệu chỉnh liều lượng trong điều trị và khi ngừng dùng sulfamid chống nhiễm khuẩn.

Sulfasalazin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Sulfamid đẩy thuốc này khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương và/hoặc ức chế dị hoá thuốc này, gây tăng nửa đời nồng độ thuốc trong huyết thanh.
- *Xử lý*: Cần phải hiệu chỉnh liều lượng trong và sau điều trị sulfamid.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Natri bicarbonat làm tăng đào thải methotrexat qua thận.
- *Xử lý:* Tính chất này có thể dùng để tạo điều kiện đào thải methotrexat trong liệu pháp dùng liều cao, và để tránh kết tủa methotrexat trong các ống thận.

Vàng

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và máu.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan và máu, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), và huyết đồ, hoặc, nếu có thể phải hoãn một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da...

Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to thì hướng về nguồn gốc do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các test thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Barbituric

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng không mong muốn của methotrexat, có thể do tăng ức chế dihydrofolat reductase.
- *Xử lý:* Ghi nhớ nguy cơ này khi điều trị bằng methotrexat.

Phenytoin

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng không mong muốn của methotrexat, có thể do tăng ức chế dihydrofolat reductase.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp thuốc, phải tính tới nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn. Thay thế thuốc chống động kinh khi cần, nếu phối hợp thuốc phải dùng lâu dài.

METHYLDOPA

Thuốc chống tăng huyết áp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METHYLDOPA viên nén bao phim 250 mg; 125 mg; viên nén 250 mg

- Aldomet viên nén bao phim 250 mg
- Aldomet M viên nén bao phim 125 mg
- Apo- Methyldopa viên nén 250 mg
- Dopegyt viên nén 250 mg
- Novo- Medopa viên nén 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Rối loạn chuyển hoá porphyrin**: Tăng các cơn.
- **Các trường hợp**: Tai biến mạch máu não và động mạch vành mới xảy ra là các chống chỉ định dùng methyldopa. Cũng như vậy, nên tránh dùng chất này trong trường hợp: u tế bào ưa crom, quá mẫn đã biết với chất này.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Trầm cảm:** Methyldopa tác dụng như một cơ chất cạnh tranh của dopa-decarboxylase, làm giảm nồng độ noradrenalin và serotonin trong não. Thiếu hụt monoamin này có thể là nguyên nhân các rối loạn tâm thần và nhất là các đợt trầm cảm hay xảy ra.
- **Bệnh về máu:** Nguy cơ thiếu máu tan máu khi điều trị kéo dài. Có thể 10-20% người bệnh có phản ứng dương tính với thử nghiệm Coombs sau 6 đến 12 tháng điều trị.
- **Suy gan**: Methyldopa độc với gan và là nguyên nhân hoại tử tế bào gan kèm vàng da.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho bú**: Methyldopa qua được sữa mẹ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Methyldopa không gây quái thai, và vì tác dụng khá ngắn nên ít nguy hiểm, mặc dầu thuốc qua được hàng rào nhau thai.
- **Suy thận**: Cần giảm liều lượng.
- **Người bệnh cao tuổi**: Methyldopa gây hạ huyết áp và an thần, do giảm trương lực giao cảm. Các tác dụng này đặc biệt nguy hiểm đối với người bệnh cao tuổi, do xơ cứng động mạch thường kèm theo tăng huyết áp. Phải giảm liều.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Các estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Tăng huyết áp do các thuốc uống ngừa thai gây ra thường kháng lại liệu pháp dùng methyldopa. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Việc khống chế huyết áp trong trường hợp này rất khó khăn, thậm chí không thực hiện được. Thay đổi chiến lược điều trị.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzamid; phenothiazin; thuốc an thần kinh khác nhau

- *Phân tích:* Nói chung, với các thuốc an thần kinh, có nguy cơ làm hạ huyết áp do phong bế tái hấp thu các chất chuyển hoá của methyldopa trong các nơron adrenergic. Nguy cơ hạ huyết áp thế đứng tăng lên với tất cả các thuốc an thần kinh.

- *Xử lý*: Trong quá trình tìm kiếm một trạng thái cân bằng về huyết áp, bác sĩ kê đơn phải tính đến nguy cơ có những biến động về huyết áp khi dùng những thuốc an thần kinh, để chọn một liệu pháp thích hợp. Nếu cần phối hợp thuốc này, khuyên người bệnh dùng thuốc đều đặn vào giờ nhất định và tăng cường tự theo dõi. Nếu không, cần thay đổi chiến lược điều trị. Khuyên người bệnh đến khám lại nếu thấy huyết áp biến động nhiều.

Butyrophenon

- *Phân tích:* Nói chung, với các thuốc an thần kinh, có nguy cơ làm hạ huyết áp do phong bế tái hấp thu các chất chuyển hoá của methyldopa trong các nơron adrenergic. Nguy cơ hạ huyết áp thế đứng tăng lên với tất cả các thuốc an thần kinh. Ngoài ra, với haloperidol (thuộc họ butyrophenon), thấy có sa sút trí tuệ, mất phương hướng, suy giảm tư duy. Tuy vậy, tương tác này cần được khẳng định, khi có các nhận xét khác không nói tới vấn đề này.
- *Xử lý:* Cần thận trọng với haloperidol, và phải đánh giá đầy đủ các nguy cơ do phối hợp thuốc này. Nếu thấy rối loạn tâm thần, ngừng ngay haloperidol và chuyển ngay nhận xét đến Trung tâm cảnh giác thuốc. Nếu cần phối hợp thuốc, phải thông báo cho người bệnh, dùng thuốc đều dặn vào những giờ nhất định và tăng cường tự theo dõi. Nếu không, cần thay đổi chiến lược điều trị. Khuyên người bệnh đến khám lại nếu thấy huyết áp biến động nhiều.

Levodopa

- *Phân tích:* Tương tác dược lực. Có khả năng cản trở tác dụng chống Parkinson của levodopa. Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo nguy cơ loạn tâm thần.
- *Xử lý:* Nên chọn một chiến lược điều trị khác.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Có thể thấy một số tác dụng tâm thần - vận động khi dùng một số thuốc, nhất là trong tuần lễ điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp hai chất này, vì bác sĩ kê đơn không đảm bảo được người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần, gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không dùng các chế phẩm có rượu và không nên uống rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Amphetamin là một chất cường giao cảm trực tiếp, và do đó có tác dụng làm tăng huyết áp. Sự phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp dẫn tới đối kháng tác dụng, và khó khăn rất lớn để đạt cân bằng huyết áp.

- *Xử lý:* Với người bệnh tăng huyết áp, phải tránh kê đơn các amphetamin.

Baclofen

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và hiệu chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp chính trong đơn, trong khi điều trị và khi ngừng phối hợp thuốc.

Các chất ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích:* Có phối hợp các thuốc chống tăng huyết áp, tăng mạnh nguy cơ tụt huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý:* Nhắc người bệnh tăng cường tự theo dõi và phân chia các lần uống thuốc đều đặn trong ngày. Chú ý đến người bệnh cao tuổi để họ hiểu cách phân chia liều.

Các thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp qua phẫu thuật thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Carbamat hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Phải tính tới nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ tới giảm tính tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không nên uống rượu, không dùng thuốc và chế phẩm có rượu.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng hoặc nhẹ khác nhau. Nếu cần, hiệu chỉnh liều lượng của một hoặc cả hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc để hiệu chỉnh lại liều dùng nếu thấy chóng mặt lúc mới dùng thuốc. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc chống tăng huyết áp có thể thực hiện. Tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng nghiêm trọng và tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

- *Xử lý:* Thông báo cho người bệnh biết các nguy cơ, và rải đều các lần uống thuốc trong ngày. Cẩn thận với người lái xe và đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu, không dùng thuốc và các chế phẩm có rượu.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và hiệu chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp chính trong đơn, trong điều trị và khi ngừng dùng clozapin.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Dextropropoxyphen có tác dụng hạ huyết áp nhẹ. Khi phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác sẽ tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Cần phải theo dõi huyết áp khi phối hợp thuốc (trong điều trị và sau khi ngừng dùng một trong hai thuốc). Tuỳ theo thuốc đã dùng, hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ khác nhau. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng một hoặc hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để hiệu chỉnh lại liều lượng nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi để sang tư thế đứng.

Diazoxyd

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Diazoxyd là một thuốc gây tăng glucose máu, vì vậy cần phải cảnh giác khi phối hợp hai thuốc theo mục đích điều trị chính và phải theo dõi đều đặn huyết áp.

Didanosin

- *Phân tích*: Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: tăng các nguy cơ xuất hiện viêm tuỵ, do thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và nếu cần , khi thấy đau bụng, theo dõi sinh học chức năng tuỵ (amylase máu và amylase nước tiểu).

Furosemid hoặc thuốc tương tự; reserpin; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Tăng tác dụng làm hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Phải hiệu chỉnh lại liều lượng, và phải thiết lập một kế hoạch dùng thuốc. Cần nhấn mạnh người bệnh phải tuân thủ kế hoạch điều trị. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh tự đo (hay nhờ đo) đều đặn huyết áp cho đến khi đạt cân bằng huyết áp.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc làm hạ huyết áp, tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng quan trọng.
- *Xử lý*: Thông tin cho người bệnh và chia nhiều lần uống trong ngày.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng làm hạ huyết áp, thường hay dùng trong điều trị và cần liều thích hợp.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi huyết áp động mạch. Nhấn mạnh về sự tuân thủ và giờ giấc uống thuốc đều đặn, khi dùng liệu pháp hai thuốc. Cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư tuyến của thận. Interleukin cũng độc với gan. Như vậy đó là sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý:* Cách điều trị này chỉ được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên. Trong trường hợp này nên cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn một trong hai liệu trình, nếu có thể.

Lithi

- *Phân tích*: Methyldopa có thể làm tăng lithi máu và dẫn đến quá liều lithi cùng với các dấu hiệu độc thần kinh.
- *Kê đơn*: Phối hợp này cần có sự điều chỉnh liều lithi lúc bắt đầu, khi đang và cả khi ngừng điều trị bằng methyldopa. Nếu cần, nên theo dõi cẩn thận lithi máu.

Nicorandil

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp động mạch trong và khi ngừng một trong hai liệu trình, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Niridazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc độc với gan. Niridazol cũng gây độc thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc với gan, nếu phối hợp thuốc.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn nếu có thể, một

trong hai liệu trình. Kiểm tra chắc chắn là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì phải hướng về nguyên nhân do thuốc. Căn cứ kết quả xét nghiệm sinh học, phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan ứ mật phục hồi được sau khi ngừng điều trị.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc có thể dẫn đến thay đổi huyết áp quan trọng. Ngoài ra còn thêm các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO ít được sử dụng, tương tác lại nhiều nên ít được kê đơn, do đó có ít nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên vẫn nên thận trọng giữ khoảng cách từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc, trước khi kê đơn lại thuốc ức chế MAO.

Sotalol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp, một phối hợp có thể thực hiện được về mặt dược lý và điều trị. Tuy nhiên nên nhớ rằng sotalol được dùng nhiều làm thuốc chống loạn nhịp hơn là thuốc chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp, trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Tiến hành điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc cùng kê đơn với chất này. Các tương tác cũng giống như của levodopa và nên đọc ở họ thuốc này.
- *Xử lý:* Cần phải điều chỉnh liều, xây dựng kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh người bệnh phải tuân thủ kế hoạch dùng thuốc. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo (hoặc nhờ đo) huyết áp đều đặn cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Carbamazepin; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc cường giao cảm alpha-beta

- *Phân tích:* Methyldopa kích thích các thụ thể alpha-adrenergic, do đó làm tăng tác dụng của các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý:* Nếu dùng thêm thuốc cường giao cảm $alpha_1$ sau methyldopa, có thể giảm tác dụng hạ huyết áp cần tìm kiếm. Nếu methyldopa được thêm vào sau, tác dụng hạ huyết áp sẽ tăng. Khi phối hợp, cần bắt đầu bằng liều thấp. Nên nhớ là các dạng tại chỗ có thể có tác dụng toàn thân tuỳ theo bối cảnh sử dụng.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích:* Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hoặc các thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp với các thuốc gây mê barbituric có thể gây tụt huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Phải chú ý đến tương tác này khi gây mê. Nhắc người bệnh báo cho người gây mê biết các thuốc đã dùng.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều nếu cần, nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ kế hoạch dùng thuốc. Đặc biệt cần phải thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

METHYSERGID

Chất đối kháng cạnh tranh serotonin thuộc nhóm alcaloid nấm cựa gà

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METHYSERGID viên nén 2,2 mg

- Deseril viên nén 2,2 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Vì lý do khả năng trợ đẻ yếu

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng: các dẫn chất nấm cựa gà qua được sữa mẹ có thể gây cho trẻ sơ sinh các triệu chứng ngộ độc ergotin (nôn, tiêu chảy).
- **Tăng huyết áp:** Chống chỉ định khi tăng huyết áp nghiêm trọng.
- **Suy mạch vành:** Vì tác dụng co mạch của những thuốc này.
- **Suy gan:** Ở thể nặng.
- **Suy thận:** Ở thể nặng.
- **Trường hợp khác:** Rối loạn tuần hoàn ngoại vi đặc biệt ở động mạch.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Các chất chủ vận chọn lọc thụ thể 5 – HT1

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ phản ứng co cứng mạch. Cơ chế có thể do tác dụng hiệp đồng co cứng mạch.
- *Xử lý:* Chống chỉ định sử dụng các chất chủ vận chọn lọc thụ thể serotonin, tức 5 – hydroxy tryptamin (5-HT1) như Naratriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan trong vòng 24 giờ đang điều trị với thuốc chứa nấm cựa gà. Tương tự, dùng đồng thời hai chất chủ vận chọn lọc thụ thể 5 – HT1 trong vòng 24 giờ là chống chỉ định.

Sibutramin

- *Phân tích:* Có thể xảy ra hội chứng serotonin bao gồm kích thích hệ thần kinh trung ương, yếu cơ vận động, run rẩy, giật rung cơ, giảm ý thức. Cơ chế những tác dụng serotoninergic của những thuốc này có thể hiệp đồng với nhau.
- *Xử lý:* Không nên dùng đồng thời các thuốc trên. Nếu việc dùng đồng thời không tránh được, thì theo dõi chặt chẽ người bệnh về tác dụng phụ.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Thiếu máu cục bộ ngoại biên thể hiện bằng lạnh chi, có thể cả hoại thư ngoại biên khi dùng đồng thời thuốc chẹn beta với alcaloid nấm cựa gà.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh về các dấu hiệu thiếu máu cục bộ ngoại biên. Điều chỉnh liều của alcaloid nấm cựa gà và ngừng thuốc chẹn beta nếu cần.

MEXILETIN

Thuốc chống loạn nhịp thuộc nhóm Ib của Vaughan - Williams, có tác dụng ổn định màng và tác dụng gây tê

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MEXILETIN nang 200 mg

- Ritalmex nang 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Thuốc qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Trường hợp nghi mang thai và trong 3 tháng đầu của thai kỳ.
- **Suy tim:** Chống chỉ định khi suy tim nặng.
- **Suy gan:** Do chuyển hoá thuốc ở gan.
- **Suy thận:** Nguy cơ tích luỹ.
- **Trường hợp khác:** Trường hợp bloc nhĩ - thất, nhịp tim chậm và loạn nhịp chậm.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy tim:** Nguy cơ biến đổi dẫn truyền.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh do hiệp đồng tác dụng điện sinh lý. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý:* Không kê đơn phối hợp này. Nên thay đổi thuốc.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Lidocain hoặc chất tương tự

- *Phân tích:* Lidocain có dưới dạng dùng tại chỗ làm thuốc gây tê và dưới dạng tiêm dùng chủ yếu trong chuyên khoa tim. Đây là tương tác dược lực, phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp cùng nhóm Ib Vaughan-Williams.

- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp cùng một lúc, trừ khi người bệnh nằm trong một cơ sở chuyên khoa có sự theo dõi thường xuyên.

Propafenon

- *Phân tích*: Nồng độ mexiletin huyết tương có thể tăng, làm tăng nguy cơ tác dụng phụ. Cơ chế: Propafenon có thể ức chế chuyển hoá của mexiletin.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ của mexiletin trong huyết tương và nhận xét đáp ứng lâm sàng khi thêm hoặc ngừng propafenon. Nếu cả hai thuốc đều bắt đầu cùng lúc, dò liều dần dần của cả hai thuốc.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amiodaron; quinidin hoặc dẫn chất; thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Kéo dài khoảng QT ở điện tâm đồ.
- *Xử lý*: Phối hợp phải theo dõi đặc biệt (điện tâm đồ). Nói chung, phải tránh phối hợp các thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 của Vaughan-Williams, do kéo dài kỳ hạn dẫn truyền tim.

Barbituric; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích*: Giảm hàm lượng mexiletin trong huyết tương do cảm ứng enzym chuyển hoá mexiletin ở gan.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều của mexiletin tuỳ theo lâm sàng và điện tâm đồ.

Disopyramid

- *Phân tích*: Các phối hợp với những thuốc chống loạn nhịp thuộc các nhóm khác trong phân loại Vaughan-Williams cần phải tăng cường theo dõi (điện tâm đồ) nhất là với disopyramid.
- *Xử lý*: Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp với nhau cần có trình độ chuyên khoa kể cả ở trong khoa tim và có phương tiện theo dõi (khoa hồi sức tim).

Quinolon

- *Phân tích*: Nồng độ mexiletin trong huyết tương có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng và tăng phản ứng phụ. Cơ chế: Các kháng sinh quinolon có thể ức chế chuyển hoá của mexiletin ở gan (cytochrom P_{450} A_2).
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh với mexiletin khi bắt đầu hoặc ngừng quinolon. Điều chỉnh liều của mexiletin nếu cần.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ nhịp tim chậm quá mức, do cộng hợp các tác dụng gây nhịp tim chậm.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng đều đặn.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nồng độ theophylin trong huyết thanh có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý và tăng độc tính. Cơ chế: Chuyển hoá ở gan của theophylin qua xúc tác của cytochrom P_{450} bị ức chế bởi mexiletin.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ theophylin trong huyết tương và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Thuốc acid hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Acid hoá nước tiểu có thể làm tăng nhanh đào thải mexiletin ở thận và giảm hiệu lực của mexiletin.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, nên theo dõi các tác dụng lâm sàng và điều chỉnh liều của mexiletin.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Kiềm hoá nước tiểu có thể làm giảm đào thải mexiletin ở thận. Theo tài liệu, tương tác này cho thấy có những biến đổi trong ý nghĩa lâm sàng của phối hợp.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, nên theo dõi các tác dụng lâm sàng và điều chỉnh liều của mexiletin.

MIANSERIN

Thuốc hướng thần chống trầm cảm, không thuộc nhóm ức chế MAO, không thuộc nhóm imipramin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MIANSERIN viên nén 10 mg

- Athymil viên nén 10 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy gan**
- **Hưng cảm**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.

- **Trẻ em - trẻ còn bú:** Trẻ em dưới 15 tuổi, vì thiếu dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai:** Chưa xác định được tính không gây độc hại khi điều trị bằng mianserin cho người mang thai, nhưng chưa thấy có bằng chứng về tác dụng gây quái thai ở súc vật.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống, rượu:** Không nên dùng đồ uống có rượu trong khi điều trị.
- **Tiểu đường:** Theo dõi glucose máu ở người tiểu đường không ổn định.
- **Động kinh:** Mianserin có thể làm hạ ngưỡng gây động kinh cùng với nguy cơ co giật.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Các thuốc ức chế MAO chẹn sự giáng hoá của các catecholamin. Chúng có tính chất cường giao cảm và có thể gây tai biến tăng huyết áp khi chúng được phối hợp với các thuốc có tác dụng ở khâu các amin tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Phối hợp chống chỉ định này đòi hỏi phải có một khoảng cách thời gian 3 ngày giữa khi ngừng dùng các thuốc ức chế MAO và khi bắt đầu điều trị bằng mianserin.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tương tác dược lực. Ngoài tăng tác dụng an thần, có đối kháng ở khâu thụ thể adrenergic, do đó giảm tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Tính đến nguy cơ thất bại điều trị, thay đổi chiến lược điều trị.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Một vài tác dụng tâm thần vận động có thể được ghi nhận với một số thuốc, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên dùng thuốc này, vì bác sĩ kê đơn không kiểm soát được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần nguy hiểm nhất là với người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Baclofen; primidon hoặc dẫn chất; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Barbituric; benzodiazepin; dextropropoxyphen; fluoxetin; kháng histamin kháng H_1 an thần; methyldopa; oxaflozan; phenothiazin; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Phải lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Fluvoxamin; medifoxamin; paroxetin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý đến tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Procarbazin

- *Phân tích:* Tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Phải lưu ý sự tăng an thần buồn ngủ trong và sau khi điều trị, đặc biệt ở người lái xe và người vận hành máy móc.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và chọn liều.

Thuốc gây mê các loại; thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa, thông báo cho người gây mê về thuốc mình đang dùng.

MIFEPRISTON

Thuốc chống thai nghén, kháng progestogen

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MIFEPRISTON viên nén 200 mg

- Mifegyne viên nén 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Tiểu đường; suy gan; suy thận:** Tính đến các tác dụng không mong muốn.
- **Thời kỳ mang thai:** Mang thai không được xác nhận bằng sinh học, mang thai hơn 50 ngày mất kinh, nghi có thai ngoài dạ con.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn cảm với thuốc, suy thượng thận, rối loạn cầm máu, suy dinh dưỡng.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Tăng huyết áp/suy tim:** Trong trường hợp phối hợp với những chất tương tự prostaglandin, những trạng thái này là chống chỉ định.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Barbituric; carbamazepin; phenytoin; primidon; rifampicin

- *Phân tích:* Nguy cơ giảm hiệu quả của phương pháp vì lý do tăng chuyển hoá của mifepriston do cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Trước hết phải nhớ rằng cảm ứng enzym là một hiện tượng chậm xuất hiện (3 tuần) và chậm biến đi. Có thể phải tính đến việc tăng liều.

Indometacin; pyrazol; salicylic; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu quả của phương pháp.
- *Xử lý*: Ngừng điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid 24 giờ trước khi dùng mifepriston.

MODAFINIL

Thuốc kích thích tâm thần adrenergic alpha 1 ở não, có chỉ định dùng trong cơn ngủ thoảng qua có kèm hoặc không kèm cơn đột ngột mất trương lực và chứng ngủ nhiều tự phát được xác định bằng máy ghi đa ký

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MODAFINIL viên nén 100 mg

- Modiodal viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Chú ý ở các vận động viên thể thao trình độ cao, biệt dược này chứa một hoạt chất có thể gây phản ứng dương tính với các thử nghiệm khi kiểm tra chống doping. Chứng lo âu thái quá.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Vì là thuốc mới còn thiếu các nghiên cứu chuyên biệt, nên cần tránh kê đơn thuốc này cho người cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai:** Mặc dầu thuốc không thấy có tác dụng gây quái thai ở súc vật, cần thận trọng tránh kê đơn thuốc mới này cho người đang mang thai, nhất là ở thời kỳ đầu (trừ trường hợp tuyệt đối cần thiết).

Thận trọng: mức độ 2

- **Tăng huyết áp:** Theo dõi huyết áp động mạch khi người bệnh được biết bị tăng huyết áp.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan:** Ở người suy gan nặng, chú ý đến sự chuyển hoá của thuốc, khuyên nên chia các liều thành hai lần dùng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Modafinil là thuốc mới, được coi có tiềm năng cảm ứng enzym. Với tiềm năng này, thuốc có thể cảm ứng chuyển hoá mạnh các thuốc ngừa thai estroprogestogen, đặc biệt loại liều thấp.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này. Thay đổi phương pháp ngừa thai, vì điều trị modafinil là một điều trị dài hạn.

MOLSIDOMIN

Thuốc chống đau thắt ngực thuộc họ các sydnonimin, giãn mạch, chống kết tập tiểu cầu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MOLSIDOMIN viên nén 2 mg; 4 mg

- Corvasal viên nén 2 mg; 4 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.
- **Trường hợp khác:** Hạ huyết áp rõ với tình trạng sốc.

Cần thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Tăng dần liều lượng.

MUROMONAB CD3

Kháng thể đơn dòng đối với kháng nguyên T3 của lympho bào T người

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MUROMONAB ống tiêm 5 mg/ 5 mL

- Orthoclone OKT ống tiêm 5 mg/ 5 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú - thời kỳ mang thai:** Tính không độc hại chưa được chứng minh với thuốc này.
- **Suy tim:** Suy tim mất bù.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với thuốc, tiền sử co giật.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- Ứ đọng dịch nhày vì nguy cơ phù phổi do thuốc gây nên

NAFTIDROFURYL

Thuốc giãn tiểu động mạch hướng cơ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NAFTIDROFURIL viên nén 200mg; nang 100 mg; ống tiêm 200 mg

- Devatran nang 200 mg
- Di-Actane nang 200 mg
- Naftilux nang 200 mg
- Praxilene nang 100 mg
- Praxilene viên nén 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/thời kỳ mang thai:** Nên thận trọng khi dùng các thuốc giãn mạch hướng cơ này.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Bloc nhĩ - thất.**

NATRI VALPROAT HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc chống động kinh không barbituric,
tác dụng ở khâu các chất dẫn truyền thần kinh (GABA)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID VALPROIC nang 200 mg; ống tiêm 400 mg

- Convulex nang 200 mg
- Depakine ống tiêm 400 mg

NATRI VALPROAT viên nén bao phim 500 mg; siro 5,764 %; viên nén không tan trong dạ dày 200 mg; 500 mg; dung dịch uống 200 mg/mL

- Depakine chrono viên nén bao phim 500 mg
- Depakine dung dịch uống 200 mg/mL
- Depakine siro 5,764 %
- Depakine viên nén không tan trong dạ dày 200 mg; 500 mg

VALPROMID viên nén bao tan ở ruột 30 mg

- Depamide viên nén bao tan ở ruột 30 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với thuốc. Viêm gan cấp hoặc mạn. Tiền sử gia đình có viêm gan.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Natri valproat qua được sữa mẹ. Tránh cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai**: Dị tật bẩm sinh hay gặp hơn ở con mà mẹ bị động kinh, nhưng rất khó xác định điều này là do bệnh hoặc do thuốc chống động kinh gây ra. Valproat có thể gây tật nứt đốt sống và những dị tật ở chỗ đóng ống thần kinh, nhưng nguy cơ gây quái thai này khá thấp và có thể kiểm soát được khi phát hiện trước lúc sinh. Theo dõi đông máu ở trẻ mới sinh.
- **Suy gan**: Acid valproic có thể gây tổn hại nặng đến gan, kèm theo ứ mật, giảm mạnh nồng độ fibrinogen trong máu, có thể do tạo ra một chất chuyển hoá độc với gan (acid 5 - hydroxyhexanoic).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận**: Đào thải valproat chủ yếu qua thận. Vì vậy phải chú ý tới sự tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh, và từ đó phải giảm liều lượng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Quinin và các chất tương tự

- *Phân tích:* Giảm nửa đời valproat, kèm theo nguy cơ co giật đã được mô tả với mefloquin (Lariam)
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này. Thay đổi chiến lược điều trị.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Carbamazepin

- *Phân tích:* Giảm nửa đời của valproat do tác dụng cảm ứng enzym của carbamazepin và tăng chất chuyển hoá có hoạt tính của carbamazepin (10, 11 - epoxid) do tác dụng ức chế enzym của natri valproat (ở đây có hai tương tác dược động về chuyển hoá).
- *Xử lý:* Việc theo dõi nồng độ của hai thuốc trong huyết tương gây khó cho kê đơn vì mục tiêu chính là đạt cân bằng. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn, và hiệu chỉnh liều lượng lúc bắt đầu, trong khi điều trị và sau khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Cần tránh phối hợp carbamazepin với chất valpromid (Depamide) và cần theo dõi khi phối hợp carbamazepin với valproat (*Depakine*).

Cholestyramin

- *Phân tích*: Cholestyramin phối hợp với acid valproic sẽ làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh, kéo theo giảm tác dụng điều trị, do ảnh hưởng đến sự hấp thu chất này ở ống tiêu hoá.
- *Xử lý:* Dùng acid valproic ít nhất 3 giờ trước khi hoặc 3 giờ sau khi dùng cholestyramin. Theo dõi đáp ứng với thuốc và dựa vào đó, hiệu chỉnh liều dùng.

Lamotrigin

- *Phân tích*: Khi phối hợp lamotrigin với acid valproic, thì nồng độ acid valproic trong huyết thanh sẽ giảm, còn nồng độ lamotrigin và độc tính của nó lại tăng, có thể do chuyển hoá của lamotrigin bị ức chế.
- *Xử lý:* Bệnh nhân dùng kết hợp hai thuốc động kinh nói chung, hay cụ thể lamotrigin với acid valproic phải được theo dõi cẩn thận khi đang dùng một

thuốc và dùng thêm, hoặc ngừng dùng, hoặc thay đổi liều dùng thuốc thứ hai. Hiệu chỉnh liều lượng khi cần.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý*: Nếu cần, phải tăng cường theo dõi gan, tránh những phối hợp gây nguy cơ với người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Ngoài tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ở đây còn có phối hợp acid folic với một thuốc có tác dụng kháng folat (do ức chế dihydrofolat reductase).
- *Xử lý:* Kiểm tra huyết đồ và khi cần, cho dùng acid folinic, đặc biệt ở những người bệnh đã dùng liều cao các kháng folat khác hay ở những người bệnh được điều trị trong thời gian dài. Ở những người bệnh này, nên bổ sung thêm acid folinic. Các tương tác này không thấy nói trong y văn.

Amineptin; carmustin hoặc dẫn chất; citalopram; dantrolene; estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; fluoro-5-uracil; fluoxetin; fluvoxamin; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; methotrexat; paroxetin; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng các tác dụng phụ).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn dùng một trong hai thuốc. Xác định chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to, thì nghĩ đến nguyên nhân do thuốc. Căn cứ kết quả thử sinh học, cần phân biệt viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng thuốc.

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Natri valproat và dẫn chất làm tăng nồng độ barbituric trong huyết tương. Có thể do ức chế enzym và do làm giảm dị hoá barbituric. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc. Về lâm sàng, tăng nồng độ barbituric trong huyết tương thể hiện ở tăng các tác dụng phụ (tác dụng an thần).
- *Xử lý:* Cần phải theo dõi lâm sàng trong 15 ngày điều trị đầu tiên cùng với định lượng nồng độ barbituric trong huyết tương khi cần, và hiệu chỉnh liều

lượng thích hợp khi thấy dấu hiệu an thần đầu tiên. Khuyên người bệnh không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ, nếu thấy mệt mỏi, ngủ gà, an thần để định lượng thuốc trong huyết tương và hiệu chỉnh liều lượng barbituric cho thích hợp.

Benzamid; butyrophenon; phenothiazin; thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích:* Ngoài tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương thêm vào, natri valproat và các dẫn chất còn làm tăng nồng độ các thuốc kể trên trong huyết tương, có thể do ức chế enzym và giảm dị hoá chúng.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải hiệu chỉnh liều lượng các chất kể trên theo hướng giảm liều lượng. Cần chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu, và không được tự dùng thuốc hoặc các chế phẩm có chứa rượu.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh do valproat ức chế một số isoenzym của cytochrom P_{450}.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và hiệu chỉnh liều lượng khi bắt đầu và cả khi kết thúc điều trị bằng natri valproat. Cần lưu ý là có những biến động lớn giữa các cá thể về nồng độ ciclosporin trong máu, do đó phải theo dõi đều đặn.

Didanosin

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng phụ: tăng nguy cơ xuất hiện viêm tuỵ do thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng, và nếu cần, trước những cơn đau đường tiêu hoá, phải theo dõi sinh học chức năng tuyến tuỵ (nồng độ amylase trong máu và trong nước tiểu).

Diltiazem

- *Phân tích:* Diltiazem là chất ức chế một số isoenzym của cytochrom P_{450}; có thể làm tăng nồng độ valproat trong huyết thanh và tăng độc tính của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Vì tương tác dược động học này, phải theo dõi sát sao nồng độ thuốc, có phạm vi điều trị hẹp trong huyết thanh.

Heparin

- *Phân tích:* Natri valproat có thể gây giảm tiểu cầu và hạ nồng độ prothrombin trong máu và giảm kết tập tiểu cầu. Như vậy, có thể gây chảy

máu ở những người bệnh dùng thuốc chống đông máu uống, heparin hay thuốc tan huyết khối.

- *Xử lý:* Khi phối hợp thuốc, tuỳ theo thuốc chống đông máu đã dùng, phải tăng cường theo dõi số lượng tiểu cầu, test thử đông máu toàn phần, thời gian Howell, thời gian chảy máu.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chủ yếu là điều trị ung thư tuyến thận. Interleukin cũng tỏ ra độc với gan. Nên đây là sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý:* Liệu pháp này chỉ được thực hiện ở cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi theo dõi liên tục. Trong trường hợp này, mọi điều phải phụ thuộc vào thể trạng người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể, hoãn dùng một trong hai thứ thuốc.

Macrolid

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan. Erythromycin có thể thể hiện như một chất ức chế enzym, có thể ức chế chuyển hoá acid valproic và dẫn đến ngộ độc.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể, hoãn dùng một trong hai thuốc. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to, thì có thể nguyên nhân do thuốc. Căn cứ kết quả xét nghiệm sinh học, cần phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Mercaptopurin

- *Phân tích*: Hai thuốc đều độc với gan, nên có nguy cơ hiệp đồng độc tính với gan. Thông thường natri valproat gây viêm gan tiêu tế bào không hồi phục, do đó có tính chất nghiêm trọng, trái lại, mercaptopurin đôi khi gây viêm gan ứ mật, hồi phục được sau khi ngừng điều trị, nhưng có thể gây tử vong nếu không ngừng điều trị. Những dấu hiệu lâm sàng báo trước bao gồm: suy nhược, chán ăn, ủ rũ, ngủ gà, nôn, đau bụng (và xuất hiện lại các cơn động kinh).
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ chức năng gan (hàng tuần). Các xét nghiệm kinh điển đều bao gồm những xét nghiệm phản ánh tổng hợp protein (chủ yếu tỷ lệ prothrombin, tỷ lệ fibrinogen, các yếu tố đông máu) bilirubin, transaminase, phosphatase kiềm.

Phenytoin

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Có thể xảy ra nhiều hiện tượng: nguy cơ quá liều phenytoin (rối loạn tiêu hoá, rung giật nhãn cầu, mất điều hoà, loạn vận ngôn, hôn mê, hạ huyết áp...), do natri valproat đẩy phenytoin khỏi liên kết với protein huyết tương (tương tác dược động học về phân bố thuốc); giảm nồng độ natri valproat trong huyết tương do tác dụng cảm ứng enzym của phenytoin (tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc); giảm thanh lọc phenytoin bởi natri valproat, do giảm chuyển hoá phenytoin. Đây là phối hợp hai chất kháng folat.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và huyết học (có thể có thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ) và hiệu chỉnh liều lượng phenytoin theo nồng độ trong huyết tương, đặc biệt chú ý ở trẻ em động kinh.

Pyrimethamin; trimethoprim; zidovudin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương do hiệp đồng tác dụng trên dihydrofolat reductase, có thể dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng mỗi thuốc với liều thấp hơn và theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp này dành cho các thầy thuốc chuyên khoa và các phác đồ điều trị thường được ấn định rõ ràng. Có thể bổ sung thêm acid folinic.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tính tới nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc. Cần nghĩ tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Salicylat

- *Phân tích:* Hình như do nhiều cơ chế tác dụng: hiệp đồng các tác dụng chống kết tập tiểu cầu kèm nguy cơ chảy máu; nguy cơ tiềm tàng chảy máu đường tiêu hoá ở người bệnh dùng các salicylat tăng lên khi dùng natri valproat; các salicylat đẩy natri valproat khỏi những liên kết với protein huyết tương (tương tác dược động học về phân bố thuốc) kèm theo giảm chuyển hoá và đào thải natri valproat. Kết quả là tăng dạng natri valproat tự do, kèm theo nguy cơ quá liều (hôn mê, giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, giảm tính tự động trong hô hấp).
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ natri valproat trong huyết tương; theo dõi lâm sàng. Hiệu chỉnh liều lượng. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc khi thấy bất

kỳ cảm giác đau nào ở đường tiêu hoá (do kê đơn các salicylat). Khuyên người bệnh đang dùng natri valproat không tự ý dùng salicylat (thay bằng paracetamol).

Thuốc chống động kinh không phải barbituric

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, làm tăng các tác dụng an thần. Ngoài ra, đã nhận thấy có những biến động về nồng độ thuốc trong huyết tương, có thể tăng hoặc giảm.
- *Xử lý*: Tính tới nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Cần nghĩ đến giảm tính tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu. Nếu cần, theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết thanh.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Thuốc chống trầm cảm ba vòng hạ thấp ngưỡng gây động kinh, do đó có nguy cơ gây các cơn co giật ở những người bệnh dùng thuốc chống động kinh này (natri valproat).
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này, và khi cần hiệu chỉnh liều lượng.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá và làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Cần có một khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ kể từ lúc dùng thuốc kháng acid đến lúc dùng thuốc kia. Nhớ là các thuốc kháng acid thường được dùng 1 giờ 30 phút sau khi ăn, và ăn là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Thuốc tan huyết khối

- *Phân tích*: Natri valproat có thể gây giảm tiểu cầu, giảm nồng độ prothrombin trong máu, giảm kết tập tiểu cầu. Do đó có thể gây chảy máu ở người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu uống, heparin hoặc thuốc tan huyết khối.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc, tuỳ theo loại thuốc chống đông máu đã dùng, cần tăng cường theo dõi số lượng tiểu cầu, test thử đông máu toàn phần, thời gian Howell, thời gian chảy máu, tỷ lệ prothrombin, tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR).

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Natri valproat có thể gây giảm tiểu cầu, hạ prothrombin máu và giảm kết tập tiểu cầu. Do đó natri valproat có thể gây chảy máu ở những người bệnh dùng các thuốc chống đông máu đường uống, heparin hay các thuốc làm tan huyết khối.

- *Xử lý*: Khi phối hợp và tuỳ loại thuốc chống đông máu đã dùng, tăng cường theo dõi số lượng tiểu cầu, test thử đông máu toàn phần, thời gian Howell, thời gian chảy máu, tỷ lệ prothrombin và tỷ lệ chuẩn quốc tế.

Verapamil

- *Phân tích:* Verapamil là chất ức chế một số cytochrom P_{450}, có thể làm tăng nồng độ thuốc phối hợp trong huyết thanh và nhiễm độc.
- *Xử lý*: Vì tương tác dược động học này, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc có phạm vi điều trị hẹp trong huyết thanh.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Đối kháng tác dụng. Tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Phải lưu ý tương tác dược lực này khi xác định mục tiêu điều trị chủ yếu. Khuyên người bệnh đến gặp bác sĩ khi thấy kết quả điều trị không ổn định.

Oxaflozan

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tính tới tương tác này để hiệu chỉnh liều lượng cả hai thuốc. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, gây tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp qua phẫu thuật thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc mà mình dùng.

NELFINAVIR

Kháng protease dùng trong điều trị AIDS

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NELFINAVIR viên nén 250 mg

- Viracept viên nén 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định; mức độ 4

- Vì là thuốc mới, cần theo dõi các diễn biến trong khi sử dụng để phát hiện các chống chỉ định nếu có.
- Quá mẫn với thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron

- *Phân tích*: Nồng độ amiodaron trong huyết thanh có thể tăng, làm tăng nguy cơ độc tính của thuốc này. Cơ chế do nelfinavir (và có thể cả các chất ức chế protease khác như ritonavir, indinavir...) ức chế chuyển hoá của amiodaron (không qua isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}).
- *Xử lý*: Chống chỉ định nelfidavir cho bệnh nhân đang dùng amiodaron. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Alcaloid nấm cựa gà

- *Phân tích*: Nguy cơ ngộ độc alcaloid nấm cựa gà có thể tăng (thí dụ co thắt mạch ngoại vi, thiếu máu cục bộ các đầu chi). Cơ chế do nelfinavir (và một số chất ức chế protease) có thể ảnh hưởng đến chuyển hoá của alcaloid nấm cựa gà ở gan (CYP_3A_4).
- *Xử lý*: Chống chỉ định dùng đồng thời nelfinavir và alcaloid nấm cựa gà.

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Nelfinavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Do đó làm giảm chuyển hoá các thuốc được chuyển hoá chủ yếu bởi isoenzym này (hiện tượng cạnh tranh) và làm tăng nồng độ của chúng trong huyết tương và tăng độc tính của chúng. Nguy cơ an thần kéo dài và ức chế hô hấp sâu (được mô tả với midazolam, triazolam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Cần phải thay thế thuốc.

Cisaprid; thuốc kháng histamin H_1 không an thần

- *Phân tích*: Nelfinavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Do đó làm giảm chuyển hoá các thuốc được chuyển hoá chủ yếu bởi isoenzym này (hiện tượng cạnh tranh) và làm tăng nồng độ của chúng trong huyết tương và tăng độc tính của chúng. Tăng độc tính tim, kèm với khoảng QT

kéo dài, và có thể xuất hiện xoắn đỉnh. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Cần phải thay thuốc khác.

Fentanyl

- *Phân tích*: Nồng độ fentanyl trong huyết tương có thể tăng và nửa đời của thuốc kéo dài, làm tăng nguy cơ tác dụng phụ (thí dụ ức chế hô hấp). Cơ chế do chuyển hoá của fentanyl qua xúc tác của (CYP_3A_4) bị ức chế ở thành ruột và gan.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp trong khi dùng fentanyl và một thời gian dài hơn bình thường sau khi ngừng fentanyl ở người bệnh đang dùng nelfinavir hoặc một chất ức chế protease khác.

Sildenafil

- *Phân tích:* Nồng độ sildenafil trong huyết tương có thể tăng, dẫn đến hạ huyết áp nghiêm trọng có tiềm năng gây tử vong. Cơ chế do chuyển hoá của sildenafil qua xúc tác của (CYP_3A_4) bị ức chế.
- *Xử lý*: Dùng sildenafil rất thận trọng và giảm liều ở bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế protease.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Các thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Nồng độ các chất ức chế protease như nelfinavir, ritonavir v.v... trong huyết tương có thể tăng, làm tăng nguy cơ độc tính. Cơ chế do các thuốc chống nấm imidazol ức chế chuyển hoá của các chất ức chế protease. Một số cơ chế khác cũng có thể tham gia.
- *Xử lý*: Cần xem xét giảm liều của nelfinavir hoặc chất ức chế protease khác. Theo dõi người bệnh về độc tính của chất ức chế protease và điều chỉnh liều của thuốc này nếu cần thiết.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Giảm diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc estroprogestogen, cơ chế chưa rõ. Nguy cơ mang thai.
- *Xử lý*: Đề xuất một phương pháp ngừa thai khác.

Methadon

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của methadon có thể giảm. Người bệnh đang điều trị duy trì bằng methadon có thể có các triệu chứng cai opiat. Cơ chế do chuyển hoá của methadon ở gan có thể tăng.

- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh đang dùng methadon về các triệu chứng cai khi bắt đầu dùng các chất ức chế protease. Nếu cần, nên tăng liều của methadon. Khi ngừng thuốc ức chế protease, nồng độ methadon có thể tăng, nên cần phải giảm liều của methadon.

Rifabutin

- *Phân tích*: Rifabutin, một chất cảm ứng enzym CYP_3A_4 ở gan, làm tăng chuyển hoá của nelfinavir, do đó làm giảm nồng độ của dạng có hoạt tính của nelfinavir trong huyết tương. Song song, có sự tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của rifabutin, và tăng nồng độ đỉnh của thuốc này, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của nelfinavir và tăng tác dụng độc của rifabutin (đau cơ, đau khớp, giảm bạch cầu trung tính).
- *Xử lý:* Giảm liều của rifabutin xuống một nửa.

Thuốc ngừa thai uống

- *Phân tích*: Hiệu lực của thuốc ngừa thai uống có thể bị mất, dẫn đến thụ thai ngoài ý muốn. Có thể do tăng chuyển hoá của thuốc ngừa thai ở gan.
- *Xử lý:* Người phụ nữ cần được thông tin về sự tăng nguy cơ thất bại của thuốc ngừa thai uống. Nên dùng một phương pháp ngừa thai không có hormon. Indinavir có thể dùng thay thế cho nelfinavir.

NHỰA TRAO ĐỔI CATION

Polyme của styren sulfonat, dưới dạng muối calci, natri, kali, nhôm hay amôni

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CALCI POLYSTYREN SULFONAT

- Kayexalate thuốc bột uống

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trường hợp**: Kali máu cao hơn hoặc bằng 5 mmol/lít.

NICORANDIL

Tác nhân giãn mạch, hoạt hoá mở kênh kali, dùng trong điều trị dự phòng cơn đau thắt ngực

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NICORANDIL viên nén 10 mg; 20 mg

- Adancor viên nén 10 mg; 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu trong y văn về một thuốc mới.
- **Suy tim:** Trường hợp suy thất trái, với áp lực làm đầy yếu.
- **Trường hợp khác:** Hạ huyết áp, sốc do tim và đặc ứng với thuốc này.

Cần thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu trong y văn về một thuốc mới.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Diltiazem

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tuỳ theo thuốc, huyết áp có thể hạ nhiều hay ít. Điều chỉnh liều của một trong hai thuốc nếu cần. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã), và khuyên chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh lại liều, nếu thấy chóng mặt khi mới dùng thuốc.

Rượu; bepridil; clonidin hoặc thuốc tương tự; dihydropyridin; furosemid hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc thuốc tương tự; methyldopa; nitrat chống đau thắt ngực; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển; verapamil

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp đôi khi dẫn tới sốc.

- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi điều trị và khi ngừng một trong hai liệu trình, đặc biệt chú ý ở người bệnh cao tuổi.

NICOTIN

Các thuốc dùng để bỏ thói quen nghiện hút thuốc lá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NICOTIN cao dán 35 mg; 52,5 mg

- Nicotinell TTS 20 cao dán 35 mg
- Nicotinell TTS 30 cao dán 52,5 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Nicotin qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Nicotin dẫn đến nhiễm acid, giảm oxy huyết và tăng khí carbonic trong máu ở quý ba của thai kỳ. Cần có biện pháp ngừa thai đi kèm với điều trị.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với thuốc, nhồi máu cơ tim ở giai đoạn cấp, đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp tim nặng và tai biến mạch máu não mới mắc, bệnh da có thể cản trở việc sử dụng các thuốc dán ngoài da.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em:** Trẻ em đặc biệt nhạy cảm với các tác dụng không mong muốn của nicotin, ngay cả với liều thấp.
- **Suy tim:** Do giải phóng catecholamin từ vùng tủy tuyến thượng thận.

Thận trọng: mức độ 2

- **Tiểu đường; tăng huyết áp; cường tuyến giáp:** Do giải phóng catecholamin từ tủy thượng thận.
- **Suy thận; suy gan:** Tăng tác dụng không mong muốn.
- **Loét dạ dày:** Loét dạ dày tiến triển là một chống chỉ định.
- **Trường hợp khác:** Đau thắt ngực ổn định, suy mạch não, các bệnh động mạch ngoại vi tắc nghẽn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Cafein; dextropropoxyphen; theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nicotin gây cảm ứng enzym; do đó, nicotin có thể làm tăng chuyển hoá của một số thuốc và dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý*: Nên cảnh giác với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp trong khi điều trị thay thế nicotin và xem lại liều lượng trong và sau khi điều trị. Nên nhớ rằng cảm ứng enzym là một hiện tượng chỉ xuất hiện sau khoảng vài ngày, như vậy, ngược với sự ức chế enzym là một hiện tượng tức thì.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Nicotin gây cảm ứng enzym, do đó, nicotin có thể làm tăng chuyển hoá của một số thuốc và dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý:* Nên cảnh giác với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp trong khi điều trị thay thế nicotin và xem lại liều lượng trong và sau điều trị; ở đây hiện tượng chỉ được ghi nhận với propranolol (Avlocardyl, Hemipralon, Ratiopharm). Nên nhớ rằng cảm ứng enzym là một hiện tượng chỉ xuất hiện sau khoảng vài ngày, như vậy ngược với sự ức chế enzym là một hiện tượng tức thì.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích:* Nicotin gây cảm ứng enzym, do đó nicotin có thể làm tăng chuyển hoá của một số thuốc và dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý:* Nên cảnh giác với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp trong khi điều trị thay thế nicotin và nên xem lại liều lượng trong và sau điều trị; ở đây, hiện tượng được ghi nhận với pentazocin (Fortal). Nên nhớ rằng cảm ứng enzym là một hiện tượng chỉ xuất hiện sau khoảng vài ngày, như vậy ngược với sự ức chế là một hiện tượng tức thì.

NILUTAMID

Thuốc kháng androgen không steroid không có tác dụng hormon hoặc kháng hormon, được dùng trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NILUTAMID viên nén 50 mg

- Anandron viên nén 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan:** Do chuyển hoá mạnh ở gan, nên chống chỉ định dùng thuốc này khi suy gan nặng: nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào hoặc hỗn hợp.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy hô hấp - hen:** Bất cứ khó thở nào mà nặng lên, phải lo xuất hiện bệnh viêm phổi kẽ, cần phải ngừng điều trị.
- **Trường hợp khác:** Nilutamid ức chế hệ thần kinh trung ương. Chú ý đến người lái xe và người vận hành máy và khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Có thể do nilutamid ức chế enzym chuyển hoá thuốc ở gan nên có nguy cơ kéo dài và tăng tác dụng và độc tính của một số benzodiazepin.
- *Xử lý*: Nguy cơ tăng ngủ gà đã được mô tả với một số benzodiazepin như diazepam (*Valium*), alprazolam (*Xanax*), dikali clorazepat (*Tranxene, Noctran*), flurazepam, nitrazepam (*Mogadon*), triazolam (*Halcion*) hoặc chlordiazepoxyd (*Librax*). Nên chọn một benzodiazepin không chuyển hoá bởi các enzym ở gan hoặc điều chỉnh liều của các benzodiazepin khi bắt đầu, lúc đang và khi ngừng điều trị nilutamid. Cảnh báo cho người bệnh về nguy cơ tăng tác dụng.

Phenytoin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng nồng độ phenytoin trong máu, có lẽ do các tính chất ức chế enzym của nilutamid.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học, điều chỉnh liều của phenytoin tuỳ theo các kết quả.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Có lẽ do tính chất ức chế enzym của nilutamid với một số thuốc chẹn beta, có nguy cơ tăng tác dụng của thuốc chẹn beta.
- *Xử lý*: Một số trường hợp nhịp tim chậm và hạ huyết áp đã được mô tả với một số thuốc chẹn beta như acebutolol (*Sectral*), alprenolol, betaxolol (*Kerlone*), labetalol (*Trandate*), metoprolol (*Lopressor, Seloken, Logroton*), oxprenolol (*Trasicor, Trasipressol, Trasitensine*), propranolol (*Avlocardyl,*

Hemipralon), timolol (*Timacor, Moducren...*). Thay đổi chiến lược điều trị, hoặc điều chỉnh liều của thuốc chẹn beta lúc bắt đầu, khi đang và sau điều trị bằng nilutamid. Các điều này cần được sự xác nhận khi mà tương tác này không có ý nghĩa nhiều trong lâm sàng. Nên nhớ rằng các thuốc chẹn beta nhỏ mắt cũng có tác dụng toàn thân.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ quá liều theophylin, có lẽ do nilutamid có tính chất ức chế enzym chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và sinh học (định lượng các nồng độ theophylin trong huyết thanh). Điều chỉnh liều tuỳ theo các kết quả lâm sàng và/hoặc sinh học. Các dấu hiệu lâm sàng về ngộ độc theophylin chủ yếu là buồn nôn, nhịp tim nhanh, nhức đầu, nôn và nguy cơ co giật.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tăng tác dụng của các kháng vitamin K có lẽ do giảm chuyển hoá của chúng.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều lượng tùy theo kết quả INR (tỷ lệ chuẩn quốc tế) và TP (tỷ lệ prothrombin) lúc bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị bằng nilutamid. Nhắc người bệnh không được ngừng điều trị đột ngột.

NIRIDAZOL

Thuốc tổng hợp chống bệnh sán máng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NIRIDAZOL viên nén 100 mg; 500 mg

- Ambilhar viên nén 100 mg; 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy gan:** Suy gan làm chậm dị hoá niridazol, gây tăng nồng độ trong máu, tạo thuận lợi cho xuất hiện các rối loạn thần kinh tâm thần (kích động, hoang tưởng, ảo giác, kích thích tâm thần, co giật dạng động kinh).

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Vì độc tính toàn thân, niridazol được coi có tiềm năng gây nguy hiểm cho phôi.

- **Trường hợp khác:** Tăng áp lực tĩnh mạch cửa, kể cả ở người bệnh sán máng, trầm cảm, lú lẫn, co giật.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thiếu hụt G_6DP:** Xuất hiện thiếu máu tan máu ở người thiếu hụt G_6DP.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý:* Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tránh các phối hợp có nguy cơ ở người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; doxorubicin hoặc dẫn chất; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; mercaptopurin; methotrexat; methyldopa; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol; vàng

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc cùng có độc tính với gan. Cũng có cả độc thần kinh của niridazol. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc với gan khi phối hợp thuốc.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn một trong hai liệu pháp. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì hướng về bệnh căn do thuốc. Căn cứ kết quả các xét nghiệm sinh học, phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào có tính không phục hồi với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến của thận. Interleukin cũng độc với gan. Như vậy là phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý:* Điều trị này chỉ có thể tiến hành ở cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin cần phải theo dõi thường xuyên. Trường hợp này nên cân nhắc tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với

gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn một trong hai liệu pháp nếu có thể.

Paracetamol

- *Phân tích*: Paracetamol dùng dài ngày với liều cao trên 6g/ngày (theo cân nặng) có thể độc với gan (viêm gan tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc khác độc với gan, nguy cơ độc với gan tăng lên.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn một trong hai liệu pháp, nếu có thể. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa, và hạch to thì hướng về bệnh căn do thuốc. Căn cứ kết quả các thử nghiệm sinh học, phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào có tính không phục hồi và viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

NITROFURAN

Thuốc sát khuẩn đường tiết niệu và ruột

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NITRO FURANTOIN viên nén 100 mg

- Novo-furan viên nén 100 mg

NIFUROXAZID nang 200 mg; hỗn dịch 4 mg/100 mL

- Ercefuryl nang 200 mg; hỗn dịch 4 mg/100 mL
- Entero-Caps nang 200 mg

NIFURZID hỗn dịch uống 0,8 g/100 mL; nang 150 mg

- Ricridene hỗn dịch uống 0,8 g/100 mL
- Ricridene nang 150 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận:** Nitrofuran được đào thải dưới dạng còn hoạt tính do lọc qua cầu thận và bài tiết ở ống thận. Ở người suy thận, hàm lượng nitrofuran trong huyết thanh tăng, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính thần kinh gây viêm nhiều dây thần kinh có thể dẫn đến tử vong, nếu không ngừng điều trị.

Cần theo dõi: mức độ 2

- **Ăn uống-Rượu:** Furazolidon và nifuratel ức chế enzym alcol dehydrogenase, nên khi uống rượu dẫn đến tích tụ acetaldehyd, gây tác dụng antabuse (giãn mạch, nôn, ra mồ hôi).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Probenecid

- *Phân tích*: Probenecid ức chế đào thải nitrofuran ở thận, dẫn đến tăng các nồng độ trong huyết thanh, kéo dài nửa đời đào thải và giảm các nồng độ trong nước tiểu, do đó tăng hiệu quả của nitrofuran.
- *Xử lý*: Sử dụng probenecid để làm chậm đào thải của nhiều thuốc có thể và đã được dùng để làm giảm một số liều lượng. Cần rất cảnh giác về những nguy cơ tiềm ẩn và tăng độc tính của thuốc phối hợp. Ở đây, giảm nồng độ trong nước tiểu có thể dẫn đến thất bại điều trị.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích:* Tác dụng antabuse (kiểu disulfiram) cộng thêm với nguy cơ độc với gan: nồng độ bất thường acetaldehyd tích tụ trong các mô (ức chế enzym), dẫn đến một số dấu hiệu lâm sàng như: cơn bừng vận mạch, giãn mạch nhiều, nhịp tim nhanh, sốt cao, buồn nôn, nôn, ban da, đôi khi hạ huyết áp và truỵ mạch. Những triệu chứng này nặng hay nhẹ tuỳ theo lượng rượu đã uống.
- *Xử lý:* Trong khi điều trị với thuốc, nên tránh uống rượu do tác dụng antabuse. Khuyên không dùng các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Didanosin

- *Phân tích:* Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: tăng nguy cơ xuất hiện viêm tuỵ do thuốc gây nên.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và nếu cần, khi có dấu hiệu đau bụng, theo dõi sinh học chức năng tuỵ (amylase máu, amylase nước tiểu).

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá và làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Cần uống hai thuốc cách nhau từ 1 đến 2 giờ. Cần nhắc lại là các thuốc kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn vì ăn uống là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

NITROIMIDAZOL HOẶC DẪN CHẤT

Kháng sinh tổng hợp chống vi khuẩn kỵ khí, chống ký sinh trùng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METRONIDAZOL

- Flagyl viên bao phim 250 mg
- Klion-Metro 250-VinaKion viên nén 250mg
- Flagyl; Klion; Irizele inf. Metronidazol Inf lọ 100mg; dung dịch tiêm truyền 500mg:

Dạng viên đặt âm đạo:

- Gynalfin (metronidazol 250mg + chlorquinaldol)
- Megyna (metronidazol 200mg + chloramphenicol + nystatin)
- Neo-Tergynan (metronidazol 500mg + neomycin + nystatin)

Viên nén metronidazol 125mg + spiramycin 750.000 IU:

Daphazyl; Dorogyne; Gylmycin; Hadozyl; Naphacogyl; Pologyl; Razogyl; Rodogyl; Rovazol; Rodazol; Rotaforte; Sansvigyl (với dẫn chất acetylspiramycin); Vidorygyl; Vinphazin.

ORNIDAZOL

- Avrazor viên nén 500mg
- Tiberal viên nén 500mg; ống tiêm 125mg/1mL, 500mg/3mL; 1g/6mL

SECNIDAZOL

- Flagentyl viên nén 500mg
- Seczol DS và Tagera Forte
- Fas-3 Kit và Gynekit - phối hợp secnidazol 1g với fluconazol và azithromycin

TINIDAZOL

- Fasigyne; Meko-Tigyl; Midazol; Tinida và Tinifil: viên nén 500mg
- Sindazol dung dịch tiêm truyền lọ 500mg/100ml
- Dorokit và Pylobact (phối hợp zinidazol với clarithromycin + omeprazol)
- Pylokit (phối hợp zinidazol với clarithromycin + lansoprazol)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống - rượu:** Nguy cơ tác dụng antabuse trong trường hợp uống rượu.
- **Thời kỳ cho con bú:** Các nitroimidazol qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Tránh dùng vì thiếu dữ liệu, trừ trường hợp cần thiết.
- **Trường hợp khác:** Loạn tạo máu, dị thường công thức máu, mất điều hoà hoặc bệnh viêm dây thần kinh ngoại biên là những chống chỉ định của loại thuốc này. Cần tránh khi quá mẫn với thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Tác dụng antabuse được mô tả với các nitroimidazol như metronidazol (Flagyl), secnidazol (Flagentyl), ornidazol (Tiberal), tinidazol (Fasigyne). Antabuse (hoặc disulfid tetraethylthiouram hoặc disulfiram) ảnh hưởng đến cơ chế của rượu: một lượng bất thường acetaldehyd tích tụ trong các mô (ức chế enzym), dẫn đến một số dấu hiệu lâm sàng như: cơn bừng vận mạch, giãn mạch nhiều, nhịp tim nhanh, sốt cao, buồn nôn, nôn, ban da, đôi khi hạ huyết áp và truỵ mạch. Những triệu chứng đó nặng hay nhẹ tuỳ theo lượng rượu uống vào.
- *Xử lý:* Trong khi điều trị với thuốc, nên tránh uống rượu vì tác dụng antabuse. Khuyên không dùng các chế phẩm có rượu.

Disulfiram

- *Phân tích:* Nguy cơ tình trạng lú lẫn, có thể do ức chế enzym aldehyd dehydrogenase hoặc các enzym khác (như vậy gần giống tác dụng antabuse).
- *Xử lý:* Vì mức độ nặng của các tác dụng không mong muốn, chọn một liệu pháp khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric

- *Phân tích:* Điều trị bằng metronidazol bị thất bại. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: do barbituric gây cảm ứng chuyển hoá metronidazol, nên làm giảm nồng độ huyết tương và đào thải nhanh metronidazol. Tương tác dược động học.
- *Xử lý*: Theo dõi hiệu quả điều trị metronidazol ở người bệnh dùng barbituric đồng thời. Nếu cần, tăng liều metronidazol. Một cách khác, có thể dùng liều ban đầu metronidazol cao hơn cho người đang dùng barbituric.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của carbamazepin có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và độc tính của carbamazepin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế có thể do ức chế chuyển hoá carbamazepin.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng khi bắt đầu hoặc ngừng metronidazol. Giám sát nồng độ huyết thanh của carbamazepin có thể có ích. Điều chỉnh liều carbamazepin nếu cần.

Hydantoin (phenytoin)

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý của hydantoin ở gan có thể bị metronidazol ức chế.
- *Xử lý*: Không cần phải có những thận trọng đặc biệt. Giám sát nồng độ trong huyết tương của hydantoin và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến của thận. Interleukin cũng độc với gan. Như vậy có sự phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý*: Cách điều trị này chỉ có thể thực hiện ở cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin cần có sự theo dõi thường xuyên. Trong trường hợp này nên cân nhắc toàn diện tuỳ theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc hoãn một trong hai liệu pháp, nếu có thể.

Thuốc chống loét kháng H_2 typ cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin ức chế enzym oxydase ở gan (cytochrom P_{450}) chịu trách nhiệm chuyển hoá một số thuốc. Hơn nữa, nó làm giảm lưu lượng máu ở gan. Vì vậy, nồng độ một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều); nhưng cũng vì ức chế một vài chuyển hoá, nên cimetidin chẹn một số cơ chế khử độc. Có lẽ cimetidin ức chế chuyển hoá các nitroimidazol, do đó nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Nên cân nhắc tương tác này tuỳ theo dạng bào chế đã dùng. Bằng đường uống, phải điều chỉnh liều của metronidazol (và do giống nhau, điều này cũng có giá trị với các nitroimidazol khác), hoặc chọn một thuốc kháng H_2 khác ít ức chế enzym hơn.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tăng tác dụng của các kháng vitamin K do ức chế enzym. Nitroimidazol là một thuốc ức chế enzym nên chẹn sự biến đổi sinh học của thuốc kháng vitamin K. Tương tác đã được mô tả với warfarin (*Coumadine*).

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi tỷ lệ prothrombin và/hoặc tỷ lệ chuẩn quốc tế lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng nitroimidazol. Điều chỉnh liều.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Fluoro - 5 - uracil

- *Phân tích*: Tăng độc tính của fluoro - 5 - uracil do giảm thanh lọc.
- *Xử lý:* Phối hợp dùng trong cơ sở bệnh viện, với sự tăng cường theo dõi lâm sàng và huyết học đối với nguy cơ nhiễm độc do fluoro-5-uracil.

NITROXOLIN

Thuốc sát khuẩn đường tiết niệu, dẫn chất oxyquinolein có tác dụng kìm khuẩn trên các vi khuẩn Gram dương, Gram âm và các Candida

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NITROXOLIN viên nén bao100 mg

- Nibiol viên nén bao100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan:** Giảm liều, tuỳ theo mức độ tổn thương gan.
- **Suy thận:** Giảm liều, tuỳ theo độ thanh lọc creatinin.

OCTREOTID HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Octapeptid tổng hợp có tác dụng giống somatostatin tự nhiên

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

OCTREOTID dung dịch tiêm 0,1 mg/mL; 0,5 mg/mL; 0,05 mg/mL; bột pha dung dịch tiêm 10 mg; 20 mg ; 30 mg

- Sandostatin dung dịch tiêm 0,1 mg/mL; 0,5 mg/mL; 0,05 mg/mL
- Sandostatin LAR bột pha dung dịch tiêm10 mg; 20 mg; 30 mg

SOMATOSTATIN lọ bột đông khô hoàn 2 mg

- Modustatine lọ bột đông khô hoàn 2 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú - thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.
- **Trẻ em -trẻ còn bú:** Chưa có nghiên cứu.

Thận trọng: mức độ 2

- **Tiểu đường:** Giảm nhu cầu insulin.
- **Suy gan- suy thận:** Kiểm tra các chức năng của các cơ quan này để điều chỉnh liều.
- **Trường hợp khác:** Khối u. Chú ý đến người quá mẫn với thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Biguanid

- *Phân tích*: U tiết glucagon được điều trị bằng octreotid. Dùng các thuốc chống tiểu đường trong khi đang điều trị bằng octreotid có thể tạo thuận lợi cho giảm hoặc tăng glucose máu.
- *Xử lý:* Lưu ý đến cách sử dụng octreotid và các chỉ định, việc điều trị thường tiến hành ở cơ sở chuyên khoa, bắt buộc phải theo dõi sinh học đều đặn và có mục tiêu.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Nguy cơ tụt nồng độ ciclosporin trong huyết thanh dẫn đến đáp ứng ức chế miễn dịch không đầy đủ và nguy cơ thất bại điều trị. Cơ chế chưa rõ ràng, có lẽ là sandostatin có thể làm giảm sự hấp thu ciclosporin ở ruột.
- *Xử lý*: Lưu ý là phối hợp này đã được thông tin đầy đủ tư liệu; nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ ciclosporin máu và điều chỉnh liều lúc bắt đầu, khi đang và sau khi ngừng điều trị bằng octreotid.

Glucagon; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Sử dụng glucagon hoặc thuốc chống tiểu đường trong khi điều trị bằng octreotid có thể tạo thuận lợi cho giảm hoặc tăng glucose máu.

- *Xử lý*: Lưu ý đến cách sử dụng octreotid và các chỉ định, việc điều trị thường tiến hành ở cơ sở chuyên khoa. Ở người tiểu đường đang điều trị, phải theo dõi cẩn thận glucose máu và điều chỉnh liều.

Insulin

- *Phân tích*: Ở người tiểu đường phụ thuộc insulin, nhu cầu về insulin có thể giảm từ 30 đến 50%.
- *Xử lý*: Lưu ý đến hậu quả của tương tác để xác định liều. Báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi và tự điều chỉnh nhu cầu insulin cho cá nhân. Ở người không có tiểu đường, theo dõi glucose máu.

OMEPRAZOL

Thuốc chống loét, ức chế đặc hiệu bơm proton, tác dụng ở tế bào thành dạ dày. Omeprazol là một dẫn chất của benzimidazol và có thể ức chế hoạt động của cytochrom P_{450}

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

OMEPRAZOL nang 20 mg; viên nén 20 mg

- Belifax nang 20 mg
- Lokit nang 20 mg
- Lomac viên nén 20 mg
- Losec bột pha tiêm 40mg/lọ
- Losec Mups viên nén 20mg
- Meprasac viên nén 20mg
- Mepraz nang 20mg
- Ocid nang 20mg
- Odasol nang 20mg
- Olit-20 nang 20mg
- Ome-20 nang 20mg
- Omeral nang 20mg
- Omenat nang 20mg
- Omepar nang 20mg
- Omeprazole nang 20mg
- Omez nang 20mg
- Omicap nang 20mg

- Omizac nang 20mg
- OMP viên nén 20mg
- Omzol nang 20mg
- Probitor nang 20mg
- Protoloc 20 nang 20mg
- Pylobact nang 20mg (phối hợp với clarithromycin và tinidazol)
- Romesec nang 20mg
- Stomex nang 20mg
- Zerocid nang 20mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Vì thiếu các nghiên cứu về sự bài tiết qua sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, vì thiếu dữ liệu.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trẻ em:** Vì thiếu dữ liệu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan:** Lưu ý đến các dữ liệu dược động học, nên theo dõi chức năng gan trong điều trị dài ngày.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Pentagastrin

- *Phân tích*: Các chất ức chế bơm proton có thể đối kháng tác dụng dược lý của pentagastrin.
- *Xử lý*: Dùng pentagastrin và dùng thuốc ức chế bơm proton phải cách xa nhau 96 giờ.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Omeprazol ức chế một số cytochrom P_{450}, nên làm chậm chuyển hoá một số benzodiazepin, làm tăng nồng độ của chúng trong huyết thanh và trong trường hợp này dễ gây tác dụng không mong muốn do quá liều.

- *Xử lý:* Tương tác chỉ có thể xảy ra với các benzodiazepin được chuyển hoá qua cytochrom P_{450} (loại chlordiazepoxyd, diazepam, flurazepam, triazolam...) bằng cách ức chế chuyển hoá của chúng, làm cho các tác dụng giải lo và an thần tăng lên. Cần giảm liều hoặc thay đổi chất ức chế bơm proton ở các người bệnh này.

Macrolid

- *Phân tích*: pH dạ dày tăng do omeprazol góp phần cải thiện tính bền vững của clarithromycin, làm tăng nồng độ trong mô và dạ dày của macrolid này và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó. Tương tác dược động học.
- *Xử lý*: Tương tác có thể có ý nghĩa lâm sàng tốt, nhưng còn cần phải xác nhận thêm.

Phenytoin

- *Phân tích*: Omeprazol ức chế một số cytochrom P_{450}, nên làm chậm chuyển hoá phenytoin, làm tăng nồng độ của chúng trong huyết thanh và dễ có nguy cơ nhiễm độc phenytoin do quá liều. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Cảnh giác về lâm sàng và nếu cần, thì nên theo dõi nồng độ phenytoin trong máu và điều chỉnh liều lúc bắt đầu, lúc đang và sau khi điều trị với omeprazol (việc điều trị thường kéo dài từ 4 đến 6 tuần) hoặc thay đổi thuốc ức chế bơm proton ở những người bệnh này.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Omeprazol ức chế một số cytochrom P_{450}, nên ức chế chuyển hoá của tacrolimus và làm tăng nồng độ trong huyết tương. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Nên giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận qua việc đo creatinin máu. Việc theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương được thực hiện trong khi điều trị và sau khi ngừng dùng tacrolimus.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Omeprazol bị giảm hấp thu ở đường tiêu hoá bởi thuốc kháng acid, dẫn đến giảm tác dụng dược lý của omeprazol.
- *Xử lý*: Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất từ 1 đến 2 giờ. Nên nhớ rằng các chất kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Omeprazol ức chế một số cytochrom P_{450} có thể dẫn đến chậm chuyển hoá thuốc uống chống đông máu, gây tăng nồng độ trong huyết thanh và trong trường hợp này, dễ có nguy cơ chảy máu do quá liều.

- *Xử lý:* Theo dõi tỷ lệ prothrombin hoặc tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) và điều chỉnh liều lúc bắt đầu, khi đang và sau khi điều trị bằng omeprazol (điều trị thường kéo dài từ 4 đến 6 tuần) hoặc thay đổi thuốc ức chế bơm proton ở những người bệnh này.

OXAFLOZAN

Chống trầm cảm, giải lo, tác dụng serotoninergic

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

OXAFLOZAN dung dịch uống 2%

- Conflictan dung dịch uống 2%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Tránh dùng oxaflozan trong thời kỳ cho con bú, vì thiếu dữ liệu chính xác
- **Thời kỳ mang thai**: Tránh dùng oxaflozan khi mang thai, mặc dầu chưa chứng minh được tác dụng gây quái thai nào.
- **Suy thận:** Chống chỉ định dùng oxaflozan khi suy thận do thuốc đào thải qua thận là chủ yếu và do thiếu các thông số chính xác về dược động học.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu**: Không nên dùng đồ uống có rượu khi điều trị bằng oxaflozan, mặc dầu có thể chế phẩm oxaflozan uống có chứa rượu. Cẩn thận với tác dụng giống disulfiram với một số chế phẩm do có chứa rượu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) không chọn lọc

- *Phân tích:* Tác dụng hiệp đồng lên hoạt tính ức chế hệ thần kinh trung ương. Oxaflozan là chất chống trầm cảm serotoninergic. Phối hợp với các chất ức chế monoamin oxydase có nguy cơ gây ra hội chứng serotonin (kích động, lú lẫn, run rẩy, cứng đơ, mạch nhanh, đổ mồ hôi, rùng mình)
- *Xử lý*: Không phối hợp. Đổi chiến lược điều trị. Chờ 15 ngày sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế monoamin oxydase mới cho dùng oxaflozan.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp, do oxaflozan ức chế tái thu nhận guanethidin ở dây thần kinh, làm khó đạt cân bằng huyết áp.
- *Xử lý:* Chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Nên tránh phối hợp.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Với một số chế phẩm, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên, có thể thấy một số tác dụng về tâm thần-vận động. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Không nên dùng thuốc này khi người kê đơn không kiểm soát được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ buồn ngủ là nguy hiểm với người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; clozapin; paroxetin; procarbazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Disulfiram

- *Phân tích:* Tác dụng disulfiram do có rượu trong chế phẩm oxaflozan uống.
- *Xử lý:* Tránh rượu khi dùng disulfiram. Dè chừng người bệnh dùng các thuốc chứa rượu. Không phối hợp chúng với disulfiram, vì các tác dụng không mong muốn có thể xuất hiện (tương tác rượu – disulfiram).

Thuốc gây mê các loại (ngoài barbituric); thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng các tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh chuẩn bị phẫu thuật, báo cho người gây mê biết các loại thuốc đã dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy điều trị có vẻ không ổn định.

Baclofen; carbamazepin; dextropropoxyphen; natri valproat hoặc dẫn xuất; phenytoin; primidon hoặc dẫn xuất; reserpin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chủ vận morphin; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng các tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người điều khiển máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Barbituric; benzodiazepin; benzamid; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; methyldopa; mianserin; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở những người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống thêm rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực. Nên nhớ là, ở liều thường dùng, rilmenidin không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các chế phẩm oxaflozan.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở những người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống thêm rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Dẫn chất phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ, được mô tả với một số phenothiazin an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều dùng của hai chế phẩm, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở những người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống thêm rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm với an thần buồn ngủ mạnh, đặc biệt có hại ở các người lái xe và người vận hành máy.
- *Xử lý:* Lưu ý đến tác dụng tăng buồn ngủ để cho lời khuyên thích hợp (tránh lái xe hoặc vận hành máy).

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và hiệu chỉnh liều dùng.

OXITRIPTAN

Tiền chất của serotonin, được dùng trong một số giật rung cơ sau thiếu oxy mô của Lance và Adams

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

OXITRIPTAN nang 100 mg

- Levotonine nang 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp khác**: Trong các trường hợp u carcinoid ruột non.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận:** Tuỳ theo độ thanh lọc creatinin, cần đánh giá mức độ tổn thương của thận.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú/mang thai**: Do thận trọng, chưa có dữ liệu vì thuốc mới.
- **Suy tim**: Lưu ý đến các tính chất về tim mạch của chế phẩm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Oxitriptan là tiền chất của serotonin (amin co mạch); do tính chất dược lý của chế phẩm này, nên tránh phối hợp.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp; thay đổi chiến lược điều trị, vì có nguy cơ rối loạn huyết áp trầm trọng.

OXYTOCIN

Các chất tổng hợp tương tự oxytocin tự nhiên của thùy sau tuyến yên

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

OXYTOCIN dung dịch tiêm 5 IU/mL

- Oxytocin dung dịch tiêm 5 IU/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- Tăng trương lực tử cung, tử cung đe doạ dễ vỡ, khuynh hướng dễ nghẽn mạch nước ối. Các đẻ khó cơ học, nhau tiền đạo, nhiễm độc thai nghén. Quá mẫn với oxytocin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Prostaglandin trong phụ khoa

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của oxytocin do prostaglandin và ngược lại, cùng với sự tăng mạnh tần số và cường độ co tử cung.
- *Xử lý:* Phải theo dõi lâm sàng rất chính xác.

PAPAVERIN HOẶC DẪN CHẤT

Giãn mạch ngoại vi, loại chống co thắt

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PAPAVERIN viên nén 40 mg; ống tiêm 0,02 g/1mL

- Paverid ống tiêm 0,02 g/1mL

ALVERIN (hoặc dipropyline)

- Bi-Spas viên nén 40 mg
- Dospamin viên nén 40 mg
- Eftispasmin viên nén 40 mg
- Non-Spas viên nén 40 mg
- Spasdipyrin viên nén 40 mg
- Spasma viên nén 40 mg ; Spasforin
- Spasmaverine viên nén 40 mg
- Spasmebi viên nén 40 mg
- Spasmapyrin viên nén 40 mg
- Spasmapharin viên nén 40 mg
- Spasverin viên nén 40 mg
- Spasvina viên nén 40 mg
- Traverin viên nén 40 mg
- Vacoverin viên nén 40 mg

DROTAVERIN viên nén 40 mg; dung dịch tiêm 40 mg/2mL

- Nospa viên nén 40 mg
- Nospa dung dịch tiêm 40 mg/2mL
- Nos-Bra viên nén 40 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Tăng áp suất nội sọ và rối loạn dẫn truyền trong tim

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Thiếu các dữ liệu.
- **Parkinson:** Lưu ý các tác dụng không mong muốn của các chế phẩm.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Một vài trường hợp viêm gan hồi phục được khi ngừng thuốc đã được mô tả khi điều trị dài ngày bằng papaverin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Levodopa

- *Phân tích:* Papaverin có thể chẹn các thụ thể dopamin, do đó ức chế tác dụng chống Parkinson của levodopa (tiền chất của dopamin).
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp, chọn cách điều trị khác.

Thuốc ức chế monoamin oxydase typ B

- *Phân tích:* Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, giải thích cho việc kê đơn cùng với thuốc này. Các tương tác như vậy cũng giống như của levodopa và xin xem ở họ này. Papaverin có thể chẹn các thụ thể dopamin, do đó ức chế tác dụng chống Parkinson của levodopa (tiền chất của dopamin).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp; chọn cách điều trị khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, có thể dẫn tới sốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong điều trị và khi ngừng một trong hai thuốc. Lưu ý đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

PARACETAMOL

Giảm đau, hạ sốt

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PARACETAMOL viên nén 325 mg; 500 mg; viên đạn 80 mg; 150 mg; 300 mg; bột sủi 150 mg; lọ 1g, tên khác: Acetaminophen.

- Acetaphen ống tiêm 300 mg/2ml
- Actadol viên nén 500 mg
- Anadol viên nén 325 mg
- Biogesic viên nén 500 mg
- Dafalgan cốm pha dung dịch uống 150 mg
- Dafalgan viên đặt 150 mg; 300 mg
- Decolgen Ace viên nén 500 mg
- Dolodon viên nén 500 mg
- Dopalgan viên nén và nang 500 mg
- Efferalgan bột sủi 150 mg
- Efferalgan viên đạn 80 mg; 150 mg; 300 mg
- Efferalgan viên sủi 500 mg
- Mexcold viên nén dài 500 mg
- Panadol viên nén dài, viên sủi 500 mg
- Fro- dafalgan lọ 1g
- Perfalgan lọ 100 ml tiêm truyền 10mg/mL
- Tatanol viên nén dài, viên sủi 500 mg
- Tydol viên nén 650 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan**: Paracetamol có thể dẫn đến hoại tử trung tâm tiểu thùy gan do độc tính của một trong các chất chuyển hoá của nó tạo thành ở gan và bình thường bị khử hoạt tính do cộng hợp với glutathion. Trong trường hợp suy gan, khả năng khử hoạt tính có thể kém hiệu lực.

Thận trọng: mức độ 2

- **Trường hợp khác:** Viêm gan virus. Tránh sử dụng trong trường hợp đã biết là quá mẫn với chế phẩm này.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận**: Về nguyên tắc, cần theo dõi chức năng thận trong trường hợp điều trị kéo dài, mặc dầu chưa chứng minh được độc tính với thận trong điều kiện sử dụng bình thường.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Tacrin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc với gan.
- *Xử lý:* Nếu cần, tăng cường theo dõi gan (transaminase); tránh các phối hợp có nguy cơ ở người bệnh cao tuổi.

Zidovudin

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm bạch cầu và độc với gan.
- *Xử lý:* Xử lý thay thế bằng aspirin và/ hay ibuprofen. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi công thức máu và chỉ số gan đều đặn.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric

- *Phân tích:* Ở người bệnh dùng barbituric đều đặn, có thể tăng chuyển hoá của paracetamol ở gan do cảm ứng enzym, có thể kéo theo giảm hoạt tính. Như vậy, cũng có thể tăng độc tính với gan ở người nghiện rượu hay ở người bệnh điều trị đều đặn bằng barbituric.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng ở các người bệnh có nguy cơ này. Nếu cần, theo dõi sinh học ở các người bệnh buồn nôn.

Carmustin hoặc dẫn chất; doxorubicin hoặc dẫn chất; isoniazid hoặc thuốc tương tự; mercaptopurin; methotrexat; niridazol; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol; vàng

- *Phân tích*: Paracetamol uống dài ngày với liều trên 6g/ngày (theo thể trọng) sẽ gây độc với gan (viêm gan thể tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc độc với gan khác, nguy cơ độc với gan tăng hơn.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần phải theo dõi cẩn thận chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn nếu có thể, một trong hai thuốc đó. Xác minh người bệnh không dùng rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, có nhiều khả năng là do thuốc. Phân biệt rõ, căn cứ vào các kết quả thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng thuốc.

Dantrolen

- *Phân tích*: Đây là phối hợp giữa hai thuốc có khả năng độc với gan, nhất là khi paracetamol được dùng kéo dài và trên 4 - 5g/ngày.

- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc hoãn nếu có thể, một trong hai thuốc. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to, có nhiều khả năng là do thuốc. Phân biệt rõ, căn cứ theo các kết quả thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng thuốc.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Mục tiêu chính là điều trị bệnh ung thư biểu mô thận dạng tuyến. Interleukin cũng độc với gan. Như vậy, đó là phối hợp của hai thuốc có khả năng độc với gan.
- *Xử lý*: Đây là một trị liệu chỉ có thể tiến hành trong một cơ sở chuyên khoa. Interleukin cần sự theo dõi liên tục. Trong trường hợp này, cần cân nhắc theo tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc là phải theo dõi chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn nếu có thể, một trong hai thuốc.

Hydantoin (phenytoin)

- *Phân tích*: Tiềm năng gây độc với gan của paracetamol có thể tăng khi dùng đồng thời với hydantoin lâu dài. Tác dụng điều trị của paracetamol có thể bị giảm khi phối hợp với hydantoin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: do hydantoin có thể gây cảm ứng cytochrom P_{450} ở gan làm tăng chuyển hoá paracetamol thành các chất chuyển hoá độc cho gan.
- *Xử lý:* Nguy cơ nhiễm độc gan lớn nhất khi paracetamol dùng kéo dài hoặc quá liều, kèm theo dùng hydantoin đều đặn. Khi dùng liều điều trị thông thường, paracetamol và hydantoin không cần phải điều chỉnh liều hoặc giám sát đặc biệt.

Lamotrigin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của lamotrigin có thể bị giảm, làm giảm tác dụng điều trị. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Tương tác ít có khả năng xảy ra nếu chỉ dùng một hoặc vài liều paracetamol. Nhưng nếu dùng kéo dài, và khi nghi ngờ có tương tác, cần phải điều chỉnh liều lamotrigin. Quan sát đáp ứng lâm sàng của người bệnh và điều chỉnh liều lamotrigin theo đó.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tạo các chất chuyển hoá độc với gan của paracetamol vì cảm ứng enzym cytochrom P_{450} do rượu, nếu người bệnh nghiện rượu.
- *Xử lý:* Tránh kéo dài điều trị bằng paracetamol cho người bệnh nghiện rượu. Giảm các liều thuốc giảm đau và nếu cần, dùng một thuốc giảm đau khác.

Thuốc uống chống đông máu

- *Phân tích*: Paracetamol có thể làm tăng tác dụng chống huyết khối của thuốc uống chống đông máu, phụ thuộc vào liều dùng. Nếu dùng liều thấp (<6 viên loại 325 mg/tuần), thì không có ảnh hưởng về lâm sàng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Hạn chế dùng paracetamol và giám sát các thông số đông máu nhiều lần hơn (thí dụ 1-2 lần/tuần) khi bắt đầu hoặc ngừng paracetamol, đặc biệt khi dùng paracetamol > 2275 mg/tuần. Điều chỉnh liều thuốc uống chống đông máu khi cần.

PAROXETIN

Thuốc chống trầm cảm serotoninergic thuần tuý

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PAROXETIN viên nén 20 mg

- Deroxat viên nén 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trẻ em**: Chống chỉ định ở trẻ dưới 15 tuổi, do thiếu nghiên cứu.
- **Quá mẫn với thuốc.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/mang thai**: Chưa có cứ liệu.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Lưu ý đến nguy cơ tăng các enzym gan.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Sibutramin

- *Phân tích*: Việc kết hợp sibutramin với các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (như paroxetin) làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin, bao gồm

các triệu chứng về kích thích hệ thần kinh trung ương, yếu đuối trong vận động, rung giật cơ, ý thức suy giảm. Cơ chế là do tác dụng serotoninergic của hai thuốc hiệp đồng với nhau.

- *Xử lý:* Tránh dùng kết hợp thuốc này. Nếu không thể tránh được, theo dõi sự xuất hiện các dấu hiệu tác dụng phụ ở bệnh nhân, đặc biệt sự xuất hiện hội chứng serotonin.

Sumatriptan

- *Phân tích*: Tương tác dược lực do hiệp đồng các tác dụng serotoninergic, có thể dẫn đến tăng huyết áp và co thắt động mạch vành.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, tôn trọng thời hạn 1 tuần từ lúc ngừng thuốc chống trầm cảm đến khi dùng sumatriptan.

Thuốc cường giao cảm

- *Phân tích:* Khi kết hợp với các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (như paroxetin), tính nhạy cảm với các thuốc cường giao cảm tăng, làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu hai thuốc này bắt buộc phải dùng đồng thời, theo dõi sự xuất hiện những dấu hiệu và triệu chứng về thần kinh trung ương. Hiệu chỉnh liều nếu cần.

Thuốc ức chế monoamin oxydase không chọn lọc

- *Phân tích*: Tăng tái thu nhận serotonin, có thể cải thiện đáp ứng điều trị, nhưng sau đó, cũng tăng mạnh độc tính (hạ nhiệt, co giật...).
- *Xử lý*: Tôn trọng thời hạn ít nhất 2 tuần kể từ lúc ngừng thuốc ức chế monoamin oxydase đến khi dùng thuốc chống trầm cảm serotoninergic. Khi ngừng điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic, chờ 1 tuần lễ (với fluoxetin, cần thời hạn 5 tuần) mới dùng thuốc ức chế monoamin oxydase.

Thuốc ức chế monoamin oxydase typ B

- *Phân tích*: Xảy ra hội chứng serotonin khi phối hợp một hoạt chất serotoninergic và một thuốc ức chế monoamin oxydase. Bằng ngoại suy, phối hợp một thuốc chống trầm cảm tác động thông qua serotonin thuần tuý với một thuốc ức chế monoamin oxydase, kể cả đặc hiệu, có nguy cơ dẫn đến lú lẫn, kích động, sốt cao, co giật, co mạch ngoại vi và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Chờ 2 tuần kể từ lúc ngừng dùng thuốc ức chế monoamin oxydase B đến khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic và ít nhất 1 tuần, từ lúc ngừng thuốc chống trầm cảm đến lúc bắt đầu dùng thuốc ức chế monoamin oxydase.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Ciproheptadin

- *Phân tích*: Ciproheptadin làm giảm tác dụng dược lý của paroxetin nói riêng và các thuốc ức chế tái nhập serotonin nói chung khi dùng kết hợp. Cơ chế là paroxetin có hoạt tính serotoninergic, còn ciproheptadin lại là chất đối kháng với serotonin. Tương tác thể hiện ở thụ thể.
- *Xử lý:* Nếu hiệu quả chống trầm cảm giảm đi, xét việc ngừng dùng ciproheptadin.

Cyclosporin

- *Phân tích:* Paroxetin nói riêng và các thuốc ức chế tái thu nhận serotonin nói chung làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu, kèm theo tăng độc tính của nó. Cơ chế có thể do có ức chế sự chuyển hoá cyclosporin thông qua cytochrom P_{450} $3A_4$.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu toàn phần khi bắt đầu dùng và khi ngừng dùng thuốc ức chế tái thu nhận serotonin. Hiệu chỉnh liều cyclosporin nếu cần.

Thuốc ức chế monoamin oxydase typ A (IMAO-A)

- *Phân tích:* Quá liều serotonin, do hiệp đồng các tác dụng dược lý của các thuốc. Có thể xuất hiện hội chứng serotonin, mức độ nặng nhẹ khác nhau, nhưng có thể dẫn tới tử vong.
- *Xử lý:* Hội chứng serotonin có các biểu hiện khác nhau với các triệu chứng về tâm thần (lú lẫn, kích động, thậm chí hôn mê...), về vận động (giật rung cơ, run rẩy, tăng hoạt động, cứng đơ...), về thần kinh thực vật (hạ hay tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, rét run, đổ mồ hôi...), về tiêu hoá (tiêu chảy...). Cần tránh phối hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; barbituric; benzamid; buspiron; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; dẫn chất phenothiazin; mianserin; oxaflozan; primidon hoặc dẫn xuất; thuốc an thần kinh các loại khác; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc ức chế thần kinh trung ương các loại khác

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.

- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng trong ức chế hệ thần kinh trung ương. Chú ý, khi chữa ngoại trú, ở người lái xe và người vận hành máy. Nên nhớ là rilmenidin, ở liều thông dụng, không làm tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc đó.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Lithi

- *Phân tích*: Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: tăng độc tính với thần kinh của các muối lithi, kèm với nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin (kích động, run rẩy, cứng đơ, hạ hay tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi, rùng mình,...).
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng đều đặn, nếu cần phối hợp. Nếu cần, hiệu chỉnh liều dùng trong khi và sau khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm và theo dõi tỷ lệ lithi trong huyết thanh.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có thể độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn, nếu có thể, một trong hai cách trị liệu. Xác minh là người bệnh không uống rượu đều đặn và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da,... Nếu có sự phối hợp ban da, ngứa và hạch to, báo hiệu khả năng bệnh do thuốc. Phân biệt rõ, theo các kết quả thử nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng dùng thuốc.

Phenytoin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Ngoài ra, giảm tỷ lệ paroxetin trong huyết tương có thể làm thay đổi đáp ứng điều trị.
- *Xử lý:* Lưu ý các nguy cơ này để hiệu chỉnh liều dùng hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống thêm rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein huyết tương, thuốc phối hợp có thể thế chỗ các kháng vitamin K, đặc biệt là acenocoumarol (Sintrom). Nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Theo dõi tỷ lệ prothrombin hay tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR và hiệu chỉnh liều thuốc uống chống đông máu khi bắt đầu, khi đang điều trị và trong 8 ngày sau khi ngừng paroxetin.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Dextropropoxyphen; interferon alpha tái tổ hợp; thuốc chủ vận morphin; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần;

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích*: Gia tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm an thần mạnh gây buồn ngủ, có hại đặc biệt cho những người lái xe và vận hành máy.
- *Xử lý*: Cần tránh lái xe và vận hành máy móc. Thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm này.

PENICILAMIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Tác nhân tạo phức với các cation hoá trị hai, cũng được dùng trong điều trị viêm đa khớp dạng thấp và có một nhóm thiol trong cấu trúc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PENICILLAMIN viên nén 250 mg

- Cuprenil viên nén 250 mg
- Trolovol viên nén 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Thiếu các dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ dị dạng xương. Trong trường hợp mẹ bị bệnh Wilson, người kê đơn phải cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Các bệnh máu:** Nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.
- **Suy thận**: Nguy cơ tổn thương thận nặng thêm
- **Nhược cơ:** Tăng các triệu chứng nhược cơ.
- **Trường hợp khác**: Lupus ban đỏ. Các bệnh viêm da nặng. Quá mẫn với một trong các thành phần của chế phẩm. Tiền sử tai biến nặng với các thiol.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ; foscarnet

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Cộng hợp tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý*: Những phối hợp này thường thấy, nhất là trong bệnh viện; mặc dầu cách dùng aminosid liều duy nhất hàng ngày hạn chế được độc với tai và độc với thận, nhưng khi cần phối hợp, nên hiệu chỉnh liều aminosid theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Theo dõi đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Vàng

- *Phân tích*: Tăng các nguy cơ độc với thận, các rối loạn về huyết học và ban da.
- *Xử lý*: Cân nhắc kỹ tương quan lợi ích/nguy cơ, theo bối cảnh sinh lý bệnh học; theo dõi phối hợp ở cơ sở chuyên khoa, nếu không tránh được.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B tiêm với các chất độc với tủy đòi hỏi phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu và các rối loạn khác về huyết học.

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên theo dõi cẩn thận công thức máu và, nếu cần, thì tiến hành giảm liều.

Azathioprin; cisplatin hoặc dẫn xuất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn xuất; fluoro 5 uracil; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; thuốc chống ung thư các loại khác

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tuỷ xương, do các tác dụng cộng hợp, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận công thức máu. Phối hợp này do các chuyên gia thực hiện và thường các phác đồ điều trị đã được thiết lập tốt.

Carmustin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tuỷ xương, do các tác dụng cộng hợp, có thể dẫn đến bất sản tuỷ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận công thức máu.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tuỷ xương, do các tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc clozapin, cũng có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho mỗi thuốc. Không thể dự đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt khi dùng clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thường làm khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy vậy, người bệnh phải được thông báo nếu thấy hơi sốt, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị bằng clozapin.

Dactinomycin; dẫn chất pyrazol; pentostatin; trimethoprim; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến các rối loạn huyết học nặng, tuỳ theo độ dài thời gian trị liệu. Cũng cần theo dõi chức năng thận.
- *Xử lý*: Phối hợp này cần theo dõi đều đặn về huyết học và thận.

Dẫn chất phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ độc với máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng cộng hợp, có thể dẫn đến bất sản tuỷ. Chỉ dùng đơn độc dẫn chất phenicol cũng có thể bị mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng những liều thấp cho mỗi thuốc. Không thể dự đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt khi dùng các dẫn chất phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thường làm với việc dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy vậy, người bệnh phải được thông báo là nếu thấy hơi sốt, đau họng và loét trong miệng thì phải ngừng điều trị bằng thuốc phenicol.

Digoxin

- *Phân tích*: Penicilamin làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh, nên có thể làm giảm tác dụng dược lý của nó. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh. Nếu thấy đáp ứng lâm sàng giảm, cần nâng cao liều digoxin lên.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ được dùng ở cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ cộng hợp các tác dụng độc với thận và ức chế tuỷ xương của hai thuốc.
- *Xử lý*: Trị liệu bằng interleukin chỉ được tiến hành trong cơ sở chuyên khoa, do mức nghiêm trọng của chỉ định. Cân nhắc các tương tác tương đối theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn một trong hai loại thuốc, theo dõi cẩn thận và thường xuyên ion đồ, độ thanh lọc creatinin và công thức máu.

Kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Giảm hấp thu penicilamin và bởi các kháng acid (tới 66%).
- *Xử lý*: Cần thiết uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ. Thuốc kháng acid thường phải cho uống sau khi ăn 1 giờ 30 phút, vì thức ăn là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Pyridoxin

- *Phân tích*: Nguy cơ thiếu máu hay viêm thần kinh ngoại biên khi dùng penicilin kéo dài do đối kháng hay do tăng đào thải pyridoxin (trong cơ thể).
- *Xử lý*: Khi điều trị penicilin kéo dài, có thể cần dùng pyridoxin trong quá trình điều trị tuỳ theo sự xuất hiện các triệu chứng.

Sắt

- *Phân tích*: Giảm hấp thu penicilamin do sắt (tới 35%). Uống thuốc cách xa nhau (2 giờ). Phải theo dõi.
- *Xử lý*: Tương tác cần lưu ý và khuyên người bệnh uống hai thuốc cách xa nhau ít nhất 2 giờ.

PENICILIN

Các kháng sinh diệt khuẩn (họ beta lactam)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMOXICILLIN nang 250mg; 500 mg; bột pha tiêm lọ 1g; bột pha siro 250 mg; 500mg; 25mg/mL; viên nén 125 mg; hỗn dịch 125 mg/5 mL; gói 250 mg

- Amodex bột pha tiêm lọ 1g; bột pha siro 250 mg; 500mg
- Amolin bột pha siro 25 mg/mL
- Amox nang 250 và 500mg
- Amoxycilin nang 250 mg; 500 mg
- Các biệt dược: Amoxilin phối hợp với Kali Clavulamat: Augmentin, Amorsiklav, Moxiclav v.v...
- Clamoxyl gói 250 mg; bột pha dịch treo uống 250mg/5mL
- Helicocin bột pha siro 250 mg/5mL
- Hiconcil nang 500 mg
- Lykamox nang 250 và 500mg
- Maxmox viên nén 125 mg; hỗn dịch 125 mg/5 mL
- Ospamox nang 250mg; 500 mg

AMPICILLIN lọ 1g; nang 250 mg; 500 mg; viên nén 250 mg; hỗn dịch uống 125mg/5mL; bột pha siro 250 mg/5mL; 500 mg/5mL

- Ampicillin bột pha tiêm lọ 1g
- Ampicillin hỗn dịch uống 125 mg/5mL
- Ampicillin nang 250 mg; 500 mg; viên nén 250 mg
- Ampicillin Panpharma bột pha tiêm lọ 1g
- Ampicillin Sedapharm bột pha tiêm lọ 1g
- Rosampline viên nang 500 mg
- Standacillin bột pha tiêm lọ 1 g
- Standacilline nang 250 mg; 500 mg
- Totapen lọ 1g; bột pha siro 250 mg/5mL; 500 mg/5mL

BENZATHIN BENZYL PENICILLIN lọ 1,2 MIU; 2,4 MIU

- Extencilline bột pha tiêm 2,4 MIU/lọ
- Penicilline G benzathine bột pha tiêm 1,2 MIU/lọ

BENZYL PENICILLIN lọ 500.000 đơn vị; 1.000.000 đơn vị

- Benzyl penicillin lọ 1.000.000 đơn vị
- Benzyl penicillin lọ 500.000 đơn vị

CLOXACILLIN nang 250 mg; 500 mg

- Apo-Cloxi nang 250 và 500 mg
- Cloxacillin nang 250 mg
- Cloxil nang 250 mg
- Klox nang 250 mg; 500 mg
- Lykaklox nang 250 và 500 mg
- Novo- Cloxin nang 250 mg

IMIPENEM lọ 250 mg và 500 mg

- Tienam lọ 250 mg và 500 mg

OXACILLIN nang 500 mg

- Bristopen nang 500 mg
- Clopencil nang 500 mg

PHENOXYMETHYL – PENICILLIN viên nén 400.000 IU; 1.000.000 IU; 250mg; 500mg

- Mekopen viên nén 1.000.000 IU
- Ospen viên nén 1.000.000 IU
- Ospen viên nén 250 mg; 500 mg
- Penicillin V viên nén 400.000 IU
- Penicillin V viên nén 1.000.000 IU

SULBACTAM

- Genertam bột pha tiêm 250 mg + 500 mg ampicilin
- Karazon-S bột pha tiêm 1 g + 1 g cefoperazon

SULTAMICILLIN TOSYLATE bột pha hỗn dịch uống 250 mg/5mL; viên nén 375 mg

- Dodacin viên bao phim 375 mg

- Unasyn bột pha hỗn dịch uống 250 mg/5mL
- Unasyn viên nén 375 mg

TICARCILLIN VÀ ACID CLAVULANIC lọ 1,6 g; 3,2 g

- Timentin bột pha tiêm lọ 1,6 g; 3,2 g
- Timentin chai dịch truyền 3,2 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Nguy cơ dị ứng chéo với các cephalosporin và các penicilin.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống-rượu:** Nước hoa quả hay đồ uống chua, nếu được dùng nhiều (250mL) có thể làm hỏng các penicilin không bền ở môi trường acid.
- **Thời kỳ cho con bú:** Các penicilin qua được sữa mẹ và có thể làm trẻ đang bú mẫn cảm.
- **Thời kỳ mang thai:** Các penicilin vượt qua hàng rào nhau thai. Thận trọng khi sử dụng.
- **Suy thận:** Các penicilin được đào thải dưới dạng có hoạt tính qua nước tiểu và mật; suy thận kéo theo tăng nồng độ trong huyết thanh, kèm với nguy cơ tăng độc với thần kinh (lú lẫn, co giật, giật rung cơ) và các phản ứng quá mẫn (mày đay, phù, hạch to).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Probenecid

- *Phân tích:* Probenecid ức chế sự đào thải tích cực các penicilin qua thận. Sự phối hợp này có thể được dùng để giảm liều penicilin.
- *Xử lý*: Việc dùng probenecid để làm chậm sự đào thải của nhiều loại thuốc, có thể và đã được dùng để giảm liều lượng một số thuốc. Đó là trường hợp của các penicilin, phối hợp này đã được dùng trong điều trị nhằm đạt nồng độ penicilin trong máu cao và kéo dài. Cần rất cảnh giác về các nguy cơ tiềm ẩn và sự tăng độc tính của thuốc phối hợp. Nghiên cứu bối cảnh bệnh lý.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ quan trọng về phát ban da, đặc biệt là với các penicilin nhóm A (ampicilin). Nguy cơ này quan trọng ở những người bị thống phong.

Tuy nhiên, không xác định được alopurinol hay tăng acid uric máu là nguyên nhân của tác dụng này.

- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp này. Nên hướng về một loại kháng sinh khác, có hoạt phổ tương tự, tùy theo mầm bệnh được xem xét.

Họ phenicol

- *Phân tích*: Tác dụng diệt khuẩn của các phenicol có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của họ thuốc được phối hợp này. Tác dụng sau biểu hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể gây tổn hại trong điều trị viêm màng não mà cần phải can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý:* Cần tính đến nguy cơ này tuỳ theo bối cảnh sinh lý bệnh học. Sự phối hợp có thể được thực hiện tuỳ theo các thuốc và các mầm bệnh liên đới (quan tâm đến các nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Macrolid

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của các macrolid có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của các penicilin. Tác dụng sau biểu hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể gây tổn hại trong điều trị viêm màng não mà cần phải can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Nên tính đến nguy cơ này tùy theo bối cảnh sinh lý bệnh học. Sự phối hợp có thể được thực hiện, tùy theo các thuốc và các mầm bệnh liên đới (quan tâm đến các nồng độ tối thiểu ức chế - MIC).

Methotrexat

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của methotrexat có thể tăng, làm tăng nguy cơ nhiễm độc. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế có thể do ức chế cạnh tranh bài tiết methotrexat qua ống thận.
- *Xử lý:* Giám sát nhiễm độc methotrexat và định lượng nồng độ methotrexat 2 lần/tuần ở người bệnh ít nhất trong 2 tuần đầu. Liều lượng và thời gian dùng leucovorin để hỗ trợ có thể phải tăng lên. Nếu cần phải dùng một kháng sinh phổ rộng, ceftazidim có thể ít có tương tác hơn.

Sulfamid kháng khuẩn

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của các sulfamid kháng khuẩn có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của các penicilin. Tác dụng của các penicilin biểu hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển tạo màng vi khuẩn theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể có hại trong điều trị viêm màng não mà cần phải can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Tính đến nguy cơ này theo bối cảnh sinh lý bệnh học, sự phối hợp có thể được thực hiện tuỳ theo các thuốc và các mầm bệnh liên đới (quan tâm đến các nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Synergistin

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của các synergistin có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của các penicilin. Tác dụng của các penicilin biểu hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển màng vi khuẩn theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể có hại trong điều trị bệnh viêm màng não mà cần phải can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Tính đến nguy cơ theo bối cảnh sinh lý bệnh học, sự phối hợp có thể được thực hiện tuỳ theo các thuốc và các mầm bệnh liên quan (quan tâm đến các nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Tetracyclin

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của các tetracyclin có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của các penicilin. Tác dụng của các penicilin biểu hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển màng tế bào vi khuẩn theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể có hại trong điều trị viêm màng não mà cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Tính đến nguy cơ này trong bối cảnh sinh lý bệnh, sự phối hợp có thể được thực hiện tuỳ theo các thuốc và các mầm bệnh liên đới (quan tâm đến các nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminoglycosid

- *Phân tích:* Tính hiệp đồng của các kháng sinh này đã được biết rõ. Tuy vậy, một số penicilin tiêm (thí dụ ampicilin, penicilin G, mezlocilin, piperacilin, ticarcilin...) có thể làm mất tác dụng của một số aminoglycosid (thí dụ amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin...). Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Không được trộn lẫn các aminoglycosid tiêm với các penicilin tiêm vào trong cùng một dung dịch. In vivo, penicilin làm aminoglycosid mất tác dụng có vẻ liên quan đến giảm chức năng thận. Cần giám sát nồng độ aminoglycosid và chức năng thận. Điều chỉnh liều khi cần.

Cholestyramin

- *Phân tích:* Giảm hấp thu các penicilin qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Nếu hai thuốc được kê đơn đồng thời, khuyên uống penicilin trước 2 giờ hay sau 4 giờ, kể từ lúc uống cholestyramin.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Điều trị kháng sinh làm giảm hệ vi khuẩn đường ruột, có thể làm giảm tái hấp thu các steroid trong chu trình ruột - gan. Nguy cơ thất thường giảm hoạt tính estroprogestogen. Không có yếu tố để tiên đoán.

- *Xử lý:* Nguy cơ này cần cân nhắc theo thời gian điều trị và các tổn hại gây ra cho hệ vi khuẩn đường ruột. Tuy vậy, vẫn cần biết người phụ nữ có bị tiêu chảy trong khi đang dùng đồng thời các estroprogestogen không?

Thuốc chẹn beta (atenolol)

- *Phân tích:* Tác dụng chống tăng huyết áp và chống đau thắt ngực của atenolol có thể bị giảm khi phối hợp với ampicilin. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế sinh khả dụng của atenolol có thể bị giảm do kém hấp thu ở đường tiêu hoá bởi ampicilin.
- *Xử lý*: Nếu nghi có tương tác, cân nhắc tăng liều atenolol và giám sát huyết áp chặt chẽ. Có thể cho ampicilin chia thành nhiều liều nhỏ, trải ra.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá dẫn đến giảm tác dụng của thuốc được phối hợp.
- *Xử lý*: Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ. Cần nhắc lại là các kháng acid thường uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn vì thức ăn là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

PENTAGASTRIN

Chất tương tự gastrin về cấu trúc, dùng làm thuốc chẩn đoán trong thăm dò chức năng tiết dịch vị

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PENTAGASTRIN ống tiêm 0,5 g

- Peptavlon ống tiêm 0,5 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/mang thai**: Vì thận trọng, do không có các dữ liệu trong y văn về thuốc này.
- **Loét dạ dày - tá tràng - viêm dạ dày**: Ngoại trừ các hoàn cảnh rất đặc biệt và ở cơ sở bệnh viện, chống chỉ định nghiêm ngặt thuốc này trong các loét thủng hay chảy máu dạ dày - tá tràng mới xảy ra.
- **Quá mẫn cảm với thuốc.**

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Lansoprazol; omeprazol

- *Phân tích:* Các chất ức chế bơm proton có thể đối kháng với tác dụng dược lý của pentagastrin.
- *Xử lý:* Sau khi dùng pentagastrin ít nhất 96 giờ mới được dùng thuốc ức chế bơm proton.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin; thuốc chống loét kháng H_2 kiểu ranitidin

- *Phân tích:* Khả năng đối kháng giữa tác dụng dược lý của pentagastrin và của thuốc kháng H_2.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh uống sau khi dùng pentagastrin ít nhất 24 giờ mới được dùng thuốc kháng H_2.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Khả năng giảm hấp thu pentagastrin và giảm tác dụng của thuốc.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh uống 2 thuốc cách nhau ít nhất 4 giờ.

PENTAMIDIN

Thuốc diệt trypanosom ngoại trừ Trypanosoma cruzi, cũng tác dụng với Leishmania, Blastomyces dermatis và Pneumocystis carinii (bệnh phổi ở người bệnh suy giảm miễn dịch)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PENTAMIDIN thuốc bột làm khí dung 300 mg

- Pentacarinat thuốc bột làm khí dung 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Cần tránh do thận trọng, không có cứ liệu ở phụ nữ và do thấy chậm cốt hoá ở thỏ.
- **Suy hô hấp; hen:** Nguy cơ co thắt phế quản với dạng thuốc khí dung. Ở người hen, xem xét việc dùng trước một thuốc giãn phế quản.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tiểu đường:** Tăng cường theo dõi khi tiểu đường.
- **Tăng huyết áp:** Tăng cường theo dõi khi rối loạn huyết áp.
- **Suy gan:** Tăng cường theo dõi khi suy gan.
- **Suy thận**: Cần theo dõi chức năng thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích*: Trong nhóm benzamid, chỉ có sultoprid (Barnetil ®) có thể có nguy cơ. Mọi thuốc giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm) có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là các cơn xoắn đỉnh, do các tính chất điện - sinh lý của sultoprid thêm vào.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và phải cấm phối hợp này.

Bretylium; vincamin

- *Phân tích:* Gia tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp tác dụng điện - sinh lý học. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có sẵn (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác).
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có nguy cơ chết người này.

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh bởi tác dụng cộng hợp chỉ được mô tả với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài (trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác). Trong họ macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt là dạng tiêm tĩnh mạch, có thể dẫn đến các rối loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ thất).
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp này, vì có khả năng gây tử vong. Ngay cả khi dùng một mình, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Không nên tiêm cả liều ngay một lúc, mà nên truyền tĩnh mạch liên tục hay ngắt đoạn, thời gian của mỗi lần truyền ít nhất phải 60 phút.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Gia tăng nguy cơ xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác), đôi khi, tiến triển thành rung thất chết người.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc. Nên chọn một fluoroquinolon khác hoặc một thuốc khác phối hợp tùy theo mục tiêu điều trị. Nếu phối hợp này tuyệt đối cần, bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác chỉ được mô tả với astemizol (Hismanal ®), một thuốc kháng histamin H_1 được coi là không an thần: tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất mà không mất tri giác), đôi khi, tiến triển thành rung thất, chết người.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này. Nên chọn một kháng histamin không an thần khác không tạo xoắn đỉnh(cetirizin, loratadin).

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Amiodaron; bepridil; corticoid khoáng; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; halofantrin; tetracosactid; thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài (trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác), đôi khi tiến triển thành rung thất.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi liên tục (monitoring) khoảng QT và tiến hành theo dõi kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như: mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp với amphotericin B bằng đường tiêm. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có sẵn (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác). Phối hợp amphotericin B tiêm với các chất độc với tuỷ khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về huyết học.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên bố trí theo dõi liên tục (monitoring) khoảng QT và tiến

hành theo dõi kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ.

Disopyramid; quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc, do hiệp đồng tác dụng điện - sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, khoảng QT dài (trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một loại nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác).
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên bố trí theo dõi liên tục (monitoring) khoảng QT và tiến hành theo dõi đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu, như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ.

Sotalol

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc, được tạo thuận lợi bởi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, một khoảng QT dài (trên điện tâm đồ) là các yếu tố tạo dễ dàng cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một loại nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác).
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên bố trí theo dõi liên tục (monitoring) khoảng QT và tiến hành theo dõi đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ.

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, khoảng QT dài (trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một loại nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện từng cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: cảm giác ngất nhưng không mất tri giác), tiến triển đôi khi thành rung thất chết người.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên bố trí theo dõi liên tục (monitoring) khoảng QT và tiến hành theo dõi đều đặn kali máu. Chú ý các triệu chứng lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như: mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Đã thấy một trường hợp tử vong, do viêm gan tối cấp, với pentamidin tiêm tĩnh mạch khi đang dùng zalcitabin.
- *Xử lý:* Nếu điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* bằng pentamidin tiêm tĩnh mạch, phải ngừng điều trị bằng zalcitabin.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Didanosin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xuất hiện viêm tụy do hiệp đồng tác dụng không mong muốn. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý*: Cần theo dõi lâm sàng đều đặn và định lượng amylase máu (amylase là enzym có nguồn gốc từ tụy hay nước bọt, xúc tác phân giải tinh bột thành maltose).

Foscarnet

- *Phân tích:* Nguy cơ hạ calci máu nặng.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin. Không dùng foscarnet với pentamidin tiêm tĩnh mạch. Theo dõi calci máu và bổ sung calci theo nhu cầu.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Interleukin chỉ có thể được dùng ở cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ hiệp đồng tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý*: Việc điều trị bằng interleukin chỉ có thể tiến hành ở cơ sở chuyên khoa, do tính chất quan trọng của chỉ định. Tương tác cần được cân nhắc theo thể trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn một trong hai thuốc, theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Zidovudin

- *Phân tích*: Gia tăng nồng độ zidovudin trong huyết tương do giảm chuyển hoá chất này.
- *Xử lý*: Giảm liều zidovudin. Theo dõi tác dụng không mong muốn liên quan đến zidovudin (theo dõi huyết học và lâm sàng).

PENTOSTATIN

Chất ức chế adenosin desaminase (ADA), enzym chuyển hoá các purin.
Được dùng trong bệnh bạch cầu tế bào tóc ở người lớn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PENTOSTATIN lọ bột đông khô tiêm 10 mg

- Nipent lọ bột đông khô tiêm 10 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Mặc dầu không có một nghiên cứu nào được tiến hành, tác dụng không mong muốn tiềm ẩn dẫn đến chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai:** Thuốc này có tác dụng sinh quái thai ở chuột cống và chuột nhắt. Mặc dầu không có một cứ liệu nào ở người mang thai, cần tránh dùng do các tính chất sinh lý bệnh học của nó. Cần có biện pháp ngừa thai ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ trong thời gian điều trị.
- **Quá mẫn với chế phẩm.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em:** Không có cứ liệu.
- **Suy thận:** Các dấu hiệu độc với thận kèm theo tăng creatinin máu (thường là phục hồi) đã được mô tả.
- **Nhiễm khuẩn đang tiến triển.**

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan**: Do tác dụng không mong muốn đã được mô tả với thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin do pentostatin gây suy giảm miễn dịch.
- *Xử lý*: Dùng hai thuốc cách nhau từ 3 tháng tới 1 năm và tuỳ theo mức độ suy giảm miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất; colchicin hoặc dẫn chất; probenecid

- *Phân tích:* Pentostatin có thể làm tăng acid uric máu. Cần phải hiệu chỉnh liều của thuốc chữa thống phong để kiểm soát tăng acid uric máu.
- *Xử lý:* Nên dùng alopurinol (ức chế tổng hợp acid uric) hơn là các thuốc đào thải acid uric do nguy cơ acid uric có thể gây bệnh thận.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; clozapin; dactinomycin; fluoro - 5 - uracil; interferon alpha tái tổ hợp; melphalan; mercaptopurin; procarbazin; thuốc chống ung thư các loại

- *Phân tích:* Dùng cùng lúc hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến các rối loạn huyết học nặng tuỳ theo thời gian điều trị.
- *Xử lý*: Phối hợp cần được theo dõi đều đặn về huyết học.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; levamisol; thiotepa; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp nếu có thể. Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận công thức máu. Sự phối hợp này liên quan đến các chuyên gia và các phác đồ điều trị thường đã được xác lập sẵn.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc gây ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Interleukin chỉ được dùng trong cơ sở chuyên khoa, do mức độ trầm trọng về bệnh lý. Tương tác phải cân nhắc vì mọi chức năng của cơ thể phải được theo dõi liên tục. Dù sao, việc theo dõi huyết đồ là bắt buộc.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Dùng cùng lúc hai thuốc gây ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến các rối loạn huyết học nặng theo thời gian điều trị. Cũng cần theo dõi chức năng thận.
- *Xử lý*: Phối hợp cần được theo dõi đều đặn về huyết học và về thận.

PENTOXYFYLIN

Dẫn chất của xanthin. Thuốc giãn mạch chống thiếu máu cục bộ, được dùng trong chứng tập tễnh cách hồi

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PENTOXYFYLLIN viên nén 400 mg; ống tiêm 100 mg; 300 mg

- Torental L P viên nén 400 mg
- Torental ống tiêm 100 mg; 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, không nên dùng.
- **Quá mẫn.**

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Suy mạch vành**: Ở giai đoạn nhồi máu cơ tim cấp, không nên dùng dạng thuốc tiêm.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, thiếu các cứ liệu chính xác.
- **Suy thận**: Giảm liều dùng khi suy thận nặng.
- **Huyết áp thấp.**

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Họ pyrazol; họ salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Do pentoxyphilin có khả năng gây chảy máu, nên phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Nguy cơ này tăng lên do tác dụng xâm hại của các thuốc chống viêm không steroid lên niêm mạc dạ dày (xuất huyết đường tiêu hoá).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải theo dõi bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin) trong và sau trị liệu. Nếu có thể, tìm một giải pháp điều trị khác ở các người bệnh có tiền sử loét dạ dày.

Thuốc tan huyết khối

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Thuốc tan huyết khối thường do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định. Nếu không tránh được phối hợp này, cần theo dõi các xét nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin). Nếu có thể, nên tìm một giải pháp điều trị khác.

Ticlopidin

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Nếu cần thực hiện phối hợp thuốc này, phải theo dõi thông qua các thử nghiệm về đông máu thích hợp (thời gian Howell, thời gian cephalin

kaolin) trong và sau khi điều trị bằng ticlopidin. Nếu có thể, nên tìm một giải pháp điều trị khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Indometacin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Theo dõi chủ yếu thời gian chảy máu nếu sự phối hợp này phải kéo dài. Hỏi người bệnh về các tiền sử loét dạ dày. Chú ý ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ chảy máu (chưa rõ cơ chế).
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi đều đặn thời gian Quick và/ hoặc tỷ lệ chuẩn quốc tế, đặc biệt là vào lúc đầu, trong khi hay lúc ngừng sự phối hợp này. Hiệu chỉnh liều theo các kết quả sinh học.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Dextran

- *Phân tích*: Dextran là chất ức chế tiểu cầu. Với các thuốc có các tính chất chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu, nguy cơ chảy máu phải được tránh hay được kiểm soát chặt chẽ.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp các thuốc này với nhau do khó khăn về theo dõi việc giảm đông máu như mong muốn và nguy cơ chảy máu tiềm ẩn.

PHENAZON

Thuốc giảm đau hạ sốt, còn gọi là antipyrin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PHENAZON

- Otipax dung dịch nhỏ tai phối hợp với lidocain

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tác dụng của kháng vitamin K bị giảm vì antipyrin là một chất cảm ứng enzym tiềm năng làm tăng chuyển hoá và độ thanh lọc, đặc biệt với warfarin, như vậy giảm tác dụng của thuốc chống đông máu.

- *Xử lý:* Antipyrin (phenazon) có mặt trong một số biệt dược được kê đơn hay tự dùng và luôn luôn dưới dạng thuốc phối hợp để giảm đau và hạ sốt. Khi dùng phối hợp với thuốc uống chống đông máu, phải giám sát tỷ lệ chuẩn quốc tế (INR) hoặc tỷ lệ protrombin và nếu cần điều chỉnh liều lúc bắt đầu, trong khi và sau khi điều trị bằng thuốc có chứa antipyrin. Khuyên người bệnh uống thuốc chống đông máu (nhất là warfarin), không dùng chế phẩm có antipyrin.

PHENICOL

Kháng sinh diệt khuẩn, đầu bảng là cloramphenicol

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CLORAMPHENICOL viên nén 100 mg; 250 mg; 500 mg; nang 100 mg; 250 mg; 500 mg

- Cloraxin viên nén 125 mg; 250 mg
- Chlorocid viên nén 250 mg; 500 mg
- Cloraxin thuốc nhỏ mắt 0,4%
- Leucomycine viên nén 500mg
- Lykacetin-S bột pha tiêm 1g/lọ
- Cloromycetin viên nén 250mg
- Tifocin nang, viên bao 250mg

THIAMPHENICOL viên nén 125 mg; thuốc tiêm 250 mg

- Thiophenicol viên nén 125 mg
- Thiophenicol thuốc tiêm 750 mg

CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Tiền sử suy tuỷ, quá mẫn với chế phẩm.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Các phenicol qua được sữa mẹ, với nguy cơ "hội chứng xám" cho trẻ bú mẹ.
- **Trẻ em/ mang thai**: Thuốc phenicol không gây quái thai, nhưng có thể thấy ngộ độc với cloramphenicol vào cuối thai kỳ và với cloramphenicol và thiamphenicol ở trẻ sơ sinh dưới 6 tháng. Nguy cơ quan trọng hơn với cloramphenicol (hội chứng xám: nôn, chán ăn, phân màu xanh, giảm trương lực, hạ nhiệt, thậm chí tử vong).

- **Bệnh máu:** Do tác dụng ức chế tủy xương.
- **Suy thận**: Người suy thận có nguy cơ dễ bị suy tuỷ, nhưng nếu giảm liều cloramphenicol thì có thể mất tác dụng. Chống chỉ định trong trường hợp suy thận nặng.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan**: Do chuyển hoá ở gan.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ; aminosid uống; họ penicilin; lincosamid

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của các phenicol có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của thuốc phối hợp. Tác dụng diệt khuẩn thể hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể tác hại trong điều trị viêm màng não mà ta cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Phải chú ý đến nguy cơ này trong bối cảnh sinh lý bệnh học, sự phối hợp có thể thực hiện tuỳ theo các thuốc và các mầm gây bệnh (tính đến các nồng độ tối thiểu ức chế- MIC).

Phenytoin

- *Phân tích*: Ức chế chuyển hoá phenytoin ở gan bởi cloramphenicol. Thêm nữa, chuyển hoá cloramphenicol sẽ tăng lên do phenytoin, dẫn đến giảm hoạt lực của nó.
- *Xử lý*: Nồng độ phenytoin tăng đáng kể (2 đến 4 lần nồng độ ban đầu) vài ngày sau khi cho dùng cloramphenicol. Nên tránh phối hợp.

Rượu

- *Phân tích*: Tác dụng giống disulfiram cộng thêm nguy cơ độc với gan: một tỷ lệ bất thường acetaldehyd tích tụ trong các mô (ức chế enzym), kéo theo một số dấu hiệu lâm sàng như: cơn bừng vận mạch, giãn mạch quan trọng, nhịp tim nhanh, sốt cao, buồn nôn, nôn, ban da, đôi khi hạ huyết áp và truỵ mạch. Các triệu chứng này ít nhiều quan trọng tuỳ theo lượng rượu uống vào.
- *Xử lý:* Trong khi điều trị với thuốc, nên tránh uống rượu và các chế phẩm hoặc thuốc có chứa rượu, do tác dụng giống disulfiram.

Sắt

- *Phân tích*: Giảm đáp ứng về huyết học (thất bại điều trị dùng phối hợp sắt và/hay vitamin B_{12}) với các muối sắt do tác động của các phenicol trong tạo hồng cầu. Cần nhắc lại tác dụng ức chế tuỷ xương của cloramphenicol.

- *Xử lý*: Thay hay ngừng kháng sinh trong khi điều trị thiếu máu với muối sắt.

Synergistin

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của synergistin có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của các thuốc phenicol. Tác dụng diệt khuẩn biểu hiện trên các vi khuẩn ở giai đoạn phát triển theo hàm số mũ. Sự đối kháng này có thể có hại trong điều trị viêm màng não mà ta cần phải can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Lưu ý đến nguy cơ này trong bối cảnh sinh lý bệnh học, sự phối hợp có thể thực hiện tuỳ theo các thuốc và các mầm bệnh liên quan (tính đến các nồng độ tối thiểu ức chế -MIC).

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tương tác được mô tả với dicoumarol, acenocoumarol, và tác dụng chống đông máu tăng lên có thể là do ức chế enzym.
- *Xử lý:* Theo dõi tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR và tỷ lệ prothrombin và nếu cần hiệu chỉnh liều dùng lúc bắt đầu, đang dùng và sau trị liệu bằng cloramphenicol.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Có thể xuất hiện bệnh lý thần kinh ngoại vi.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng qua sự xuất hiện dị cảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tuỷ khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về huyết học.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ và nếu cần thì tiến hành giảm liều.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomycin; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro 5 uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; penicilamin hoặc thuốc tương tự; procarbazin; thuốc chống ung thư các loại; thiotepa; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tuỷ xương, do tác dụng cộng hợp, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc các thuốc phenicol cũng có thể bị mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho mỗi thuốc. Không thể dự đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt khi dùng các thuốc phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, được thực hiện bình thường khi sử dụng một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được báo trước là hơi sốt, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng trị liệu bằng các thuốc phenicol.

Barbiturat

- *Phân tích*: Tác dụng của cloramphenicol có thể bị giảm (nồng độ huyết thanh giảm). Trong khi đó, tác dụng barbiturat có thể tăng. Tác dụng kéo dài vài ngày sau khi ngừng barbiturat. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: chuyển hoá cloramphenicol tăng và chuyển hoá barbiturat giảm.
- *Xử lý*: Có thể phải tăng liều cloramphenicol. Giám sát nồng độ kháng sinh trong huyết tương và điều chỉnh liều. Nếu có biểu hiện nhiễm độc barbiturat, phải giảm liều thuốc này.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng cộng hợp, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc clozapin cũng có thể bị mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, nên dùng các liều thấp cho mỗi thuốc. Không thể dự đoán sự xuất hiện mất bạch cầu hạt khi dùng clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một chất kìm tế bào, vẫn còn giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được báo trước là nếu hơi sốt, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng thuốc ngay.

Didanosin

- *Phân tích:* Viên nén didanosin có chứa một kháng acid: nguy cơ giảm hấp thu thuốc phenicol qua đường tiêu hoá tuỳ theo việc tăng pH dạ dày.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ làm nặng thêm những biến đổi các dòng tế bào máu (suy tuỷ).
- *Xử lý:* Khi phối hợp, cần theo dõi huyết đồ ở người bệnh có nguy cơ.

Rifampin

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của cloramphenicol giảm dần, làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Các tác dụng này có thể kéo dài vài ngày sau khi ngừng rifampin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: chuyển hoá cloramphenicol tăng do rifampin gây cảm ứng các enzym ở gan.

- *Xử lý:* Có thể phải tăng liều cloramphenicol trong khi phối hợp với rifampin, nếu chưa đạt được kết quả điều trị mong muốn.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Tương tác đã được xác lập rõ ràng với tolbutamid và clorpropamid. Tác dụng chống tiểu đường tăng lên, có lẽ do cloramphenicol ức chế chuyển hoá ở gan. Người bệnh ít nhiều nhạy cảm với sự phối hợp này và các hệ quả đều ít nhiều quan trọng.
- *Xử lý*: Có nguy cơ hạ glucose máu và có những khác biệt giữa các cá nhân, nên người kê đơn phải theo dõi glucose máu. Báo cho người bệnh tăng cường tự theo dõi.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các thuốc độc với tuỷ khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về huyết học.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ và nếu cần thì phải giảm liều.

PHENOTHIAZIN

Thuốc hướng tâm thần chủ yếu là an thần kinh mà một số có tính chất kháng H_1 rõ (như promethazin, oxomemazin...)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CLOPROMAZIN viên nén 25 mg; 100 mg; siro 5 mg/mL; thuốc đạn 25 mg; 50 mg; ống tiêm 25 mg; 50 mg

- Aminazin viên bao 25 mg
- Largactil viên nén 25 mg; 100 mg
- Largactil thuốc tiêm 25 mg

FLUPHENAZIN viên nén 1 mg; 2,5 mg; 5mg; 25 mg; ống tiêm 2,5 mg/1mL; thuốc uống giọt dung dịch 4 %

- Modecate thuốc tiêm 25 mg
- Moditen viên nén 25 mg
- Moditen Action PR thuốc tiêm 25 mg

LEVOMEPROMAZIN viên nén 2 mg; 25 mg; 100 mg

- Nozinan thuốc tiêm 25 mg
- Nozinan viên nén 100 mg
- Tisercin viên nén, bao 25 mg; dung dịch tiêm 25 mg/mL

MEQUITAZIN viên nén 5 mgl; siro

- Primalan viên nén 5 mg; 10 mg

METOPIMAZIN ống tiêm 10 mg

- Vogalene ống tiêm 10 mg

NIAPRAZIN siro 3 mg/mL

- Nopron siro 3 mg/mL

OXOMEMAZIN viên nén 10mg; siro 0,1%

- Toplexil nang 1,65 mg (phối hợp với guaifenesin, paracetamol)

PROMETHAZIN viên nén 15 mg; 25 mg; siro 5 mg/2mL; ống tiêm 50 mg/mL

- Phenergan viên nén 25 mg; siro 0,1%; kem bôi da 2%
- Prothazine viên nén 25 mg; siro 0,1%; kem bôi da 2%
- Pipolphen viên nén 25 mg; ống tiêm 50mg/2mL

PROPERICIAZIN nang; viên nén

- Neuleptil viên nén 25 mg

PIPOTHIAZIN viên nén 10 mg; thuốc tiêm 10 mg/mL

- Piportil viên nén 10 mg
- Piportil thuốc tiêm 10 mg/mL

THIOPROPERAZIN viên 10 mg; dung dịch uống

- Majeptil viên nén 10 mg
- Majeptil dung dịch uống

THIORIDAZIN viên bao 10 mg; 50 mg; 100 mg

- Melleril viên bao 10 mg; 50 mg; 100 mg

TRIPLUPERAZIN viên nén 10 mg; 100 mg; dung dịch uống.

- Terfluzine viên nén 10 mg; 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh tăng nhãn áp:** Các phenothiazin có độc tính cao với mắt có thể tạo ra những chất ngưng đọng trên giác mạc, đục thuỷ tinh thể, tổn thương võng mạc và giảm thị lực. Ngoài ra, tác dụng liệt phó giao cảm

có thể dẫn đến giãn đồng tử với nguy cơ cơn tăng nhãn áp cấp ở người có bẩm chất dễ mắc.

- **Phì đại tuyến tiền liệt/ u tuyến tiền liệt**: Các phenothiazin và đặc biệt clorpromazin có các tính chất liệt phó giao cảm, nguyên nhân của các rối loạn tiểu tiện và ứ nước tiểu.
- **Bệnh Parkinson**: Các phenothiazin, nhất là đối với các loại thuốc tác dụng mạnh, có tác dụng kháng dopamin, nên là nguyên nhân thường gây ra hội chứng ngoại tháp giả Parkinson (tăng động và tăng trương lực cơ) có thể không hồi phục được.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Các phenothiazin qua được sữa mẹ và có nguy cơ dẫn đến an thần buồn ngủ ở các trẻ còn bú. Ngoài ra, thuốc còn làm tăng tiết sữa.
- **Bệnh máu:** Nên theo dõi đều đặn về nhãn khoa và huyết học trong trường hợp điều trị kéo dài; chống chỉ định khi có tiền sử mất bạch cầu hạt.
- **Rối loạn chuyển hoá porphyrin**: Một số phenothiazin (levopromazin, pipotiazin, thioproperazin...) có thể gây ra các cơn cấp tính ở người bệnh bị rối loạn chuyển hoá coproporphyrin di truyền.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu:** Rượu làm tăng tác dụng an thần buồn ngủ của các phenothiazin và làm tăng nguy cơ lú lẫn.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em:** Do tác dụng không mong muốn, dùng liều rất thấp cho trẻ em.
- **Động kinh:** Các phenothiazin có thể làm giảm ngưỡng gây động kinh và gây ra cơn động kinh. Ở người bị động kinh đang điều trị, phải hiệu chỉnh liều dùng thuốc chống co giật.
- **Thời kỳ mang thai:** Các phenothiazin có lẽ không gây quái thai, nhưng vẫn nên tránh trong 3 tháng đầu của thai kỳ, như mọi thuốc hướng tâm thần.
- **Suy tim:** Các phenothiazin có tác dụng an thần, nhất là thường gây ra các tác dụng thần kinh thực vật (hạ huyết áp thế đứng) và tim mạch (rối loạn dẫn truyền hay thiếu máu cục bộ cơ tim) trong suy tim.
- **Suy gan**: Suy gan làm tăng độc tính của phenothiazin do chậm khử hoạt tính.
- **Suy thận:** Suy thận làm tăng độc tính của phenothiazin do chậm đào thải.
- **Người cao tuổi**: Người bệnh cao tuổi dễ bị hạ huyết áp thế đứng và các rối loạn về mắt, nên liều thuốc dùng phải thấp và tăng dần.

- **Trường hợp khác:** Nên theo dõi đều đặn về nhãn khoa và huyết học trong trường hợp điều trị kéo dài, đặc biệt khi bị sốt kéo dài hay nhiễm khuẩn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron: Sotalol

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ gây loạn nhịp tim nặng gây tử vong, bao gồm cả xoắn đỉnh. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: tác dụng hiệp đồng làm kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý*: Thioridazin (một loại phenothiazin) chống chỉ định dùng cho người đang điều trị một số thuốc chống loạn nhịp như amiodaron, bretylium, disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol.

Benzamid (Cisaprid)

- *Phân tích:* Hiệp đồng tác dụng không mong muốn, biểu hiện qua nguy cơ làm nặng thêm tác dụng ngoại tháp khi phối hợp với một số thuốc an thần kinh, dẫn chất của các phenothiazin. Ngoài ra, còn tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, nhất là xoắn đỉnh, do cộng thêm tác dụng điện - sinh lý, chỉ được mô tả với sultoprid (Barnetil ®).
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị. Xác định là, trong nhóm benzamid, chỉ có sultoprid có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.

Levodopa

- *Phân tích:* Tương tác dược lực. Kết hợp levodopa với các thuốc an thần kinh phenothiazin có những tác dụng đối kháng dopamin có thể dẫn đến giảm tác dụng chủ vận dopamin của levodopa.
- *Xử lý*: Chống chỉ định kết hợp này, trừ khi muốn tìm một tác dụng đối kháng dược lý và phải thực hiện ở bệnh viện chuyên khoa.

Quinolon (grepafloxacin, sparfloxacin)

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ gây loạn nhịp tim nặng, bao gồm xoắn đỉnh có thể gây tử vong. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Chống chỉ định dùng sparfloxacin cho người đang điều trị các thuốc kéo dài khoảng QT (thí dụ như phenothiazin). Tương tự, cũng chống chỉ định dùng grepafloxacin cùng với các thuốc đó, trừ khi được theo dõi tim chặt chẽ (nghĩa là người bệnh phải nằm bệnh viện). Các loại quinolon kháng sinh khác, không kéo dài khoảng QT hoặc không chuyển hoá qua isoenzym CYP_3A_4, có thể dùng để thay thế.

Thuốc chẹn beta: pindolol, propranolol

- *Phân tích*: Tác dụng của một hoặc cả hai thuốc đều tăng, bao gồm cả nguy cơ loạn nhịp nặng có thể gây tử vong khi dùng phối hợp với thioridazin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Clorpromazin có thể ức chế chuyển hoá bước đầu ở gan của propranolol và làm tăng tác dụng dược lý. Một số thuốc chẹn beta có thể ức chế chuyển hoá của thioridazin.
- *Xử lý*: Có thể cần phải giảm liều lượng trong khi phối hợp, tuy vậy thioridazin có chống chỉ định dùng cho người đang dùng pindolol hoặc propranolol.

Thuốc ức chế monoamin oxydase typ B

- *Phân tích*: Do ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B, phenothiazin kéo dài tác dụng của levodopa, như vậy đã giải thích tại sao lại có sự kết hợp với levodopa. Các tương tác như vậy cũng giống như tương tác của levodopa. Kết hợp levodopa với một số thuốc có tác dụng đối kháng dopamin có thể dẫn đến các tác dụng đối kháng.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này, trừ khi muốn tìm một đối kháng tác dụng dược lý và phải thực hiện ở bệnh viện chuyên khoa.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin; dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, làm tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến mất tỉnh táo ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên không nên uống rượu.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Giảm tác dụng làm hạ huyết áp do ức chế tái nhập guanethidin ở nơ-rôn do các thuốc an thần kinh phenothiazin (mô tả với clorpromazin).
- *Xử lý*: Thay đổi cách điều trị bằng cách chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Phối hợp nên tránh.

Lithi

- *Phân tích*: Các tai biến độc thần kinh thuộc loại hội chứng lú lẫn đã được thông báo ở các người bệnh có dùng phối hợp lithi với thuốc an thần kinh họ phenothiazin (được mô tả với chlorpromazin, fluphenazin, thioridazin).
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị, trừ khi người bệnh ở trong một cơ sở chuyên khoa đảm bảo theo dõi liên tục.

Methyldopa

- *Phân tích*: Với các thuốc an thần kinh nói chung, có nguy cơ làm thay đổi tác dụng chống tăng huyết áp do chẹn tái nhập các chất chuyển hoá của methyldopa trong các nơ-rôn adrenergic. Nguy cơ gia tăng hạ huyết áp tư thế đứng cũng có với mọi thuốc an thần kinh.
- *Xử lý*: Trong việc tìm kiếm sự cân bằng về huyết áp, người kê đơn phải lưu ý đến nguy cơ thay đổi huyết áp với các thuốc an thần kinh và chọn lựa cách điều trị. Nếu cần phối hợp, báo cho người bệnh biết để họ uống thuốc đều đặn theo giờ cố định và tăng cường tự theo dõi. Nếu không, thay đổi chiến lược điều trị. Khuyên người bệnh đến khám lại, nếu thấy huyết áp không ổn định.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực cao với isoenzym $3A_4$ cuả các cytochrom P_{450}, nên có nguy cơ quan trọng về cạnh tranh giữa ritonavir với các thuốc khác bị chuyển hoá, hay nghi ngờ bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này gây giảm chuyển hoá và tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ hạ huyết áp, an thần buồn ngủ và tăng tác dụng ngoại tháp (mô tả với thioridazin trong nhóm này). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện tác dụng độc và nếu cần giảm liều thuốc an thần kinh.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, làm tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Một số tác dụng tâm thần - vận động có thể thấy ở một số thuốc, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Không nên dùng thuốc này, vì không thể ngăn chặn người bệnh uống rượu. Nguy cơ buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm đối với người lái xe hoặc vận hành máy.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Amantadin dễ làm xuất hiện tác dụng gây lú lẫn và ảo giác của các thuốc có tính chất kháng cholinergic (ở đây là tác dụng kháng cholinergic của các thuốc an thần kinh loại phenothiazin).
- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ có tương tác, do thấy tác dụng không mong muốn, thì hiệu chỉnh liều dùng của các thuốc kháng cholinergic khi dùng phối hợp với amantadin. Hướng dẫn cho người bệnh biết tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do tính đối kháng dopamin của phenothiazin, có khả năng tăng nồng độ prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý*: Tác dụng đối kháng này có nguy cơ gây nhiễu mục tiêu điều trị chính. Sự phối hợp cần được theo dõi; hoặc thay thế thuốc phối hợp. Lưu ý là tác dụng đối kháng dopamin khá yếu và tuỳ thuộc liều dùng.

Buspiron

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Với một số chế phẩm, đã thấy một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên phối hợp hai thuốc, do người kê đơn không thể kiểm soát được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ an thần buồn ngủ nguy hiểm cho người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Butyrophenon; reserpin; thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích*: Các phenothiazin có thể được dùng trong điều trị như một thuốc kháng histamin hay một thuốc an thần kinh. Ở trường hợp sau, khi chúng được phối hợp với các thuốc an thần kinh khác, sẽ có tác dụng hiệp đồng không mong muốn, biểu hiện bằng nguy cơ nặng thêm tác dụng ngoại tháp.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều dùng. Theo dõi lâm sàng.

Carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại; dihydropyridin; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; paroxetin; phenytoin; procarbazin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chủ vận morphin; thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở những người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực. Nên nhớ là rilmenidin, với liều thông thường, không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc đó.

- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Clozapin

- *Phân tích:* Tăng các tính chất kháng cholinergic, do cộng hợp tác dụng không mong muốn, như bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những tác dụng không mong muốn của loại thuốc này. Nếu nhất thiết phải phối hợp, báo cho người bệnh biết những tác dụng không mong muốn đó. Tránh dùng ở người bị bệnh về tuyến tiền liệt và tăng nhãn áp.

Diazoxid

- *Phân tích:* Tăng tác dụng tăng glucose máu của diazoxid. Chưa rõ tác dụng này còn kéo dài bao nhiêu lâu sau khi ngừng clorpromazin. Cơ chế chưa rõ. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý:* Diazoxid gây tăng glucose máu, cần cảnh giác khi phối hợp hai thuốc theo mục tiêu điều trị chính mong muốn. Theo dõi huyết áp đều đặn, nếu cần phối hợp.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng cường tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Cần điều chỉnh liều dùng, lập kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh với người bệnh về sự tuân thủ. Lúc đầu điều trị, khuyên người bệnh đo thường xuyên huyết áp cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Ngoài tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, thì natri valproat và các dẫn chất còn làm tăng nồng độ trong huyết tương của phenothiazin, có lẽ do ức chế enzym và giảm sự dị hoá chúng. Mặt khác, phenothiazin lại ức chế chuyển hoá acid valproic.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên giảm liều dùng của các phenothiazin. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không tự dùng thuốc, hay các chế phẩm có rượu. Giám sát nồng độ acid valproic trong huyết thanh. Hiệu chỉnh liều nếu cần.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ, điều này chỉ đúng với một số phenothiazin an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Với liều cao (100 mg/ngày), clorpromazin làm tăng glucose máu do giảm giải phóng insulin.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều dùng lúc bắt đầu, lúc đang và lúc ngừng trị liệu bằng clorpromazin. Thông báo cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi trong khi điều trị bằng clorpromazin.

Thuốc cường giao cảm alpha beta (adrenalin, noradrenalin)

- *Phân tích*: Clorpromazin làm giảm tác dụng tăng huyết áp của noradrenalin. Clorpromazin đối kháng với tác dụng co mạch ngoại biên của adrenalin và trong một số trường hợp làm đảo ngược tác dụng của adrenalin. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: dựa trên quan sát lâm sàng, cơ chế có thể liên quan đến tính chất đối kháng dược lý, làm giảm toàn bộ tác dụng của adrenalin, noradrenalin.
- *Xử lý:* Giám sát các dấu hiệu sống của người bệnh khi phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cấp, dùng các biện pháp hỗ trợ.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen ; thuốc gây mê các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phải phẫu thuật báo cho bác sĩ gây mê về các thuốc đã dùng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là tác dụng không mong muốn điển hình của các thuốc an thần kinh dẫn chất cuả phenothiazin.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong khi điều trị và lúc ngừng điều trị với 1 trong 2 thuốc. Tiến hành hiệu chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và việc tuân thủ. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi, đề phòng ngã do tụt huyết áp.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá, do đó làm giảm tác dụng của thuốc được phối hợp.

- *Xử lý:* Cần để một khoảng cách ít nhất từ 1 đến 2 giờ giữa lần uống thuốc kháng acid và thuốc khác. Cần nhắc lại là các kháng acid thường được uống sau bữa ăn 1 giờ 30 phút vì ăn là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc. Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể ít hay nhiều. Hiệu chỉnh liều dùng của một hay hai thuốc. Lập một kế hoạch uống thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị, nên gặp lại thầy thuốc để hiệu chỉnh liều dùng cuả một hay hai thuốc. Tăng cường theo dõi những người bệnh cao tuổi (nguy cơ bị ngã) và khuyên họ khi chuyển từ tư thế nằm hay ngồi sang đứng phải dần dần.

Thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu

- *Phân tích:* Các thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu làm giảm sự hấp thu và giảm hoạt tính của các thuốc an thần kinh nhóm phenothiazin khi uống cùng.
- *Xử lý*: Tương tác có thể tránh được nếu dùng các thuốc này cách nhau ít nhất 2 giờ.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hặn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ, nếu thấy điều trị không ổn định.

Baclofen

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều dùng của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Barbituric; fluoxetin; fluvoxamin; mianserin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Disopyramid; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Tăng tính chất kháng cholinergic do cộng hợp tác dụng không mong muốn: bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những tác dụng phụ của loại thuốc này. Nếu nhất thiết phải phối hợp, báo cho người bệnh về những tác dụng phụ. Tránh dùng cho người bệnh tuyến tiền liệt và người tăng nhãn áp.

Oxaflozan

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ, điều này xảy ra với một số phenothiazin an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích:* Tương tác dược lực. Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Nhiều thuốc kháng histamin an thần có cấu trúc phenothiazin.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều dùng của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống thêm rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) không chọn lọc

- *Phân tích*: Tăng tác dụng an thần buồn ngủ và hạ huyết áp thế đứng, do cộng hợp tác dụng của cả hai thuốc (chú ý nhất ở người bệnh cao tuổi, nhạy cảm với hạ huyết áp thế đứng) và tăng các phản ứng ngoại tháp.
- *Xử lý:* Khi phối hợp, cần theo dõi, nhất là ở người bệnh cao tuổi, ở người lái xe và vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

PHENYTOIN

Hydantoin chống động kinh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PHENYTOIN viên nén 100mg

- Di-Hydan viên nén 100mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Phenytoin qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Các dị tật bẩm sinh hay gặp hơn ở trẻ em được sinh ra từ bà mẹ bị động kinh và có thể hoặc do động kinh, hoặc do thuốc chống động kinh. Phenytoin hình như là nguyên nhân của một số dị tật (mặt, vòm miệng, ngón tay) và gây những rối loạn về đông máu khi mới sinh (chảy máu).
- **Quá mẫn với nhóm hydantoin.**

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Người bệnh cao tuổi**: Nguy cơ bị nhiễm độc, do giảm chuyển hóa hoặc do giảm protein trong huyết tương, nên làm tăng phần thuốc tự do.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Diazoxid

- *Phân tích*: Đồng thời giảm tác dụng chống động kinh và tăng glucose máu khi phối hợp hai thuốc.
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị, do khó đạt được một cân bằng điều trị.

Disulfiram

- *Phân tích*: Ức chế chuyển hoá ở gan dẫn theo tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phối hợp thuốc có thể dẫn đến các rối loạn tâm thần và mất phối hợp vận động.
- *Xử lý*: Đo nồng độ phenytoin trong huyết tương và hiệu chỉnh liều dùng, thậm chí ngừng disulfiram. Nồng độ phenytoin trung bình để có tác dụng điều trị tối ưu tuỳ theo các phương pháp định lượng, là từ 5 đến 15 mg/lít. Xác minh các trị số do phòng thí nghiệm đưa ra.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các estroprogestogen ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý:* Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và chọn loại liều cao hoặc khuyên dùng một phương pháp ngừa thai khác, nếu điều trị bằng phenytoin kéo dài. Cần nhớ, cảm ứng enzym không bao giờ là hiện tượng tức thời.

Mifepriston

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu quả của phương pháp, do tăng chuyển hoá mifepriston bởi cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Cần nhớ rằng cảm ứng enzym là một hiện tượng chậm xảy ra (3 tuần). Có thể xem xét tăng liều dùng.

Phenicol

- *Phân tích*: Cloramphenicol ức chế chuyển hoá phenytoin ở gan. Ngoài ra, chuyển hoá của cloramphenicol cũng tăng lên do phenytoin, do đó giảm hoạt tính.
- *Xử lý*: Nồng độ phenytoin tăng đáng kể (2 đến 4 lần nồng độ ban đầu) vài ngày sau khi dùng cloramphenicol. Nên tránh phối hợp.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các thuốc ngừa thai progestogen ở gan bởi cảm ứng enzym, dẫn đến nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý:* Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và nên chọn các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên một phương pháp ngừa thai khác, nếu việc điều trị bằng chất cảm ứng này kéo dài. Cần nhớ, cảm ứng enzym không bao giờ là hiện tượng tức thời.

Pyrazol

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: tăng nồng độ phenytoin trong máu, có lẽ do sự chuyển hoá cạnh tranh ở gan.
- *Xử lý:* Hiệu chỉnh liều dùng theo nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Rượu

- *Phân tích*: Giảm nồng độ phenytoin trong huyết tương, do cảm ứng enzym ở người nghiện rượu. Người nghiện rượu phải được theo dõi cẩn thận (nguy cơ giảm tác dụng chống co giật của phenytoin). Trong cơn say rượu cấp (ở người không nghiện rượu), nồng độ phenytoin huyết tương lại tăng cao.
- *Xử lý:* Tốt nhất, không dùng phenytoin vì không thể kiểm soát được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ an thần buồn ngủ sẽ nguy hiểm, nhất là cho người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Saquinavir

- *Phân tích*: Các chất cảm ứng enzym làm tăng chuyển hoá saquinavir với hệ quả là giảm nồng độ trong huyết tương dạng saquivavir có hoạt tính và giảm hiệu quả điều trị.

- *Xử lý*: Nên tìm một thuốc khác thay thế khi saquinavir được dùng đồng thời. Nếu không thể thay thế, nên tăng liều saquinavir để không làm giảm tác dụng kháng virus.

Sulfamid kháng khuẩn

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương do ức chế enzym và do đẩy phenytoin khỏi liên kết protein trong huyết tương, có thể dẫn đến các dấu hiệu quá liều.
- *Xử lý*: Chọn một họ thuốc khác các sulfamid; nếu cần phối hợp, nên quản lý cẩn thận liều dùng của phenytoin.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin

- *Phân tích*: Cimetidin là một chất ức chế các oxydase ở gan (cytochrom P_{450}) cần cho chuyển hoá một số thuốc. Ngoài ra, thuốc này còn làm giảm lưu lượng máu ở gan. Do vậy, nồng độ trong huyết tương của một số thuốc tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng do ức chế một số chuyển hoá, nên cimetidin chẹn một số cơ chế giải độc. Cimetidin ức chế chuyển hoá tại gan của phenytoin, do đó có nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Phenytoin có phạm vi điều trị hẹp, việc ức chế chuyển hoá của nó dẫn đến các nguy cơ quá liều. Nếu cần, phải tăng cường theo dõi nồng độ trong huyết tương, nếu thấy xuất hiện thất bại trong điều trị hoặc phải thay thuốc chống loét.

Thuốc cường giao cảm (dopamin)

- *Phân tích*: Cho phenytoin trong khi truyền dopamin có thể gây hạ huyết áp nặng và có khả năng làm ngừng tim. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế chưa rõ. Có thể do dopamin làm thiếu hụt catecholamin phối hợp với tác dụng ức chế cơ tim của phenytoin.
- *Xử lý*: Phải dùng phenytoin hết sức thận trọng đối với người đang truyền dopamin. Nếu phải dùng phenytoin, giám sát chặt chẽ huyết áp người bệnh và ngừng ngay truyền phenytoin nếu thấy huyết áp giảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nồng độ phenytoin trong huyết thanh có thể giảm, dẫn đến giảm tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ của phenytoin trong huyết thanh và quan sát về sự giảm tác dụng của phenytoin hoặc tăng độc tính của thuốc này, nếu acid folic được đưa vào hoặc rút bỏ ra khỏi phác đồ điều trị. Điều chỉnh liều của phenytoin nếu cần.

Acetaminophen (paracetamol)

- *Phân tích*: Tiềm năng nhiễm độc gan do paracetamol (acetaminophen) có thể tăng khi phối hợp với phenytoin dùng lâu dài. Tác dụng điều trị của acetaminophen có thể bị giảm khi dùng đồng thời với phenytoin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Phenytoin gây cảm ứng các enzym của microsom gan, làm tăng chuyển hoá acetaminophen thành các chất chuyển hoá độc với gan.
- *Xử lý*: Nguy cơ nhiễm độc gan lớn nhất khi dùng acetaminophen lâu dài hoặc quá liều, kèm theo dùng phenytoin thường xuyên đều đặn. Thường không cần điều chỉnh liều hoặc giám sát đặc biệt khi dùng acetaminophen và phenytoin với liều điều trị thông thường.

Acyclovir

- *Phân tích*: Nồng độ huyết thanh của phenytoin có thể bị giảm, làm giảm tác dụng phenytoin. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh để phát hiện thay đổi tác dụng của phenytoin khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị acyclovir. Điều chỉnh liều phenytoin nếu cần.

Amiodaron

- *Phân tích:* Tăng nồng độ của phenytoin trong huyết thanh kèm theo triệu chứng độc tính. Phenytoin có thể làm giảm nồng độ của amiodaron trong huyết thanh. Cơ chế: có lẽ có sự giảm chuyển hoá của phenytoin và tăng chuyển hoá của amiodaron.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ thuốc và quan sát bệnh nhân về độc tính hoặc mất tác dụng điều trị khi dùng phối hợp này. Cần chuẩn bị để điều chỉnh liều của thuốc này hay thuốc kia. Vì các tác dụng có thể chậm nhiều tuần, nên cần phải theo dõi dài ngày.

Baclofen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm chứa rượu.

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Nguy cơ không dự đoán được tăng hay giảm nồng độ phenytoin trong huyết thanh.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và nồng độ phenytoin huyết thanh.

Cafein

- *Phân tích*: Cafein được phối hợp với một thuốc gây cảm ứng enzym. Trong vòng 10 đến 12 ngày, phenytoin gây cảm ứng, làm tăng chuyển hoá cafein ở gan và làm giảm hoạt tính và nồng độ cafein trong huyết tương.
- *Xử lý*: Nếu cafein được dùng trong điều trị (kích thích hô hấp), nên theo dõi lâm sàng và nồng độ trong huyết thanh. Điều chỉnh liều dùng trong khi dùng và khi ngừng dùng phenytoin.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, do kích thích dị hoá bởi enzym.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, cần theo dõi kỹ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều dùng lúc đầu và lúc cuối điều trị bằng phenytoin. Lưu ý là nồng độ ciclosporin biến động lớn theo từng người bệnh, nên cần phải theo dõi đều đặn.

Clozapin

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: tăng chuyển hoá clozapin bởi cảm ứng enzym, có thể dẫn đến thất bại trong điều trị bằng clozapin.
- *Xử lý*: Nhận xét người bệnh về đáp ứng lâm sàng và điều chỉnh liều của clozapin cho phù hợp.

Corticoid-khoáng

- *Phân tích*: Tăng dị hoá các corticoid-khoáng bởi các thuốc cảm ứng enzym như phenytoin. Cảm ứng enzym chỉ thể hiện sau 10 đến 12 ngày từ khi bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Khi điều trị cùng với thuốc cảm ứng enzym trung hạn và dài hạn phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Điều chỉnh liều dùng corticoid-khoáng khi dùng và sau khi ngừng phenytoin.

Cycloserin

- *Phân tích:* Cycloserin có khả năng ức chế chuyển hoá phenytoin ở gan.
- *Xử lý*: Tương tác này cần được xác nhận. Chú ý theo dõi nồng độ phenytoin nếu cần. Nếu thấy có những biến động, chuyển các nhận xét tới Trung tâm cảnh giác thuốc.

Didanosin

- *Phân tích*: Viên nén didanosin có chứa một kháng acid gây nguy cơ giảm hấp thu phenytoin ở đường tiêu hoá, tuỳ theo sự gia tăng pH dịch vị.

- *Xử lý:* Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương, với các dấu hiệu quá liều, có lẽ do đẩy phenytoin ra khỏi các vị trí gắn kết ở protein trong huyết tương và/hoặc bị ức chế chuyển hoá (đã mô tả với nifedipin).
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều phenytoin trong và khi ngừng điều trị bằng dihydropyridin. Tương tác được xác lập với nifedipin; cần có những nhận xét cho các dihydropiridin khác.

Disopyramid

- *Phân tích:* Do cảm ứng enzym, nồng độ disopyramid trong huyết thanh bị giảm tới nồng độ không còn hiệu quả do cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Khi cần thì theo dõi điện tâm đồ, lâm sàng, nồng độ trong huyết thanh của disopyramid và điều chỉnh liều lượng.

Ethosuximid

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của phenytoin có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và độc tính. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ. Tuy nhiên, có thể ethosuximid ức chế chuyển hoá phenytoin ở gan.
- *Xử lý*: Giám sát nồng độ trong huyết thanh của phenytoin và theo dõi nhiễm độc phenytoin hoặc giảm tác dụng ở người bệnh khi bắt đầu thêm hoặc ngừng ethosuximid. Điều chỉnh liều phenytoin nếu cần.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Theo một cơ chế chưa hoàn toàn sáng tỏ, phenytoin làm giảm tác dụng dược lý của furosemid có thể bị giảm tới 50%. Có thể có sự giảm hấp thu furosemid theo đường uống.
- *Xử lý*: Nếu cần, tăng liều furosemid trong và sau khi điều trị bằng phenytoin. Theo dõi sự bài niệu.

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Sự giảm tác dụng của glucocorticoid có thể xảy ra trong vòng vài ngày sau khi bắt đầu dùng phenytoin và tới 3 tuần sau khi ngừng phenytoin. Dexamethason có thể làm giảm nồng độ của phenytoin. Cơ chế: có sự tăng chuyển hoá của glucocorticoid thông qua sự cảm ứng enzym của phenytoin. Dexamethason có thể làm tăng độ thanh lọc của phenytoin ở gan.
- *Xử lý:* Có khi cần tăng gấp đôi (hoặc hơn) liều của glucocorticoid. Liều của phenytoin cũng có thể phải tăng. Nếu không tránh được phối hợp này, nên theo dõi nồng độ của phenytoin và điều chỉnh liều của thuốc này hay thuốc kia.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Nồng độ glycosid trợ tim trong huyết thanh có thể giảm và tác dụng của chúng cũng giảm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu nghi có tương tác, cần theo dõi nồng độ trong huyết thanh và theo dõi người bệnh về sự mất tác dụng điều trị. Tăng liều của glycosid trợ tim, nếu thấy cần.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích*: Tác dụng của hormon tuyến giáp có thể giảm. Cơ chế có lẽ do phenytoin làm tăng dị hoá của chúng (cảm ứng enzym).
- *Xử lý*: Khi điều trị dài hạn hormon tuyến giáp cùng với phenytoin là một thuốc cảm ứng enzym, phải tính đến nguy cơ giảm hiệu lực. Điều trị liều dùng trong và sau khi ngừng điều trị với phenytoin.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nồng độ phenytoin trong huyết thanh có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý và độc tính của phenytoin. Ở liều điều trị thông thường, độc tính của phenytoin thường rõ rệt nhất ở người bệnh acetyl hoá chậm isoniazid. Cơ chế: Isoniazid ức chế enzym chuyển hoá phenytoin ở microsom gan.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh và quan sát người bệnh về độc tính của phenytoin hoặc sự giảm tác dụng của thuốc này nếu isoniazid được đưa vào hoặc rút khỏi phác đồ điều trị. Điều chỉnh liều của phenytoin nếu thấy cần.

Lansoprazol

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Cần thận trọng với các thuốc bị chuyển hoá qua xúc tác của cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm hoạt tính của các thuốc này do cảm ứng enzym, có thể dẫn đến thất bại điều trị.
- *Xử lý*: Lanzoprazol là thuốc tương đối mới và còn thiếu các nhận xét lâm sàng. Ở đây có thể có tương tác và nên chuyển các nhận xét lâm sàng về Trung tâm cảnh giác thuốc. Xem xét nguy cơ trong bối cảnh điều trị. Nếu cần, điều chỉnh liều theo kết quả các lần định lượng phenytoin, khi bắt đầu và khi ngừng điều trị bằng lansoprazol. Theo dõi lâm sàng.

Levodopa

- *Phân tích:* Levodopa giảm tác dụng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Cần thận trọng khi phối hợp. Nếu nghi có tương tác, cân nhắc thay đổi cách điều trị.

Lidocain hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Dùng đồng thời trong khoa tim hai thuốc này có thể làm tăng tác dụng ức chế tim. Ngoài ra, phenytoin có thể làm tăng chuyển hoá của lidocain ở gan, do đó làm giảm nồng độ lidocain trong huyết tương.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp, nên nhanh chóng bố trí các phương tiện theo dõi. Theo dõi nồng độ lidocain, nếu cần, hoặc làm điện tâm đồ nếu lâm sàng yêu cầu.

Medifoxamin; phenothiazin; procarbazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm chứa rượu.

Mexiletin

- *Phân tích:* Giảm nồng độ mexiletin trong huyết tương, do cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều dùng của mexiletin theo lâm sàng và điện tâm đồ.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Nhiều hiện tượng có thể biểu hiện: nguy cơ quá liều phenytoin (rối loạn tiêu hoá, rung giật nhãn cầu, mất điều hoà, loạn vận ngôn, hôn mê, hạ huyết áp,...) do phenytoin bị đẩy khỏi protein huyết tương do natri valproat (tương tác dược động học ở khâu phân bố); giảm nồng độ natri valproat trong huyết tương do tác dụng cảm ứng enzym của phenytoin (tương tác dược động học ở khâu chuyển hoá); giảm thanh lọc phenytoin bởi natri valproat, do giảm chuyển hoá. Phối hợp của hai chế phẩm có tính chất kháng folic.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và huyết học (có thể thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ) và điều chỉnh liều lượng phenytoin tùy theo nồng độ trong huyết tương, đặc biệt ở trẻ em bị động kinh.

Nilutamid

- *Phân tích*: Có thể do các tính chất ức chế enzym của nilutamid, nồng độ của phenytoin có nguy cơ tăng.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học. Điều chỉnh liều của phenytoin theo các kết quả theo dõi.

Omeprazol

- *Phân tích*: Nồng độ phenytoin trong huyết thanh có thể tăng, dẫn đến tăng tác dụng dược lý và độc tính. Cơ chế do omeprazol ức chế chuyển hoá oxy hoá của phenytoin ở gan.

- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ của phenytoin trong huyết thanh và quan sát người bệnh về độc tính hoặc giảm tác dụng của phenytoin, nếu omeprazol được đưa vào hoặc rút khỏi phác đồ điều trị. Điều chỉnh liều của phenytoin, nếu cần thiết.

Paroxetin

- *Phân tích*: Nồng độ phenytoin trong huyết thanh có thể giảm khi dùng phối hợp với paroxetin, do đó làm giảm tác dụng điều trị của phenytoin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu nghi có tương tác, có thể cần phải điều chỉnh liều của phenytoin khi bắt đầu, khi ngừng hoặc khi thay đổi liều của paroxetin. Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Progabid

- *Phân tích*: Có thể tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương dẫn đến quá liều (độc thần kinh).
- *Xử lý:* Progabid là thuốc chống động kinh lựa chọn hàng hai, độc với gan. Nên tính đến nguy cơ thất bại điều trị. Điều chỉnh liều dùng.

Pyrimethamin; trimethoprim

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính về máu do ức chế tủy xương, do hiệp đồng tác dụng lên dehydrofolat reductase, có thể dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp này dành cho các chuyên gia và các phác đồ điều trị thường được xác định rõ. Có thể bổ sung thêm acid folinic.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym, dẫn đến giảm tác dụng của quinidin và dẫn chất. Điều chỉnh liều dùng quinidin. Khi cần, phải theo dõi cẩn thận nồng độ quinidin trong huyết tương và cảnh giác khi ngừng điều trị phenytoin.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống thêm rượu.

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan, do cảm ứng enzym, kéo theo giảm tác dụng của quinin và thuốc tương tự.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều quinin. Theo dõi cẩn thận nồng độ quinin trong huyết tương và cảnh giác khi ngừng điều trị phenytoin. Lưu ý nguy cơ này để điều

chỉnh liều dùng của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu do tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của một trong hai thuốc. Nếu người bệnh tự dùng thuốc, tá dược của các thuốc đó phải không chứa rượu.

Rifampicin

- *Phân tích:* Nồng độ của phenytoin trong huyết thanh có thể giảm, dẫn đến giảm tác dụng dược lý của phenytoin. Cơ chế do rifampicin làm tăng chuyển hoá của phenytoin ở microsom gan.
- *Xử lý:* Khi cần, phải theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương và cảnh giác lúc ngừng điều trị rifampicin. Điều chỉnh liều dùng phenytoin theo kết quả định lượng trong huyết tương.

Salicylat

- *Phân tích*: Salicylat có thể đẩy phenytoin khỏi các liên kết với protein huyết tương, và như vậy, làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chống động kinh.
- *Xử lý*: Ở những người động kinh, cần phải đạt được nồng độ hiệu quả của phenytoin. Điều chỉnh liều dùng theo nồng độ phenytoin trong máu. Khuyên người bệnh tuân thủ y lệnh về dùng thuốc và theo dõi trong điều trị.

Sucralfat

- *Phân tích*: Tác dụng chống co giật của phenytoin có thể giảm. Cơ chế do có sự giảm hấp thu phenytoin khi có mặt sucralfat.
- *Xử lý:* Dùng hai thuốc cách nhau 2 giờ. Thuốc kháng acid nên uống sau bữa ăn, vì ăn làm tăng tiết acid.

Sulfasalazin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Sulfamid đẩy phenytoin ra khỏi các liên kết với protein huyết tương và/hay ức chế dị hoá, kéo theo tăng nửa đời và tăng nồng độ phenytoin trong huyết thanh.
- *Xử lý:* Cần điều chỉnh liều của phenytoin trong và sau khi điều trị bằng sulfasalazin.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Nồng độ của tacrolimus trong huyết thanh có thể giảm do phenytoin, còn nồng độ của phenytoin trong huyết thanh có thể tăng do tacrolimus. Cơ chế do phenytoin có thể làm tăng chuyển hoá của tacrolimus (cytochrom P_{450} $3A_4$).

- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ tacrolimus và phenytoin trong huyết thanh. Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh trong khi dùng các thuốc này cùng với nhau. Nếu cần, điều chỉnh liều.

Tetracosactid

- *Phân tích*: Tăng dị hoá adrenocorticoid bởi các thuốc cảm ứng enzym (như phenytoin). Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện từ 10 đến 12 ngày sau khi khởi đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Khi điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn, phải tính đến nguy cơ giảm tác dụng điều trị của tetracosactid. Điều chỉnh liều lượng tetracosactid trong điều trị và sau khi ngừng phenytoin (thuốc cảm ứng).

Tetracyclin

- *Phân tích*: Nửa đời của doxycyclin giảm đáng kể khi dùng cùng với phenytoin. Cơ chế doxycyclin được chuyển hoá bằng cách liên hợp ở gan, đó là một quy trình có thể cảm ứng được. Phenytoin gây cảm ứng sự chuyển hoá này do enzym ở microsom gan xúc tác. Ngoài ra còn có thể có sự tham gia của chuyển dịch doxycyclin ra khỏi các vị trí gắn vào protein huyết tương.
- *Xử lý:* Nồng độ của kháng sinh là rất quan trọng để đáp ứng điều trị đạt kết quả. Theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng khi phenytoin được dùng cùng với doxycyclin. Một số tác giả khuyên nên tăng gấp đôi liều dùng hàng ngày của doxycyclin để duy trì thích hợp nồng độ thuốc trong huyết tương. Tương tác nói trên chưa được xác định với các tetracyclin khác, nhưng cũng nên thận trọng.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Có sự giảm hoặc mất tác dụng dược lý của theophylin hoặc của phenytoin. Cơ chế: có thể phenytoin làm tăng chuyển hoá của theophylin. Ngược lại, theophylin cũng làm tăng chuyển hoá của phenytoin.
- *Xử lý*: Khi thêm hoặc rút đi một trong hai thuốc này trong phác đồ, thì nên theo dõi nồng độ của từng thuốc trong huyết thanh và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Phenytoin làm giảm nồng độ trong huyết tương của itraconazol, fluconazol và miconazol do cảm ứng enzym (giảm hiệu quả).
- *Xử lý*: Nguy cơ điều trị thất bại nếu phối hợp với chất cảm ứng enzym kéo dài ít nhất mười ngày. Trong trường hợp này, điều chỉnh liều dùng và nếu cần, định lượng itraconazol hoặc dẫn chất imidazol khác trong huyết tương.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Salicylat và acid tiaprofenic có thể đẩy phenytoin khỏi các liên kết protein trong huyết tương và như vậy làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chống động kinh.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều dùng tuỳ theo nồng độ phenytoin trong máu trong khi và sau khi điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid. Theo dõi các dấu hiệu lâm sàng về độc tính của phenytoin.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Dùng dài hạn phenytoin làm tăng chuyển hoá thuốc gây mê, có thể dẫn đến tăng liều dùng, kèm hệ quả có thể xảy ra là độc cho gan và thận.
- *Xử lý*: Phối hợp có thể gặp tại bệnh viện. Khuyên người bệnh báo cho thầy thuốc gây mê việc uống đều đặn phenytoin. Người gây mê phải lưu ý đến tương tác này.

Thuốc giãn cơ không khử cực (atracurium, pancuronium, tubocurarin...)

- *Phân tích*: Thuốc giãn cơ không khử cực có thể bị giảm thời gian tác dụng hoặc bị giảm tác dụng. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: Phenytoin làm thay đổi chuyển hoá của thuốc giãn cơ pancuronium và có tác dụng trước chỗ nối thần kinh - cơ tương tự như thuốc giãn cơ không khử cực.
- *Xử lý:* Có thể phải tăng liều thuốc giãn cơ không khử cực. Giám sát hiệu quả thuốc xem có bị giảm không.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Phenytoin gây cảm ứng enzym, làm tăng dị hoá thuốc chống đông máu ở gan. Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời, nên phải trị liệu với các chất cảm ứng từ trước ít nhất mười ngày để có biểu hiện tương tác.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều lượng khi tính đến tương tác xảy ra muộn này theo các kết quả xét nghiệm sinh học INR (tỉ lệ chuẩn quốc tế) và TP (tỷ lệ prothrombin). Theo dõi thường xuyên khi bắt đầu điều trị chống đông máu cho người đang dùng và khi ngừng dùng thuốc có tính chất cảm ứng enzym.

Viloxazin

- *Phân tích*: Ba tác dụng được ghi nhận: hạ thấp ngưỡng gây động kinh bởi viloxazin; ức chế cạnh tranh sự hydroxyl hoá, dị hoá của phenytoin bị giảm; tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên điều chỉnh liều lượng phenytoin. Giảm liều tùy theo nồng độ trong huyết tương (tùy theo phương pháp định lượng, nồng độ điều trị phenytoin dao động từ 5-15mg/lít). Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở

người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và nếu người bệnh tự dùng thuốc, kiểm tra tá dược của các thuốc đó không được có rượu.

Vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Khi điều trị dài ngày, phenytoin là chất cảm ứng enzym có thể kích thích làm tăng chuyển hoá vitamin D, do đó làm giảm tác dụng của vitamin này và gây rối loạn chuyển hoá calci.
- *Xử lý:* Lưu ý đến thời gian điều trị. Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời, mà biểu hiện nhiều ngày sau khi khởi đầu điều trị. Với các trị liệu dài hạn, nên điều chỉnh liều dùng và bổ sung thêm vitamin D nếu cần.

Zidovudin

- *Phân tích:* Có sự ức chế chuyển hoá của zidovudin (liên hợp glucuronic) và sự thanh lọc của nó. Khi phối hợp với zidovudin, người ta nhận thấy có sự thay đổi nồng độ của phenytoin. Theo y văn, các nồng độ có thể thay đổi theo chiều này hay chiều khác. Tương tác này cần có thêm tư liệu.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều của zidovudin, theo dõi tác dụng về huyết học của zidovudin và theo dõi lâm sàng về hiệu quả của phenytoin (định lượng trong huyết tương).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Alopurinol

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của phenytoin có thể tăng, làm tăng độc tính. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: chuyển hoá phenytoin có thể bị ức chế.

Barbituric

- *Phân tích*: Theo trình tự thời gian dùng thuốc, nếu dùng phenobarbital ngay trước phenytoin, có sự tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương do cạnh tranh ở khâu chuyển hoá. Nếu dùng phenytoin trước phenobarbital, những thay đổi của nồng độ phenytoin không dự đoán được.
- *Xử lý:* Dựa vào trình tự thời gian dùng các thuốc và tuỳ trường hợp, lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Phenytoin làm giảm hàm lượng carbamazepin trong huyết thanh. Còn tác dụng của carbamazepin trên phenytoin thì thay đổi thất thường. Cơ chế: Có sự tăng chuyển hoá của carbamazepin do cảm ứng enzym. Còn carbamazepin có thể làm giảm sinh khả dụng của phenytoin.

- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ của cả hai thuốc trong huyết thanh, nhất là khi bắt đầu dùng hoặc khi ngừng một thuốc. Thay đổi liều nếu cần thiết để duy trì hiệu lực điều trị và tránh độc tính.

Fluoxetin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Cũng tăng nồng độ phenytoin với các dấu hiệu quá liều (do ức chế chuyển hoá).
- *Xử lý:* Lưu ý các nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc trong và sau khi điều trị bằng fluoxetin, nếu cần phối hợp. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Kháng histamin kháng H_1 an thần; fluvoxamin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Mebendazol

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của mebendazol có thể bị giảm. Cơ chế chưa rõ.
- Xử lý: Không cần phải thận trọng đặc biệt. Nếu nghi có tương tác, có thể tăng liều mebendazol trong khi phối hợp với phenytoin. Định lượng nồng độ mebendazol trong huyết thanh và điều chỉnh liều (trường hợp xảy ra trong khi điều trị bệnh do *Echinococcus multilocularis*).

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm với an thần buồn ngủ mạnh, đặc biệt có hại cho người lái xe và người vận hành máy.
- *Xử lý:* Người kê đơn phải lưu ý sự tăng tác dụng buồn ngủ này khi kê đơn các thuốc với lời khuyên thích hợp(tránh lái xe hoặc vận hành máy; báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm).

Methotrexat

- *Phân tích*: Nồng độ phenytoin trong huyết thanh có thể giảm, dẫn đến mất tác dụng điều trị. Cơ chế do giảm hấp thu hoặc tăng chuyển hoá của phenytoin.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh và điều chỉnh liều của phenytoin cho phù hợp. Dùng phenytoin tiêm tĩnh mạch có thể có ích.

Metronidazol

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của phenytoin có thể tăng. Cơ chế chưa rõ. Tuy nhiên, chuyển hoá phenytoin ở gan có thể bị metronidazol ức chế.
- *Xử lý:* Không cần thận trọng đặc biệt. Giám sát nồng độ trong huyết tương của phenytoin và điều chỉnh liều nếu cần.

Praziquantel

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của praziquantel có thể bị giảm, làm giảm tác dụng điều trị. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Có thể cần phải tăng liều praziquantel khi phối hợp với phenytoin. Định lượng nồng độ huyết thanh có thể giúp trong điều trị.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tuỳ theo trình tự thời gian dùng các thuốc; nếu primidon được dùng trước so với phenytoin, có sự tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương do cạnh tranh ở khâu chuyển hoá. Nếu phenytoin được dùng trước primidon, những thay đổi của nồng độ phenytoin không dự đoán được.
- *Xử lý*: Dựa vào trình tự thời gian dùng các thuốc và tuỳ trường hợp, lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Pyridoxin

- *Phân tích*: Nồng độ huyết thanh của phenytoin có thể bị giảm, làm giảm tác dụng dược lý của phenytoin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ
- *Xử lý:* Giám sát nồng độ huyết thanh của phenytoin và theo dõi sự giảm tác dụng hoặc tăng độc tính của phenytoin khi bắt đầu hoặc ngừng dùng pyridoxin. Điều chỉnh liều phenytoin khi cần.

Thuốc chủ vận morphin; oxaflozan

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (atorvastatin, simvastatin)

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết tương của một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể bị giảm, làm giảm tác dụng điều trị (thí dụ tăng cholesterol máu). Cơ chế: nghi có tăng chuyển hoá của thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

- *Xử lý*: Giám sát đáp ứng lâm sàng của người bệnh; nếu nghi có tương tác, có thể cần phải thay thuốc. Pravastatin có vẻ ít tương tác với phenytoin hơn và có thể dùng làm thuốc thay thế thích hợp.

PHOSPHO HOẶC PHOSPHAT

Yếu tố khoáng chất thiết yếu trong cấu tạo của mô xương và được dùng làm chất chống calci niệu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PHOSPHAT VÔ CƠ ống tiêm 0,140 mg/2mL; viên nén sủi 750 mg

- Oligosol P ống tiêm 0,140 mg/2mL
- Phosphore Sandoz viên nén sủi 750 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Giảm calci máu**

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận**: Tránh dùng cho người suy thận mạn.

PINAVERIUM BROMID

Thuốc chống co thắt hướng cơ, không kháng cholinergic, có tính đối kháng các kênh chậm của calci

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PINAVERIUM BROMID viên nén 10 mg; 50 mg

- Dicetel viên nén 10 mg; 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ, làm giảm tiết sữa; nguy cơ tác dụng độc kiểu atropin.
- **Thời kỳ mang thai**: Tránh kê đơn cho người mang thai, nguy cơ độc tính của atropin ở trẻ sơ sinh (tắc ruột cứt su).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em:** Pinaverium bromid là thuốc dành cho người lớn.

PIPERAZIN

Thuốc trị giun, tác dụng lên giun đũa và giun kim, do chẹn thần kinh vận động của giun

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PIPERAZIN SIRO lọ 30 mL; 120 mL

- Piperazin siro lọ 30 mL; 120mL
- Siro piperazin

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy gan:** Do tác dụng không mong muốn của thuốc này.
- **Suy thận:** Do chuyển hoá của thuốc này.

Thận trọng: mức độ 2

- **Động kinh:** Có các tiền sử co giật.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Pyrantel hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Đối kháng dược lý. Pyrantel là thuốc trị giun gây khử cực chức năng thần kinh cơ và làm liệt giun. Piperazin cũng là thuốc trị giun, nhưng gây tăng phân cực của nối thần kinh cơ. Hai tác dụng này là đối kháng.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị.

Phenothiazin (clorpromazin)

- *Phân tích*: Piperazin có thể gây co giật khi phối hợp với phenothiazin. Cơ chế chưa rõ
- *Xử lý:* Cần phải theo dõi chặt chẽ người đang dùng phenothiazin (clorpromazin) mà dùng thêm piperazin.

PIRIBEDIL

Thuốc chủ vận dopamin, dùng trong các biểu hiện đau do thiếu máu cục bộ của các bệnh động mạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PIRIBEDIL viên nén bao 50 mg; viên nén bọc 20 mg; ống tiêm 3 mg

- Trivastal viên nén bọc 20 mg
- Trivastal ống tiêm 3 mg
- Trivastal retard 50 viên nén bao 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Truỵ tim mạch; nhồi máu cơ tim giai đoạn cấp.**

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng vì thiếu các cứ liệu trong y văn về thuốc này.
- **Tăng huyết áp**: Mặc dầu có nguy cơ hạ huyết áp thế đứng, điều trị chống tăng huyết áp vẫn phải được tiếp tục.

PRALIDOXIM

Tái hoạt hoá enzym cholinesterase, giải độc các thuốc phospho hữu cơ kháng cholinesterase

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PRALIDOXIM viên nén 500 mg; dung dịch tiêm 500 mg/20 mL; dung dịch tiêm 25 mg/mL

- PAM viên nén 500 mg
- PAM - A dung dịch tiêm 500 mg/20 mL
- Pampara dung dịch tiêm 25 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai:** Do thiếu các nghiên cứu lâm sàng đầy đủ ở người mang thai, nên thận trọng khi dùng pralidoxim, chỉ được dùng khi tiên lượng sống còn bị đe dọa.
- **Suy thận:** Phải giảm liều dùng trong trường hợp suy thận.
- **Nhược cơ:** Điều trị bằng pralidoxim có thể gây cơn nhược cơ.

PRAZIQUANTEL

Thuốc chống ký sinh trùng chính để diệt sán lá như sán máng hay một số sán lá gan

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PRAZIQUANTEL viên nén 600 mg

- Distocide viên nén 600 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh ấu trùng sán dây ở mắt.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Ngừng cho con bú ngày dùng thuốc và 72 giờ tiếp sau.
- **Thời kỳ mang thai**: Không được dùng trong 3 tháng đầu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trong trường hợp có bệnh lý phối hợp khác** (bệnh sán máng và bệnh ấu trùng sán lợn), người bệnh phải được nhập viện trong khi điều trị vì tác dụng của praziquantel trên các ấu trùng sán trong não.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Carbamazepin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của praziquantel có thể bị giảm, làm điều trị thất bại. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế chưa rõ
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng. Có thể cần phải tăng liều praziquanel trong khi phối hợp dùng carbamazepin. Theo dõi nồng độ trong huyết thanh của praziquantel có thể có ích trong điều trị.

Cloroquin

- *Phân tích:* Cloroquin làm giảm sinh khả dụng của praziquantel nên làm giảm tác dụng điều trị. Cơ chế chưa rõ
- *Xử lý*: Có thể phải tăng liều praziquantel.

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Tương tác dược động học đã xác lập rõ với dexamethason. Khi phối hợp với dexamethason, nồng độ praziquantel giảm 50%.
- *Xử lý:* Khi điều trị phụ thuộc liều dùng, cần lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều dùng. Tuỳ tình hình, thay đổi corticoid và vẫn phải cảnh giác.

Kháng histamin H_2 (cimetidin)

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của praziquantel có thể tăng, làm tăng tác dụng điều trị cũng như tăng tác dụng phụ. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Cimetidin có thể ức chế chuyển hoá lần đầu tiên của praziquantel.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh để phát hiện các tác dụng phụ trong thời gian phối hợp praziquantel với cimetidin, thuốc kháng histamin H_2 khác (thí dụ như ranitidin) có thể ít tương tác hơn và có thể là thuốc thay thế thích hợp.

Phenytoin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của praziquantel có thể bị giảm, làm điều trị có thể bị thất bại. Cơ chế chưa rõ
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng. Có thể cần phải tăng liều praziquantel trong thời gian phối hợp với phenytoin. Nồng độ trong huyết thanh của praziquantel có thể có ích cho điều trị.

PRIMIDON

Thuốc chống động kinh, tự chuyển hoá in vivo thành phenobarbital

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PRIMIDON viên nén 250 mg

- Sertan viên nén 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Các barbituric qua được sữa mẹ, có nguy cơ làm trẻ chậm tăng thể trọng và buồn ngủ.
- **Thời kỳ mang thai**: Nguy cơ gây bệnh chảy máu ở trẻ sơ sinh, có thể đề phòng bằng dùng vitamin K.
- **Suy hô hấp ; hen**: Các barbituric ức chế các trung tâm hô hấp ở hành não.
- **Rối loạn chuyển hóa porphyrin**: Ở người dễ mắc bệnh, có nguy cơ rối loạn chuyển hoá porphyrin, do cảm ứng tổng hợp enzym ALA - synthetase, kéo theo tăng tổng hợp các porphyrin kèm với đau bụng, nôn, rối loạn tâm thần và thần kinh (liệt mềm hai chi dưới) nhất là trường hợp rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp gián đoạn.
- **Quá mẫn với barbituric.**

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu**: Uống rượu ồ ạt nhiều - say rượu cấp làm chậm chuyển hoá barbituric và làm tăng độc tính. Ngược lại, uống rượu quá nhiều và kéo dài (nghiện rượu mạn) làm tăng sự phân giải barbituric ở gan (nhờn barbituric ở người nghiện rượu). Tuy nhiên, rượu làm tăng tác dụng an thần thần kinh trung ương của các barbituric.
- **Suy gan:** Phần lớn các barbituric được chuyển hoá tại gan (trừ phenobarbital ít bị chuyển hoá). Suy gan làm chậm sự khử hoạt tính và tăng độc tính của chúng.
- **Suy thận**: Phenobarbital ít bị chuyển hoá và bị đào thải ở dạng có hoạt tính qua thận. Như vậy, suy thận làm tăng độc tính cuả barbituric này.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em:** Nguy cơ bị lệ thuộc thể chất và tâm thần (nghiện) với các phản ứng nghịch thường kích thích và kích động khi dùng barbituric làm thuốc ngủ. Phenobarbital, chất cảm ứng enzym, làm tăng chuyển hoá và giảm hiệu lực của vitamin D, nên có nguy cơ gây còi xương ở trẻ em động kinh.
- **Suy tim:** Do tác dụng giảm lực co cơ và giảm trương lực cơ, các barbituric gây ức chế cơ tim, ít quan trọng ở liều gây ngủ, trừ khi bị suy tim.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng buồn ngủ. Với một số chế phẩm của primidon, có thể thấy một số tác dụng tâm thần - vận động, nhất là trong những tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.

- *Xử lý*: Không nên kê đơn thuốc này vì người kê đơn không thể khống chế được việc uống rượu của người bệnh. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Benzodiazepin; dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các estroprogestogen ở gan bởi cảm ứng enzym, do đó có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và chọn dùng thuốc ngừa thai liều cao và khuyên một phương pháp ngừa thai khác nếu điều trị barbituric kéo dài. Cần nhớ, cảm ứng enzym không bao giờ là hiện tượng tức thời.

Mifepriston

- *Phân tích:* Nguy cơ giảm hiệu quả của mifepriston do tăng chuyển hoá bởi cảm ứng enzym.
- *Xử lý:* Đầu tiên phải nhớ sự cảm ứng enzym là một hiện tượng xảy ra chậm và chậm mất đi. Có thể phải tăng liều lượng.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các thuốc ngừa thai progestogen ở gan bởi cảm ứng enzym, dẫn đến nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và chọn dùng thuốc ngừa thai liều cao hay khuyên một phương pháp ngừa thai khác nếu điều trị primidon kéo dài. Cần nhớ, cảm ứng enzym không bao giờ là hiện tượng tức thời.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid ascorbic

- *Phân tích:* Dùng đồng thời các thuốc này với acid ascorbic làm tăng bài tiết acid ascorbic.
- *Xử lý*: Nhu cầu vitamin C ở những người bệnh điều trị dài hạn với barbituric (như người bị động kinh) như vậy tăng lên. Có thể cho bổ sung thêm. Nên nhớ là vitamin C thường được tự ý dùng.

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Khi bổ sung acid folic có nguy cơ giảm nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết thanh. Việc dùng đồng thời thuốc cùng với acid folic có thể làm giảm tác dụng của thuốc chống co giật, do tác dụng đối kháng trên hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học khi điều trị động kinh ở các người bệnh được dùng thêm acid folic. Điều chỉnh liều dùng thuốc chống động kinh, nếu cần, trong khi dùng và sau khi ngừng acid folic.

Baclofen; benzamid; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; clozapin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; medifoxamin; paroxetin; procarbazin; reserpin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Buspiron

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng gây buồn ngủ khi kết hợp thuốc. Có thể thấy một số tác dụng về tâm thần vận động, nhất là trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp hai thuốc, bởi người kê đơn không thể ngăn chặn được người bệnh uống rượu. Nguy cơ buồn ngủ là khá nguy hiểm ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh do cảm ứng enzym làm tăng dị hoá.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải theo dõi kỹ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và điều chỉnh liều dùng lúc bắt đầu và lúc ngừng điều trị bằng primidon. Lưu ý là ciclosporin trong máu chịu các biến động lớn giữa các cá thể và sự theo dõi phải đều đặn.

Corticoid - khoáng

- *Phân tích*: Tăng dị hoá các corticoid - khoáng bởi các thuốc cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện nhiều ngày sau khi bắt đầu trị liệu.

- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Khi điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn, phải tính đến nguy cơ giảm hiệu quả điều trị. Điều chỉnh liều lượng corticoid - khoáng trong khi điều trị và sau khi ngừng primidon.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng trong ức chế hệ thần kinh trung ương. Cần chú ý, khi điều trị ngoại trú, ở người lái xe và người vận hành máy. Cần ghi nhớ là rilmenidin ở liều thông dụng không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của primidon.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai chế phẩm, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng độc tính của cyclophosphamid, do tăng chuyển cyclophosphamid thành chất chuyển hoá alkyl hoá (cảm ứng enzym).
- *Xử lý*: Theo dõi cẩn thận huyết đồ và đánh giá nguy cơ giảm bạch cầu của phối hợp. Chú ý đến thời gian điều trị cần thiết để xảy ra tương tác này có thể xảy ra. Cảm ứng enzym là một hiện tượng tạo lập dần (ít nhất 10 ngày).

Dihydropyridin (nifedipin, felodipin)

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết thanh của nifedipin, felodipin bị giảm, có thể làm giảm tác dụng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: tăng chuyển hoá dihydropyridin do cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng. Có thể phải tăng liều nifedipin, felodipin.

Disopyramid

- *Phân tích*: Giảm nồng độ disopyramid trong huyết thanh, do cảm ứng enzym, tới các nồng độ không hiệu quả.
- *Xử lý:* Theo dõi điện tâm đồ, lâm sàng, nồng độ thuốc chống loạn nhịp trong huyết thanh và điều chỉnh liều dùng, tuỳ theo trường hợp.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Tăng dị hoá thuốc này bởi các thuốc cảm ứng enzym (primidon, barbituric). Cảm ứng enzym chỉ thể hiện từ 10 đến 12 ngày sau khi bắt đầu điều trị.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Khi điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn, phải tính đến nguy cơ

giảm hiệu quả điều trị. Điều chỉnh liều glucocorticoid khi điều trị và sau khi ngừng primidon.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan bởi cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của digitalis đã chuyển hoá (nghĩa là digitalin, không phải digoxin).
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng digitalin (digoxin thải qua thận), nếu cần phối hợp. Điều chỉnh liều dùng digitalis trong và sau khi điều trị với barbituric.

Griseofulvin

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan, bởi cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của griseofulvin.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của 2 thuốc, nếu cần phối hợp. Tầm quan trọng của tương tác này còn phải xác định thêm.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Báo cho người bệnh biết nguy cơ. Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể ít hay nhiều. Điều chỉnh liều dùng của một hoặc hai thuốc. Lập kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh, nếu thấy chóng mặt lúc đầu điều trị, nên gặp lại thầy thuốc để điều chỉnh liều dùng của một hay hai thuốc, nếu cần. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ bị ngã) và khuyên họ, khi ở tư thế nằm hay ngồi mà chuyển sang tư thế đứng, thì phải từ từ.

Hormon tuyến giáp; tetracosactid

- *Phân tích*: Tăng dị hoá của thuốc phối hợp bởi các thuốc cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ diễn ra 10 đến 12 ngày sau khi bắt đầu trị liệu.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Khi điều trị cùng với thuốc cảm ứng enzym trung và dài hạn, phải tính đến nguy cơ giảm hiệu quả điều trị. Điều chỉnh liều hormon giáp trạng trong và sau khi ngừng primidon.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Do cảm ứng enzym, một chất chuyển hoá của isoniazid độc với gan được hình thành.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, enzym phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn, nếu có thể một trong hai trị liệu. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các dấu hiệu lâm sàng

chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da,... Khi thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì hướng bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, theo các kết quả thử nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với một viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng trị liệu.

Methotrexat

- *Phân tích*: Tăng tác dụng không mong muốn của methotrexat có thể do tăng ức chế dihydrofolat reductase.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này do methotrexat là thuốc thường được dùng trong cơ sở chuyên khoa.

Metronidazol

- *Phân tích*: Mất tác dụng điều trị của metronidazol. Cơ chế: do barbituric gây cảm ứng, làm tăng chuyển hoá metronidazol (đào thải nhanh và nồng độ huyết thanh thấp). Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý*: Theo dõi tác dụng điều trị của metronidazol khi phối hợp với barbituric. Nếu cần, phải tăng liều metronidazol cũng có thể dùng liều cao metronidazol ngay ban đầu cho người đang dùng barbituric.

Mexiletin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ mexiletin trong huyết tương, do cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều dùng của mexiletin theo nhận xét lâm sàng và điện tâm đồ.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Natri valproat và các dẫn chất làm tăng nồng độ primidon trong huyết tương, có thể do ức chế enzym và giảm dị hoá thuốc này. Tương tác dược động học ở khâu chuyển hoá. Về lâm sàng, sự gia tăng nồng độ primidon trong huyết tương sẽ dẫn đến tăng tác dụng không mong muốn (buồn ngủ).
- *Xử lý*: Phải theo dõi lâm sàng trong 15 ngày đầu trị liệu, kèm với định lượng nồng độ primidon trong huyết tương và điều chỉnh liều dùng ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của tác dụng buồn ngủ. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt, ngủ gà, an thần để tiến hành định lượng trong huyết tương nhằm điều chỉnh lại liều dùng primidon.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng buồn ngủ, điều này chỉ với một số phenothiazin an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc có rượu.

Progabid

- *Phân tích*: Tương tác dược động học làm tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của progabid; cũng có thể tăng nồng độ trong huyết tương của phenobarbital hay primidon.
- *Xử lý*: Progabid là thuốc chống động kinh lựa chọn bậc hai, độc với gan. Nên tính đến nguy cơ thất bại điều trị. Điều chỉnh liều.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan bởi cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của quinidin (và các dẫn chất); điều chỉnh liều. Theo dõi cẩn thận, nồng độ quinidin trong huyết tương và thận trọng khi ngừng primidon (nguy cơ nhiễm độc quinidin).
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc, khi cần phối hợp này tỏ ra cần thiết. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan bởi cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của quinin (và thuốc tương tự).
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều lượng quinin. Theo dõi cẩn thận nồng độ quinin trong huyết tương và thận trọng khi ngừng primidon (nguy cơ nhiễm độc quinin). Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc nếu sự phối hợp này tỏ ra cần thiết. Chú ý đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Succinimid

- *Phân tích*: Khi dùng kết hợp với succinimid, nồng độ primidon và chất chuyển hoá của nó là phenobarbital trong huyết thanh giảm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Khi phải kết hợp hai thuốc này, phải theo dõi nồng độ primidon và phenobarbital trong huyết thanh mỗi khi có sự thay đổi trong liệu pháp succinimid (bắt đầu điều trị, thay đổi liều dùng, thôi dùng). Khi cần, phải hiệu chỉnh liều primidon.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Giảm nồng độ tacrolimus trong huyết thanh do cảm ứng enzym, làm tăng dị hóa.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp này cần thiết, theo dõi kỹ nồng độ tacrolimus trong huyết thanh và điều chỉnh liều tacrolimus lúc đầu và lúc cuối trị liệu bằng primidon. Lưu ý là ciclosporin trong máu có những biến động lớn giữa các cá thể và sự theo dõi phải đều đặn.

Tetracyclin

- *Phân tích:* Tăng dị hoá doxycyclin ở gan do cảm ứng enzym. Mặc dầu việc này chưa được xác nhận cho các tetracyclin khác không bị đào thải qua đường nước tiểu, có lẽ vẫn cần phải thận trọng.
- *Xử lý:* Tương tác này cần nhiều ngày điều trị để việc kích thích enzym có thể xảy ra. Có nguy cơ thất bại điều trị, nếu kháng sinh không đạt các nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) vi khuẩn gây bệnh. Lưu ý nguy cơ này và chọn một kháng sinh khác.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp với một thuốc cảm ứng enzym. Sau khoảng 10 đến 12 ngày, thì chất gây cảm ứng làm cho chuyển hoá theophylin ở gan nhanh lên, nên làm giảm hoạt tính và nồng độ trong huyết tương của theophylin.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng người bệnh. Điều chỉnh liều lượng tuỳ theo nồng độ theophylin trong máu, trong và sau khi ngừng điều trị primidon.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Do cảm ứng enzym, tăng dị hoá ở gan các thuốc chẹn beta (acebutolol, alprénolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol).
- *Xử lý:* Giảm tác dụng dược lý của thuốc chẹn beta khi điều trị cùng với barbituric kéo dài trong ít nhất 3 tuần (chú ý ở người bị động kinh). Nguy cơ mất hoạt tính dần dần của thuốc chẹn beta. Hỏi người bệnh về hiệu quả của trị liệu (đau thắt ngực hay tăng huyết áp) và đánh giá đều đặn về mặt lâm sàng hiệu quả điều trị, hoặc chọn một thuốc chẹn beta không bị gan chuyển hoá.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Giảm nồng độ trong huyết tương, đã mô tả cho itraconazol, do cảm ứng enzym (giảm hiệu quả).
- *Xử lý:* Nguy cơ thất bại điều trị, nếu phối hợp với các thuốc cảm ứng enzym như primidon kéo dài ít nhất 10 ngày. Trong trường hợp này, điều chỉnh liều dùng và nếu cần thì tiến hành định lượng itraconazol trong huyết tương.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Các thuốc chống trầm cảm ba vòng làm hạ ngưỡng gây động kinh và như vậy có nguy cơ xuất hiện các cơn co giật ở người bệnh điều trị bằng primidon.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này và điều chỉnh liều lượng primidon tuỳ theo trường hợp.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Primidon làm tăng chuyển hoá các thuốc gây mê (giảm tác dụng), làm tăng thêm nguy cơ độc với gan do cần tăng liều lượng các thuốc gây mê.
- *Xử lý:* Trường hợp can thiệp ngoại khoa, khuyên người bệnh báo cho người gây mê về mọi thứ thuốc đã dùng.

Thuốc làm acid hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Tăng tái hấp thu primidon ở ống thận.
- *Xử lý:* Có sự gia tăng tác dụng dược lý của primidon, nên cần điều chỉnh liều, nếu phối hợp là cần thiết. Đo pH nước tiểu bằng giấy thử để biết có cần điều chỉnh liều hay không.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Primidon là chất cảm ứng enzym, làm tăng tốc độ chuyển hoá ở gan của các thuốc chống đông. Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời. Trị liệu bằng các thuốc cảm ứng enzym cần nhiều ngày để tương tác thể hiện.
- *Xử lý:* Cần lưu ý đến tương tác đó để điều chỉnh liều và việc theo dõi sinh học (INR: tỷ lệ chuẩn quốc tế và TP: tỷ lệ prothrombin) phải làm thường xuyên hơn, khi bắt đầu trị liệu bằng thuốc chống đông trong khi dùng và sau khi ngừng điều trị primidon. Kiểm tra đảm bảo có sự theo dõi đều đặn này. Lưu ý đến trình tự thời gian của các trị liệu.

Thuốc uống kháng acid hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu primidon qua đường tiêu hoá do đó làm giảm tác dụng.
- *Xử lý:* Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Nhắc lại là các kháng acid thường được dùng sau khi ăn 1 giờ 30 phút vì ăn là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Vitamin D

- *Phân tích*: Với một trị liệu dài hạn, các thuốc cảm ứng enzym có thể kích thích và gia tăng dị hoá vitamin D, như vậy làm giảm hiệu lực của vitamin D và ảnh hưởng tới sự chuyển hoá calci.

- *Xử lý*: Chú ý đến thời gian trị liệu. Cảm ứng enzym chỉ được tạo lập dần dần. Với các trị liệu dài ngày bằng barbituric, nên điều chỉnh liều và cho bổ sung vitamin D, nếu cần.

Zidovudin

- *Phân tích:* Do ngoại suy từ rifampicin và rifabutin, primidon làm giảm nồng độ zidovudin do tăng chuyển hoá (cảm ứng enzym).
- *Xử lý*: Nếu thấy giảm đáp ứng với điều trị bằng zidovudin, điều chỉnh liều zidovuin.

Tương tác cần theo dõi: mức độ1

Acetaminophen (paracetamol)

- *Phân tích*: Tiềm năng nhiễm độc gan của acetaminophen (paracetamol) có thể tăng khi phối hợp với primidon liều cao và kéo dài. Tác dụng điều trị của acetaminophen có thể giảm khi phối hợp. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Barbituric có thể gây cảm ứng enzym của gan làm tăng nhanh chuyển hoá của acetaminophen, có thể dẫn đến nồng độ cao bất thường các chất độc cho gan.
- *Xử lý*: Nguy cơ lớn nhất khi dùng acetaminophen quá liều kèm theo dùng barbituric thường xuyên. Khi dùng với liều điều trị thông thường, không cần phải điều chỉnh liều.

Acetazolamid (thuốc ức chế carbonic anhydrase)

- *Phân tích:* Phối hợp có thể làm thay đổi nồng độ primidon trong huyết thanh và nước tiểu. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu đang dùng cả hai thuốc primidon và acetazolamid, nồng độ primidon và chất chuyển hoá phenobarbital có thể thấp hơn mong đợi; phải nghi là có tương tác thuốc. Có thể ngừng một thuốc hay dùng hai thuốc cách xa nhau.

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Barbituric

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa vô ích, vì xét đến các tính chất dược lý và các chỉ định của hai thuốc này. Nếu kê đơn phối hợp, phải lưu ý nguy cơ này để điều

chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy. Khuyên không uống rượu và nếu người bệnh tự dùng thuốc, kiểm tra những thuốc này không được chứa rượu.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm tác dụng của carbamazepin. Điều chỉnh liều dùng carbamazepin. Theo dõi cẩn thận, nồng độ carbamazepin trong huyết tương và cảnh giác lúc ngừng primidon.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Cloramphenicol

- *Phân tích:* Tác dụng của cloramphenicol có thể bị giảm (nồng độ huyết thanh giảm), trong khi đó thì tác dụng của barbituric có thể tăng. Tác dụng có thể kéo dài vài ngày sau khi ngừng barbituric. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: chuyển hoá của cloramphenicol có thể tăng và chuyển hoá barbituric có thể giảm.
- *Xử lý*: Có thể phải tăng liều cloramphenicol. Giám sát nồng độ trong huyết tương của kháng sinh và điều chỉnh liều. Nếu có dấu hiệu nhiễm độc barbituric, phải giảm liều barbituric.

Kháng histamin kháng H_1 an thần; fluoxetin; fluvoxamin; methadon; mianserin; oxaflozan; thuốc chủ vận morphin; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Methyldopa

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở những người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Phenytoin

- *Phân tích*: Tuỳ thuộc trình tự thời gian dùng các thuốc, nếu primidon được dùng trước phenytoin, có sự tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương do

cạnh tranh ở khâu chuyển hoá. Nếu dùng phenytoin trước primidon, các biến động về nồng độ của phenytoin không dự đoán được.

- *Xử lý:* Dựa vào thời điểm dùng các thuốc và tuỳ trường hợp, lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp hai thuốc, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và chọn liều dùng.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Có lẽ thuốc ức chế monoamin oxydase ức chế chuyển hoá primidon ở gan và kéo dài tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Hiện tượng có tính tức thời.
- *Xử lý:* Phải lưu ý tăng buồn ngủ trong và sau khi điều trị, đặc biệt là ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

PROBENECID

Thuốc tăng acid uric niệu do ức chế tái hấp thu urat tại ống thận

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PROBENECID viên 500 mg

- Benemid viên 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy thận**: Probenecid tác dụng như một chất ức chế hệ vận chuyển acid hữu cơ ở ống thận. Tác dụng gây acid uric niệu càng rõ khi thận còn nguyên vẹn và suy thận kéo theo sự kháng hoàn toàn với probenecid (chất này còn bị buộc có liên quan đến sự xuất hiện các hội chứng hư thận).
- **Sỏi urat, tăng urat niệu.**

Thận trọng: mức độ 2

- **Bệnh thống phong**: Khi tăng urat niệu trên 700 mg/24giờ và khi có cơn thống phong thứ phát do bệnh máu.
- **Bệnh máu:** Probenecid không được dùng trong điều trị bệnh thống phong thứ phát do các bệnh máu.
- **Sỏi thận**: Nguy cơ tăng bệnh sỏi uric.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Do qua được hàng rào nhau - thai và xuất hiện trong máu cuống nhau.
- **Loét dạ dày tá tràng; viêm dạ dày**: Tăng tác dụng không mong muốn về dạ dày-ruột.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Indometacin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Probenecid ức chế bài tiết indometacin ở thận. Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Probenecid có thể và đã được dùng để làm chậm thải nhiều loại thuốc để giảm liều lượng. Phải rất cảnh giác về các nguy cơ tiềm ẩn và sự tăng độc tính của thuốc phối hợp. Xem xét bối cảnh sinh lý bệnh học cụ thể.

Methotrexat

- *Phân tích:* Probenecid ức chế bài tiết methotrexat ở thận. Tương tác dược động học. Sự phối hợp này có thể được dùng để giảm liều methotrexat, nhưng độc tính nội tại của methotrexat làm nó trở nên nguy hiểm, nếu kê đơn mà không suy tính.
- *Xử lý*: Probenecid có thể và đã được dùng để làm chậm thải nhiều loại thuốc để giảm liều lượng. Phải rất cảnh giác về các nguy cơ tiềm ẩn và sự tăng độc tính của thuốc phối hợp. Xem xét bối cảnh sinh lý bệnh học cụ thể.

Nitrofuran

- *Phân tích:* Probenecid ức chế thải nitrofuran ở thận, kéo theo tăng nồng độ trong huyết thanh, kéo dài thời gian bán thải và giảm nồng độ trong nước tiểu, như vậy giảm hiệu quả Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Probenecid có thể và đã được dùng để làm chậm thải nhiều loại thuốc để giảm liều lượng. Phải rất cẩn thận về các nguy cơ tiềm ẩn và sự tăng độc tính của thuốc phối hợp. Ở đây, do giảm nồng độ trong nước tiểu, có thể phải để phòng thất bại điều trị.

Penicilin

- *Phân tích*: Probenecid ức chế bài tiết các penicilin ở thận. Sự phối hợp này có thể được dùng để giảm liều dùng các penicilin. Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Probenecid có thể và đã được dùng để làm chậm sự bài tiết của nhiều loại thuốc và để giảm liều lượng. Với các penicilin, sự phối hợp này đã được dùng trong điều trị để đạt nồng độ penicilin trong máu có lợi ích và kéo dài. Phải rất cảnh giác về các nguy cơ tiềm ẩn và việc tăng độc tính của thuốc được phối hợp. Xem xét bối cảnh sinh lý bệnh học cụ thể.

Sulfamid chống tiểu đường

- *Phân tích*: Probenecid ức chế bài tiết sulfamid ở thận. Phối hợp này có thể được dùng để giảm liều của sulfamid, nhưng độc tính nội tại của sulfamid làm cho phối hợp trở nên nguy hiểm nếu kê đơn mà không suy xét (nguy cơ hạ glucose máu).
- *Xử lý:* Probenecid có thể và đã được dùng để làm chậm thải và giảm liều lượng của nhiều loại thuốc có thể và đã được dùng để giảm một số liều dùng. Phải rất cảnh giác về các nguy cơ tiềm ẩn và sự tăng độc tính của thuốc phối hợp. Xem xét bối cảnh sinh lý bệnh học cụ thể.

Sulfamid kháng khuẩn; sulfasalazin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Probenecid ức chế bài tiết sulfamid ở thận. Sự phối hợp này có thể được dùng để giảm liều của sulfamid, nhưng độc tính nội tại của sulfamid làm cho phối hợp trở trên nguy hiểm nếu kê đơn mà không suy tính.
- *Xử lý:* Probenecid có thể và đã được dùng để làm chậm thải và giảm liều lượng của nhiều loại thuốc. Phải rất cảnh giác về các nguy cơ tiềm ẩn và sự tăng độc tính của thuốc phối hợp. Xem xét bối cảnh sinh lý bệnh học cụ thể.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Salicylat

- *Phân tích:* Các salicylat dùng đều đặn với liều thấp hơn bình thường ức chế tác dụng gây acid uric niệu của probenecid. Ngược lại, probenecid ức chế salicylat bài tiết acid uric qua nước tiểu và có thể làm giảm bài xuất các salicylat và dẫn đến độc tính của thuốc này.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Đổi chiến lược điều trị.

Zidovudin

- *Phân tích*: Probenecid ức chế sự liên hợp glucuronic của zidovudin và làm giảm bài tiết ở thận kéo theo tăng nửa đời, nồng độ trong huyết thanh và độc tính của zidovudin.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Asparaginase

- *Phân tích*: Asparaginase làm tăng acid uric trong máu.
- *Xử lý:* Phối hợp phải được quản lý trong cơ sở bệnh viện. Điều chỉnh phương pháp điều trị chống thống phong. Để tránh sỏi urat, nên chọn alopurinol thay cho các thuốc gây acid uric niệu, vì những thuốc này có thể gây các bệnh thận do acid uric.

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol; cephalosporin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Giảm bài tiết ở ống thận các cephalosporin, kéo theo tăng nồng độ cephalosporin trong huyết thanh và thời gian bán thải của kháng sinh. Có thể dùng sự phối hợp này để kéo dài tác dụng của cephalosporin.
- *Xử lý*: Xác định mục tiêu điều trị và quan tâm đến tương tác này. Ở liều bình thường, với một số cephalosporin, có nguy cơ độc với thận, mặc dầu còn có ý kiến khác nhau.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Probenecid có thể làm tăng nồng độ furosemid trong huyết thanh bằng cách ức chế bài tiết ở ống thận.
- *Xử lý*: Do probenecid có thể làm tăng tái hấp thu furosemid, nên nếu cần thì tiến hành điều chỉnh liều. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này cần có thêm nhiều thông tin hơn.

Ganciclovir

- *Phân tích:* Probenecid ức chế bài tiết ganciclovir ở ống thận và có nguy cơ kéo theo tích luỹ ganciclovir, do giảm thanh lọc thuốc kháng virus ở thận.
- *Xử lý*: Có thể dùng tương tác để giảm liều dùng ganciclovir. Nếu hai thuốc được dùng đồng thời, nên điều chỉnh liều của thuốc kháng virus.

Pentostatin

- *Phân tích:* Pentostatin có thể làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Điều chỉnh liều dùng thuốc chống thống phong cần thiết để kiểm soát chứng acid uric máu cao.
- *Xử lý:* Nên dùng alopurinol (ức chế tổng hợp acid uric) hơn là các thuốc thải uric do có thể có nguy cơ gây bệnh thận với acid uric.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Tăng mạnh nồng độ trong huyết tương của thuốc chống viêm không steroid (được mô tả chủ yếu với ketoprofen), do giảm thanh lọc qua thận và liên kết với protein huyết tương.
- *Xử lý*: Nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn của các thuốc chống viêm. Giảm liều lượng của thuốc chống viêm không steroid.

Thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Các thuốc này làm tăng acid uric máu và giảm tác dụng điều trị chống thống phong.
- *Xử lý:* Nên tránh dùng hai thuốc đồng thời, do nguy cơ thất bại trong điều trị chống thống phong.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ zalcitabin trong huyết tương, với tăng nguy cơ độc tính.
- *Xử lý*: Theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan tới zalcitabin và giảm liều dùng, nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Acyclovir

- *Phân tích*: Probenecid có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của acyclovir, nên làm tăng tác dụng điều trị và tác dụng phụ. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: Probenecid có thể ức chế bài tiết acyclovir qua ống thận.
- *Xử lý*: Liều lượng acyclovir (và valacyclovir) có thể cần phải giảm nếu có biểu hiện nhiễm độc acyclovir.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích:* Probenecid có thể có tác dụng kéo dài thời gian gây mê do thiopental hoặc đạt được kết quả gây mê với liều thấp thiopental. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Liều thiopental dùng để khởi mê có thể giảm. Tuy nhiên, do thuốc này tác dụng ngắn (tính từng phút), nên không cần có biện pháp đặc biệt nào ngoài các thận trọng thông thường khi gây mê.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích:* Tăng thời gian tác dụng của thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Probenecid làm giảm bài tiết thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin qua thận.

- *Xử lý*: Nếu nghi có tương tác thuốc, theo dõi huyết áp và giảm liều thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, nếu cần.

Sulfon (dapson)

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý và độc tính của dapson có thể tăng. Cơ chế: Probenecid ức chế cạnh tranh với dapson để đào thải tích cực qua ống thận, làm dapson và chất chuyển hoá của dapson bị tích luỹ.
- *Xử lý:* Theo dõi nhiễm độc dapson, có thể phải giảm liều dapson hoặc ngừng probenecid.

PROCARBAZIN

Thuốc kìm tế bào, có tính chất ức chế monoamin oxydase (ức chế MAO)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PROCARBAZIN nang 50 mg

- Natulan nang 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Thuốc này phải do bác sĩ chuyên khoa kê đơn. Do đó, chống chỉ định phải được cân nhắc tuỳ theo tình trạng người bệnh và phải được bác sĩ chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tương tác có thể làm tăng không thường xuyên huyết áp ở những người bệnh sau khi dùng thêm procarbazin là thuốc có tính chất ức chế MAO, bởi một cơ chế không giải thích được.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp này được kê đơn, nên cẩn thận về liều lượng và báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc về mọi sự bất thường.

Fluoxetin

- *Phân tích*: Procarbazin có các tính chất ức chế MAO. Có nguy cơ cũng giống thuốc ức chế MAO: tăng tái thu nhận serotonin, có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng trong thời gian sau, cũng có thể làm tăng độc tính nặng (hạ nhiệt, co giật...).

- *Xử lý:* Tôn trọng thời hạn ít nhất 2 tuần từ khi ngừng thuốc ức chế MAO đến khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotonin. Khi ngừng điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotonin, chờ 5 tuần mới được dùng thuốc ức chế MAO.

Fluvoxamin

- *Phân tích*: Procarbazin có tính chất ức chế MAO. Nguy cơ cũng giống thuốc ức chế MAO: tăng tái thu nhận serotonin, có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng cũng có thể, trong thời gian sau, làm tăng tác dụng độc nặng (hạ nhiệt, co giật,...)
- *Xử lý:* Tôn trọng thời hạn ít nhất 2 tuần kể từ khi ngừng thuốc ức chế MAO đến khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotonin. Khi ngừng điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotonin, chờ 1 tuần mới dùng thuốc ức chế MAO.

Levodopa

- *Phân tích:* Tương tác dược lực. Procarbazin có các tính chất ức chế MAO ít quan trọng hơn là thuốc ức chế MAO, nhưng có thể ghi nhận được. Các thuốc ức chế MAO chẹn sự phân giải của adrenalin; levodopa là tiền chất của dopamin. Adrenalin và dopamin là hai amin co mạch. Sự phối hợp có thể gây tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Không phối hợp các thuốc này; tôn trọng khoảng cách 15 ngày giữa hai trị liệu này để tránh tai biến.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ cơn tăng huyết áp chết người, bệnh não, co giật, sốt cao, tử vong.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp, ngay cả khi một số chuyên gia dùng cho một vài người bệnh trơ với thuốc tại cơ sở chuyên khoa.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Với pethidin (*Dolosal* ®), có khả năng xuất hiện các triệu chứng nghiêm trọng và không dự đoán được, gọi là hội chứng serotonin với các rối loạn về tâm thần (bồn chồn, lú lẫn, có thể hôn mê), vận động (giật rung cơ, run, cứng đờ, tăng hoạt động), thần kinh thực vật (hạ hay tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, sốt cao, ra mồ hôi và rùng mình). Với các thuốc giảm đau khác thuộc loại morphin, nên thận trọng và nếu cần phối hợp, làm test thử với 1/4 liều dùng thuốc giảm đau và theo dõi phản ứng của người bệnh.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp này. Với các thuốc giảm đau khác thuộc loại morphin, nên cẩn thận và nếu cần phối hợp làm một test thử với 1/4 liều thuốc giảm đau và theo dõi các phản ứng của người bệnh trong các giờ tiếp theo. Tránh dùng thuốc ho có các thành phần từ thuốc phiện.

Thuốc cường thần kinh giao cảm alpha - beta

- *Phân tích*: Nguy cơ rối loạn huyết áp nặng (tăng huyết áp), do hiệp đồng sự tích luỹ các amin co mạch: một thuốc đem đến các amin, thuốc kia lại ức chế thoái hoá các amin gây co mạch. Do procarbazin có tính chất ức chế MAO và thải chậm, nên tương tác này còn có thể biểu hiện 15 ngày sau khi ngừng điều trị.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp do các nguy cơ.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Tác dụng antabuse (giống disulfiram) kèm thêm nguy cơ độc với gan: một tỷ lệ bất thường acetaldehyd tích tụ tại các mô (ức chế enzym), kéo theo một số dấu hiệu lâm sàng như cơn bừng vận mạch, giãn mạch mạnh, nhịp tim nhanh, sốt cao, buồn nôn, nôn, ban da, đôi khi hạ huyết áp và truỵ mạch. Các triệu chứng này ít nhiều quan trọng tùy theo lượng rượu uống vào.
- *Xử lý:* Trong khi điều trị với thuốc, khuyên không uống rượu do tác dụng antabuse (giống disulfiram). Chú ý tránh dùng mọi chế phẩm chứa rượu.

Amineptin

- *Phân tích:* Nguy cơ rối loạn huyết áp nặng, do tác dụng ức chế MAO của procarbazin.
- *Xử lý*: Chỉ điều trị bằng amineptin sau khi ngừng procarbazin ít nhất 15 ngày. Theo chiều ngược lại, chỉ cần 2 ngày sau khi ngừng amineptin là có thể dùng procarabazin.

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Cafein

- *Phân tích:* Ở người uống rất nhiều cafê, có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim nặng và/ hay hạ huyết áp nghiêm trọng, do tác dụng cường giao cảm của cafein (nhắc lại là procarbazin có các tính chất ức chế MAO).
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh và yêu cầu giảm hay ngừng uống cà phê trong đợt điều trị. Cũng có các thuốc mua không đơn có chứa trimethyl xanthin (cafein): cần cảnh giác về điểm này.

Heptaminol

- *Phân tích*: Heptaminol có tính cường giao cảm. Vì lẽ đó, thuốc có thể gây các cơn tăng huyết áp khi phối hợp với các thuốc ức chế MAO hay với các chất có tính chất ức chế MAO.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp; thay đổi chiến lược điều trị. Cần khoảng cách ít nhất 2 tuần giữa lúc ngừng điều trị bằng thuốc ức chế MAO đến khi bắt đầu dùng heptaminol.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Nguy cơ rối loạn huyết áp nặng, do tác dụng ức chế MAO của procarbazin.
- *Xử lý*: Nếu phải can thiệp ngoại khoa, khuyên người bệnh báo cho người gây mê mọi thứ thuốc mà mình đang dùng.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Với ephedrin, fenoterol, terbutalin, có tương tác dược lực: tăng cường các tác dụng lên hệ tim mạch, thuốc ức chế monoamin gây tích luỹ amin co mạch, nguy cơ rối loạn huyết áp nặng, nhức đầu, loạn nhịp tim, nôn...
- *Xử lý*: Tránh kê đơn các thuốc này trong ít nhất 15 ngày sau khi ngừng thuốc ức chế MAO.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu MAO typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều này giải thích việc cùng kê đơn với chất này. Tương tác cũng giống như của levodopa và xin độc giả đọc ở họ này. Procarbazin có tác dụng ức chế MAO không chọn lọc.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp này, tìm một cách trị liệu khác.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Tương tác dược lực, tác dụng hiệp đồng. Nguy cơ rối loạn huyết áp nặng, do hoạt tính ức chế MAO của các chế phẩm này.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp, lập một chiến lược điều trị khác.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do hoạt tính ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Khoảng cách cần tôn trọng giữa hai thuốc là từ 3 tháng tới 1 năm và tùy theo cường độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphoterecin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphoterecin B tiêm với các thuốc độc với tuỷ khác đòi hỏi rất cẩn thận. Nguy cơ thiếu máu và các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ và tiến hành giảm liều, nếu cần.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomycin; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro 5 uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; thiotepa; thuốc chống ung thư; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu, do hiệp đồng tác dụng ức chế tuỷ xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp nếu có thể. Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Sự phối hợp này do các bác sĩ chuyên khoa thực hiện và các phác đồ điều trị thường được xác lập tốt.

Baclofen; benzamid; butyrophenon; carbamazepin; carbamat hoặc thuốc tương tự; kháng histamin kháng H_1 an thần; oxaflozan; phenothiazin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; thuốc an thần kinh khác; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc ức chế thần kinh các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do tính chất đối kháng dopamin của procarbazin (có các tính chất ức chế MAO), nên có khả năng tăng nồng độ prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý:* Tác dụng đối kháng này có nguy cơ ảnh hưởng đến mục tiêu điều trị chính. Sự phối hợp này cần được theo dõi hoặc thay thuốc phối hợp. Lưu ý là tác dụng đối kháng dopamin khá yếu và tuỳ thuộc liều dùng.

Buspiron

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng huyết áp khi phối hợp hai thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp lúc đầu, trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Nếu không, thay thế hay ngừng dùng buspiron trong khi

điều trị thuốc ức chế MAO và cả 15 ngày sau khi ngừng điều trị. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ, trong trường hợp có vấn đề về huyết áp.

Các thuốc gây mê khác

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải phẫu thuật cần báo cho người gây mê biết các thuốc đang dùng.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất ức chế miễn dịch. Do ức chế miễn dịch này quá mạnh, có nguy cơ phát triển u lympho giả.
- *Xử lý*: Phối hợp hai thuốc suy giảm miễn dịch phải được suy tính và tương quan nguy cơ/lợi ích phải được cân nhắc theo mục tiêu điều trị. Sự phối hợp chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa với sự theo dõi người bệnh chặt chẽ.

Clonidin hoặc thuốc tương tự; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; medifoxamin; methyldopa; reserpin; viloxazin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng. Ngoài ra còn tăng thêm các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO ít được dùng do các tương tác có nhiều và vì hiếm được kê đơn, nên có ít nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên vẫn phải cẩn thận tôn trọng thời hạn từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng các thuốc trên mới được kê đơn một thuốc ức chế MAO.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu, do hiệp đồng tác dụng ức chế tủy xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc clozapin, cũng có thể có mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không thể dự đoán mất bạch cầu hạt khi dùng clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy vậy, người bệnh phải được báo là hễ hơi sốt, viêm họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị bằng clozapin.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng đồng thời một thuốc kìm tế bào và một thuốc chống thống phong làm tăng nồng độ acid uric. Ngoài ra, tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu bởi hiệp đồng các tác dụng không mong muốn của các thuốc.

- *Xử lý*: Nên tránh dùng đồng thời hai thuốc, vì nguy cơ điều trị chống thống phong thất bại. Nên dùng alopurinol (ức chế tổng hợp uric) hơn là các thuốc bài acid uric để tránh các bệnh về thận.

Diazoxid; dihydro pyridin; diltiazem; furosemid hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc các thuốc tương tự; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc chống giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin; verapamil

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc này có thể dẫn đến những thay đổi huyết áp quan trọng.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO có nhiều tương tác và hiếm được kê đơn nên có ít nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên, cần thận trọng để cách từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng dùng thuốc, mới kê đơn thuốc ức chế MAO (procarbazin)

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Thuốc kìm tế bào làm tổn thương niêm mạc ruột, tuy hồi phục được, nhưng làm thuốc digitalis kém hấp thu khoảng 50%.
- *Xử lý*: Theo dõi cẩn thận nồng độ digitalis trong huyết tương trong suốt thời gian điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tuỷ xương.
- *Xử lý*: Interleukin chỉ được dùng cho một số bệnh nặng tại cơ sở chuyên khoa. Tương tác cần được cân nhắc theo kết quả theo dõi thường xuyên mọi chức năng cơ thể. Nhất thiết phải theo dõi huyết đồ.

Mianserin

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Phải tính đến sự tăng tác dụng an thần buồn ngủ trong và sau khi điều trị, đặc biệt ở người lái xe và người vận hành máy. Cảnh giác với các chế phẩm có chứa rượu.

Pentostatin

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc ức chế tuỷ xương có thể dẫn đến các rối loạn huyết học nặng, tuỳ theo thời gian điều trị.
- *Xử lý:* Khi phối hợp, cần theo dõi đều đặn về huyết học.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính về máu, do tác dụng hiệp đồng ức chế tủy xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc thuốc

phenicol, cũng có thể bị mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không thể dự đoán mất bạch cầu hạt khi dùng phenicol. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, được làm bình thường khi dùng thuốc kìm tế bào, vẫn còn giá trị. Tuy nhiên, người bệnh phải được cảnh báo là hễ hơi sốt, đau họng và loét miệng thì phải ngừng điều trị bằng các phenicol.

Vàng

- *Phân tích*: Nguy cơ tổn hại nặng các dòng tế bào máu (suy tủy).
- *Xử lý*: Khi phối hợp, cần theo dõi huyết đồ.

Zidovudin

- *Phân tích:* Phối hợp zidovudin với các thuốc độc với tủy khác phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về huyết học.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp, nên theo dõi cẩn thận huyết đồ và nếu cần, tiến hành giảm liều.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hay dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hưng hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị, nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Barbituric

- *Phân tích*: Có thể các thuốc ức chế MAO ức chế chuyển hoá barbituric ở gan và kéo dài các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Hiện tượng xảy ra tức thời.
- *Xử lý*: Phải lưu ý sự tăng tác dụng an thần buồn ngủ, trong và sau khi điều trị, đặc biệt ở những người lái xe và người vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Methadon

- *Phân tích:* Tăng thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm với an thần buồn ngủ mạnh, có hại đặc biệt ở người lái xe và người vận hành máy.
- *Xử lý:* Người kê đơn phải lưu ý sự tăng cường các tác dụng an thần buồn ngủ này để cho những lời khuyên thích hợp (tránh lái xe hoặc vận hành máy; thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm).

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và chọn liều dùng.

PROGABID

Thuốc chống động kinh cần dùng trong một số trường hợp kháng với các thuốc chống động kinh kinh điển

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PROGABID bột uống 150 mg; viên nén 300 mg; 600 mg

- Gabrene bột uống 150 mg
- Gabrene viên nén 300 mg; 600 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan**: Nguy cơ viêm gan (vàng da), buộc phải kiểm tra sinh học có hệ thống về chức năng gan, trước và trong khi điều trị. Các bệnh về gan là chống chỉ định.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Không thấy tác dụng gây quái thai ở động vật, tuy nhiên khi dùng progabid ở người mang thai phải tính đến tương quan nguy cơ/lợi ích do còn ít kinh nghiệm trong sử dụng.
- **Suy thận:** Giảm sự thanh lọc progabid, cần giảm liều dùng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; carmustin hay dẫn chất; dantrolen; estrogen hoặc thuốc ngừa thai; estroprogestogen; fluvoxamin; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; methotrexat; natri valproat hoặc dẫn chất; rifampicin; vàng

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể phải

hoãn một trong hai thuốc điều trị. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da. Phối hợp ban da, ngứa và hạch to hướng về bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tùy theo các kết quả thử nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng điều trị.

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: có thể tăng chuyển hoá ở gan bởi cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của progabid; cũng có thể làm tăng nồng độ của phenobarbital hay primidon trong huyết tương.
- *Xử lý:* Progabid là thuốc chống động kinh lựa chọn hàng hai và độc với gan. Nên tính đến nguy cơ điều trị thất bại. Cần điều chỉnh liều.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Mục tiêu chính là điều trị ung thư biểu mô dạng tuyến ở thận. Interleukin cũng tỏ ra độc với gan. Như vậy là phối hợp hai thuốc có khả năng độc với gan.
- *Xử lý:* Điều trị chỉ được tiến hành tại cơ sở chuyên khoa. Interleukin đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên. Trong trường hợp này, nên đối chiếu với thể trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan thì phải theo dõi kỹ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hặc phải hoãn dùng một trong hai thuốc điều trị.

Niridazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc độc với gan. Niridazol còn độc với thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc tính với gan, nếu phối hợp hai thuốc.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể, phải hãn một trong hai thuốc. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì hướng về bệnh căn do thuốc. Cần phân biệt rõ, căn cứ vào kết quả thử nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Phenytoin

- *Phân tích*: Khả năng tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương, có thể dẫn đến quá liều (độc tính thần kinh).

- *Xử lý:* Progabid là thuốc chống động kinh lựa chọn hàng thứ hai, có độc tính với gan. Nên tính đến nguy cơ thất bại điều trị. Điều chỉnh liều dùng.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan, được mô tả chủ yếu với ketoconazol (*Nizoral* ®) và progabid.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể phải hoãn một trong hai thuốc điều trị. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Phối hợp ban da, ngứa và hạch to hướng về bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tùy theo các kết quả thử sinh học, nguy cơ xuất hiện bệnh viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan tắc mật phục hồi được khi ngừng thuốc.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Các thuốc chống trầm cảm ba vòng làm hạ thấp ngưỡng gây động kinh và như vậy có nguy cơ tạo thuận lợi cho việc xuất hiện cơn co giật ở người bệnh điều trị bằng thuốc chống động kinh này.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này và điều chỉnh liều dùng tuỳ theo từng trường hợp.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Carbamazepin

- *Phân tích:* Tương tác dược động học: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, dẫn đến việc giảm hoạt tính của progabid.
- *Xử lý:* Progabid là thuốc chống động kinh lựa chọn hàng hai, có độc tính với gan. Nên tính đến nguy cơ thất bại điều trị cần điều chỉnh liều dùng.

PROGESTOGEN HOẶC DẪN CHẤT

Hormon sinh dục với progesteron là chất điển hình

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CYPROTERON

- Androcur viên nén 50 mg
- Climen viên nén 1 mg phối hợp với 2 mg estradiol valerat
- Diane-35 viên nén 2 mg phối hợp với 35 mcg ethinylestradiol

DYDROGESTERON

- Duphaston viên nén 5 mg; viên bao 10 mg

ETHISTERON

- Lutocyclin viên nén 10 mg

LYNESTRENOL

- Exluton viên nén 0,5 mg

MEDROXYPROGESTERON

- Depo-Provera dịch treo tiêm bắp 250 mg; 500 mg
- Plentiva viên nén 2,5 mg; 5 mg

NOMEGESTROL

- Lutenyl viên nén 5 mg

PROGESTERON dung dịch tiêm bắp 5 mg; 10 mg; 25 mg, viên đặt dưới lưỡi 50 mg

- Progestogel Gel bôi ngoài da 1%
- Utrogestan nang mềm (uống hoặc đặt âm đạo) 100mg; 200 mg
- Vageston viên đặt âm đạo 100 mg; 200mg

PROMEGESTON

- Surgestone viên nén 0,125 mg; 0,25 mg; 0,5mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Progesteron không gây nam tính hoá. Ngược lại, các progestogen tổng hợp, gần với methyltestosteron, dùng uống để ngừa thai, có thể tác động lên sự biệt hoá đường sinh dục bên ngoài (nam tính hoá rất rõ các phôi của chuột cái). Tránh dùng từ tuần thứ 36 (gần sinh nở, vì có thể gây băng huyết hậu sản về sau).
- **Suy gan**: Các steroid sinh dục chuyển hóa ở gan. Đã thấy vàng da tắc mật do alcoyl hóa (alkyl hóa) các dẫn chất này ở vị trí 17 và gây độc với gan.
- **Ung thư vú.**

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú**: Các progestogen qua được sữa mẹ với lượng thay đổi. Vì gây nên các tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ, nên tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy tim/suy thận/suy hô hấp; hen**: Nguy cơ giữ nước có thể làm nặng thêm các bệnh đó.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Etretinat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Giảm hiệu quả của thuốc ngừa thai progestogen liều thấp với nguy cơ thất bại trong ngừa thai càng tăng khi trị liệu càng kéo dài.
- *Xử lý*: Cần nhắc lại là do tác dụng gây quái thai ở người, khi kê đơn etretinat hay dẫn chất cần có biện pháp ngừa thai đặc biệt hiệu quả. Trong trường hợp này, nên thay thuốc ngừa thai liều thấp progestogen bằng một thuốc ngừa thai estroprogestogen hay chọn một phương pháp ngừa thai khác, trong thời gian điều trị với etretinat.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Acid chenodesoxycholic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Acid ursochenodesoxycholic góp phần làm tăng tỷ lệ acid mật/cholesterol. Khi lập lại cân bằng của các thành phần trong mật, thuốc có thể góp phần làm thoái triển các sỏi mật chứa cholesterol. Khi tạo phức với acid ursodesoxycholic (dùng cholestyramin, thuốc kháng acid), hoặc khi làm tăng sự bão hoà của mật (dùng estrogen, progestogen, fibrat, neomycin uống), có sự giảm hoạt tính của acid ursodesoxycholic.
- *Xử lý*: Điều trị bằng acid ursodesoxycholic phải dài ngày (từ 6 tháng đến 1 năm). Cần tránh thất bại trong điều trị và không phối hợp với các thuốc làm giảm hiệu quả của chế phẩm được kê đơn, trừ khi việc điều trị đồng thời chỉ tiến hành trong giai đoạn rất ngắn.

Barbituric; carbamazepin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; griseofulvin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifabutin

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các thuốc ngừa thai progestogen ở gan bởi cảm ứng enzym, từ đó có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và chọn dùng các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên dùng một phương pháp ngừa thai khác, nếu điều trị bằng thuốc gây cảm ứng này kéo dài. Cảm ứng enzym không bao giờ là một hiện tượng tức thời.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Bromocriptin là chất chủ vận dopamin, ức chế prolactin. Sự phối hợp có thể dẫn đến mất kinh nguyệt và/hoặc tiết nhiều sữa, ảnh hưởng đến các tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp, nhất là ở người bệnh đang điều trị mất kinh nguyệt hay tiết nhiều sữa.

Rifampicin

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá progestogen ở gan, do rifampicin gây cảm ứng enzym, do đó có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng các thuốc ngừa thai liều thấp và chọn dùng các thuốc ngừa thai liều cao hoặc khuyên dùng một phương pháp ngừa thai khác, nếu điều trị rifampicin kéo dài. Cảm ứng enzym không bao giờ là hiện tượng tức thời.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Biguanid

- *Phân tích*: Tác dụng gây tiểu đường của các thuốc progestogen liều cao đối kháng với tác dụng của biguanid.
- *Xử lý*: Trường hợp kê đơn hai thuốc, cần chỉ định việc theo dõi chính xác glucose máu, khi bắt đầu, trong khi điều trị và khi ngừng dùng thuốc progestogen. Cần thông báo cho người bệnh biết.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Có thể tăng nồng độ ciclosporin trong máu, do giảm đào thải ở gan và tăng cả creatinin máu và các transaminase.
- *Xử lý*: Lưu ý các nguy cơ này và tiến hành các định lượng đều đặn, đặc biệt ở phụ nữ uống thuốc ngừa thai. Ciclosporin phải được các thầy thuốc chuyên khoa chỉ định. Cần phải định lượng đều đặn ciclosporin trong máu do có biến đổi lớn về đáp ứng giữa các người bệnh. Cần chú ý tới mọi thay đổi của ciclosporin trong máu.

Insulin; sulfamid hạ đường huyết

- *Phân tích*: Progestogen liều cao có các tác dụng gây tiểu đường và có thể đối kháng tác dụng của các thuốc chống tiểu đường.
- *Xử lý*: Báo cho người bệnh các nguy cơ biến động về glucose máu, để tăng cường tự kiểm tra. Tùy theo các kết quả, điều chỉnh liều thuốc chống tiểu đường lúc bắt đầu và sau khi điều trị progestogen. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh đi khám lại khi có vấn đề,.

PROPAFENON

Thuốc chống loạn nhịp nhóm 1c theo Vaughan - Williams, propafenon làm giảm tốc độ khử cực và biên độ điện thế hoạt động và kéo dài chút ít thời gian tái cực. Thuốc có tính chất chẹn beta vừa phải, làm cho thuốc gần với nhóm II

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PROPAFENON viên nén 300 mg

- Rythmol viên nén 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Hạ huyết áp:** Hạ huyết áp động mạch rõ rệt.
- **Suy tim**: Do tính chất làm chậm nhịp tim của thuốc, chống chỉ định dùng trong suy tim nặng.
- **Suy thận**: Chống chỉ định khi suy thận nặng và đánh giá theo độ thanh lọc creatinin.
- **Suy hô hấp - hen**: Bệnh lý phổi phế quản tắc nghẽn nặng.
- **Trường hợp khác**: Chống chỉ định tuyệt đối: bệnh nút xoang, bệnh tâm nhĩ và bloc nhĩ -thất độ hai hay độ ba không đặt máy tạo nhịp. Chống chỉ định tương đối: bloc nhánh, chậm nhịp tim nặng(< 45 nhịp/phút).

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Thiếu các cứ liệu.
- **Trường hợp khác**: Ngộ độc digitalis.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện rối loạn nhịp thất và đặc biệt xoắn đỉnh, do hiệp đồng các tác dụng điện sinh lý. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Tìm cách thay thế thuốc.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, do cạnh tranh nên làm giảm chuyển hoá của các thuốc được chuyển hoá

mạnh bởi các cytochrom P_{450} như propafenon. Như vậy có tăng nồng độ trong huyết tương của propafenon và nguy cơ tăng độc tính; nguy cơ loạn nhịp tim. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:* Không kê đơn phối hợp này. Tìm cách thay thế thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Cisaprid

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ gây loạn nhịp tim nặng có thể tử vong, bao gồm xoắn đỉnh. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: có thể có tác dụng hiệp đồng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng cisaprid cho người bệnh đang dùng các thuốc chống loạn nhịp loại Ia và loại III.

Digoxin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của digoxin có thể tăng, gây nhiễm độc. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ, có thể do giảm thể tích phân bố và độ thanh lọc qua thận và không qua thận của digoxin.
- *Xử lý:* Giám sát nồng độ trong huyết thanh của digoxin và theo dõi các triệu chứng nhiễm độc digoxin. Điều chỉnh liều digoxin nếu thêm hoặc ngừng propafenon.

Flecainid hoặc thuốc tương tự; sotalol

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp thuộc các nhóm khác nhau có thể dẫn đến tăng nguy cơ có các tác dụng không mong muốn với tim (ở khâu tự động, dẫn truyền, nhịp, lực co cơ).
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ chặt chẽ.

Rifampicin

- *Phân tích*: Rifampicin gây cảm ứng enzym ở microsom gan có nhiệm vụ chuyển hoá propafenon. Do đó, sự thanh lọc propafenon tăng, làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương và tác dụng điều trị mất đi.
- *Xử lý*: Ở người bệnh đang đạt được cân bằng trong điều trị bằng cách dùng propafenon, thì cần tìm một thuốc chống nhiễm khuẩn thay thế rifampicin. Nếu bắt buộc phải dùng phối hợp thuốc này, phải theo dõi nồng độ propafenon trong huyết thanh, theo dõi tác dụng điều trị ở người bệnh. Nếu cần, hiệu chỉnh liều propafenon.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminophylin (theophylin)

- *Phân tích*: Tăng nồng độ trong huyết thanh của aminophylin, có thể gây nhiễm độc. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: có thể chuyển hoá aminophylin bị ức chế.
- *Xử lý:* Giám sát nồng độ trong huyết thanh của aminophylin. Điều chỉnh liều aminophylin nếu cần.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ chậm nhịp tim quá mức, do hiệp đồng các tác dụng gây chậm nhịp tim.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng đều đặn.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Propafenon có các tính chất chống loạn nhịp và chẹn beta vừa phải. Sự phối hợp có thể kéo theo các rối loạn tính co cơ, tính tự động và dẫn truyền với sự ức chế các cơ chế giao cảm bù trừ.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp, phải theo dõi điện tâm đồ và lâm sàng thường xuyên. Nếu loạn nhịp, cần báo cho bác sĩ.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tương tác chỉ được mô tả với warfarin (Coumadine ®). Tăng tác dụng chống đông máu và do đó tăng nguy cơ chảy máu, có lẽ do ức chế chuyển hoá oxy hoá.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều thuốc chống đông máu uống tuỳ theo INR (tỷ số chuẩn hoá quốc tế) và/hoặc tỷ lệ prothrombin, khi khởi đầu, trong và sau khi điều trị bằng propafenon.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Cimetidin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của propafenon có thể tăng. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: ức chế chuyển hoá propafenon.
- *Xử lý*: Dựa trên các dữ liệu hiện có, không cần phải thận trọng đặc biệt ngoài theo dõi thông thường chức năng tim.

Thức ăn

- *Phân tích*: Thức ăn có thể làm tăng tác dụng của propafenon ở một số người bệnh. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: tăng sinh khả dụng.
- *Xử lý*: Nên uống propafenon vào một thời điểm nhất định so với bữa ăn để giữ sinh khả dụng được đồng đều.

PROSTAGLANDIN CHỐNG LOÉT

Thuốc chống loét, chống tiết dịch, bảo vệ tế bào

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MISOPROSTOL viên nén 200 mcg

- Cytotec viên nén 200 mcg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ xảy thai ở phụ nữ trong thời kỳ hoạt động sinh sản. Chỉ nên kê đơn cho phụ nữ mãn kinh hoặc được ngừa thai hữu hiệu.
- **Quá mẫn với prostaglandin.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thận trọng, thiếu các cứ liệu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- Trẻ em: Không kê đơn cho trẻ em dưới 15 tuổi, do thiếu các nghiên cứu về điều trị cho trẻ em.

PROSTAGLANDIN TRONG PHỤ KHOA

Các chất tổng hợp tương tự prostaglandin (E_1, E_2, F_2) tác dụng ở tử cung

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DINOPROST ống tiêm 5 mg/1mL

- Prostin F_2 Alpha ống tiêm 5 mg/1mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Tăng huyết áp:** Tăng mạnh huyết áp thường xuyên.
- **Quá mẫn với thuốc.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Chống chỉ định dùng gemeprost và sulproston để gây chuyển dạ đẻ cho thai nhi đủ tháng có khả năng sống, do các tác dụng bất lợi cho thai.
- **Suy tim**: Trong trường hợp mất bù.
- **Suy mạch vành**: Trong trường hợp có tiền sử về mạch máu.
- **Suy hô hấp - hen**: Trong trường hợp có tiền sử hen hay co thắt phế quản, tránh dùng các thuốc này.
- **Trường hợp khác:** Tử cung có sẹo; tử cung dễ vỡ; nhau tiền đạo; đa thai; chửa nhiều lần; tiền sử mổ đẻ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Glocom**: Nhãn áp tăng.
- **Loét dạ dày/tá tràng; viêm dạ dày:** Trường hợp dùng sulproston.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Oxytocin hay dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của oxytocin bởi các prostaglandin và đồng thời có sự gia tăng mạnh tần số và cường độ co tử cung.
- *Xử lý*: Phải theo dõi lâm sàng rất chính xác.

PROTAMIN

Thuốc giải độc heparin và các heparin có phân tử lượng thấp.
Với heparin, 1mL dung dịch protamin tiêm trung hoà chính xác 1000 đơn vị heparin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PROTAMIN dung dịch tiêm 100.000 UAH/10 mL

- Protamine dung dịch tiêm 100.000 UAH/10 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Quá mẫn với protamin.**

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Heparin

- *Phân tích:* Đối kháng hoá lý (pH) giữa heparin và protamin sulfat, được dùng rộng rãi trong điều trị.
- *Xử lý:* Khi quá liều heparin hay heparin có phân tử lượng thấp, protamin sulfat có thể được dùng tiêm tĩnh mạch chậm theo các phác đồ điều trị chính xác, với liều dùng chặt chẽ.

PYRANTEL HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc trị giun, có tác dụng lên giun kim, giun đũa và giun móc, do chẹn thần kinh-cơ và gây liệt giun

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PYRANTEL PAMOAT viên nén 125 mg và 250 mg

- Combantrin viên nén 125 mg
- Helmintox viên nén 125 mg; 250 mg
- Hetamintox 125 viên nén 125 mg
- Hetamintox 250 viên nén 250 mg
- Panatel viên nén 125 mg
- Pyrantel viên nén bao phim 125 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thiếu dữ liệu.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai:** Cho tới nay, không có tác dụng nào được thông báo, cả ở động vật và người mang thai (nhưng thời gian thẩm định chưa đủ).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Khi cần, nên theo dõi transaminase.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Piperazin

- *Phân tích:* Đối kháng dược lý. Pyrantel là thuốc trị giun gây khử cực chức năng thần kinh-cơ và gây liệt giun. Piperazin cũng là thuốc trị giun, nhưng làm tăng phân cực ở nối thần kinh-cơ. Hai tác dụng này đối kháng với nhau.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp; thay chiến lược điều trị.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Theophylin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ huyết thanh của theophylin khi cho thêm pyrantel. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế chưa rõ. Có ý kiến cho rằng pyrantel ức chế các enzym gan có liên quan đến chuyển hoá theophylin. Cũng có ý kiến cho rằng pyrantel làm tăng nhanh giải phóng theophylin ở thuốc giải phóng kéo dài.
- *Xử lý:* Khi phối hợp, cần theo dõi lâm sàng, vì nồng độ huyết thanh theophylin có thể tăng rất nhanh.

PYRAZINAMID

Thuốc chống lao dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác cho các trường hợp mới mắc bệnh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PYRAZINAMID viên nén 500 mg

- Lynamide viên nén 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy gan**: Tính đến các tác dụng không mong muốn.
- **Thống phong**: Do ức chế bài tiết acid uric.
- **Loạn chuyển hoá porphyrin**: Nguy cơ gây ra các cơn porphyrin cấp.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận**: Tính đến các tác dụng không mong muốn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Cyclosporin

- *Phân tích:* Nồng độ cyclosporin trong máu toàn phần có thể bị giảm, có thể làm giảm tác dụng ức chế miễn dịch của cyclosporin. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Cần giám sát nồng độ cyclosporin trong khi dùng pyrazinamid và theo dõi các dấu hiệu giảm ức chế miễn dịch. Nếu nghi có tương tác, điều chỉnh liều cyclosporin nếu cần.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol

- *Phân tích*: Alopurinol có thể không có tác dụng đối với tăng acid uric máu gây ra do pyrazinamid. Các nhà sản xuất pyrazinamid cũng cho là pyrazinamid có chống chỉ định dùng khi có tăng acid uric máu và phải ngừng pyrazinamid nếu xảy ra viêm khớp do gút. Cơ chế:Pyrazinamid được thủy phân trong cơ thể thành acid pyrazinoic có khả năng làm tăng acid uric máu, nhưng chất này bị xanthin oxydase oxy hoá thành acid 5-hydroxypyrazoic. Vì alopurinol là chất ức chế xanthin oxydase nên nếu dùng, alopurinol có thể làm tăng nồng độ acid pyrazinoic và làm nặng thêm tình trạng tăng acid uric máu do pyrazinamid.
- *Xử lý*: Không dùng alopurinol để điều trị tăng acid uric máu do pyrazinamid.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Sự phối hợp này là kinh điển, tuy nhiên đây là sự phối hợp của hai thuốc chống lao độc với gan.
- *Xử lý*: Cần theo dõi hiệu quả vi sinh của sự phối hợp, nhưng cũng phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hay hoãn một trong hai thuốc điều trị, nếu có thể. Xác minh rằng người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không điển hình: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to hướng về bệnh căn do thuốc.

PYRAZOL HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc chống viêm không steroid, đầu bảng là phenylbutazon

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PHENYL-BUTAZON viên nén bao phim 100 mg; viên bao đường 200 mg; nang 100 mg

- Novo-butazone viên nén bao phim 100 mg
- Phenylbutazone viên bao đường 200 mg
- Phenylbutazon nang 100 mg; viên bao phim 100 mg
- Phetadine viên bao phim 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh máu, tạng chảy máu** (bệnh về đông máu, giảm tiểu cầu), mẫn cảm với họ thuốc này, bệnh tuyến giáp, lupus ban đỏ, hội chứng Sjogren, mới có tiền sử viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng đều chống chỉ định dùng thuốc pyrazol.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Nói chung, mọi thuốc chống viêm không steroid đều có thể làm chậm đẻ, tạo ảnh hưởng lên hệ tim mạch thai nhi và chuyển qua sữa mẹ.
- **Tăng huyết áp:** Do nguy cơ giữ muối và nước bởi các thuốc pyrazol kèm với các rối loạn về tiết niệu, tăng huyết áp và các rối loạn về tim, cần thận trọng khi kê đơn cho người tăng huyết áp.
- **Suy tim**: Các thuốc pyrazol đẩy mạnh sản xuất hormon chống bài niệu, có thể gây giữ natri và nước kèm với phù và tăng cân, kéo theo nguy cơ giảm niệu, tăng huyết áp và suy tim cùng với phù phổi và viêm màng phổi ở người suy tim.
- **Suy gan:** Các thuốc pyrazol dùng với liều điều trị, có thể gây các tổn thương gan, với thương tổn tế bào, đôi khi biểu hiện bằng vàng da, nhưng thường chỉ tăng bilirubin huyết thanh, transaminase và phosphatase kiềm. Cũng có những trường hợp viêm gan gây tử vong.
- **Suy thận**: Các pyrazol là thuốc độc với thận nhất trong các thuốc chống viêm không steroid, kèm nguy cơ hoại tử nhú thận có thể dẫn đến suy thận cấp hay mạn tính.

- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Nói chung, các thuốc pyrazol gây rối loạn tiêu hoá (viêm dạ dày, chảy máu dạ dày). Phenylbutazon làm rối loạn phân bố mạch ở niêm mạc dạ dày và làm giảm sự đổi mới niêm mạc, do đó có tác dụng độc tế bào.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú**: Các pyrazol qua được sữa mẹ, nên tránh dùng khi có con bú.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Người bệnh cao tuổi**: Vì nguy cơ giữ muối và nước do các pyrazol gây ra kèm với các rối loạn về tiết niệu, tăng huyết áp, và rối loạn tim, cần thận trọng khi kê đơn cho người bệnh cao tuổi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methotrexat

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt và các tác dụng độc với máu của methotrexat, do bị đẩy khỏi các vị trí liên kết với protein huyết tương và/hoặc giảm đào thải ở thận.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp. Chọn một thuốc chống viêm không steroid khác nhưng vẫn tôn trọng các nguyên tắc kê đơn liều cao methotrexat, khuyên ngừng thuốc chống viêm không steroid 12 đến 24 giờ trước, tới khi nồng độ của methotrexat trở về các giá trị không độc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol

- *Phân tích*: Nguy cơ chảy máu tăng chủ yếu do các cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol (latamoxef, cefoperazon, cefamandol, cefmenoxim, cefotetan). Nhân này tác dụng như một dẫn chất của coumarin (kháng vitamin K), như vậy, thêm các tính chất chống đông vào các tính chất kháng vitamin K, hoặc chống kết tập tiểu cầu của các thuốc đã nêu.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp, chủ yếu với latamoxef, do tăng nguy cơ chảy máu. Đặc biệt cảnh giác với kháng sinh này khi dùng liều cao.

Dụng cụ đặt trong tử cung

- *Phân tích:* Người bệnh nữ uống thuốc chống viêm không steroid (nhất là aspirin) làm tăng nguy cơ mất hiệu lực của dụng cụ đặt tử cung (ức chế viêm).

- *Xử lý*: Mặc dầu trong y văn, nguy cơ thụ thai còn đang tranh cãi, vẫn nên tránh kê đơn thuốc chống viêm cho phụ nữ dùng cách ngừa thai này. Nếu thấy việc kê đơn thuốc chống viêm không steroid không làm giảm hiệu quả ngừa thai của dụng cụ đặt trong tử cung, báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc. Tương tác này còn cần bổ sung thêm tư liệu.

Heparin; pentoxyfylin; ticlopidin

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Nguy cơ này tăng thêm do tác dụng xâm hại của các thuốc chống viêm không steroid lên niêm mạc dạ dày (chảy máu đường tiêu hoá).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải theo dõi bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin). Nếu có thể, tìm một giải pháp điều trị khác cho những người bệnh có tiền sử loét đường tiêu hoá.

Mifepriston

- *Phân tích:* Nguy cơ giảm hiệu lực của liệu pháp.
- *Xử lý*: Ngừng điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid 24 giờ trước khi dùng mifepriston.

Phenytoin

- *Phân tích*: Tương tác dược động học làm tăng nồng độ phenytoin trong máu, có lẽ do chuyển hoá cạnh tranh ở gan.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều dùng theo nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Salicylat

- *Phân tích:* Phối hợp không hợp lý, hiệp đồng các tác dụng gây loét và tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa; thay chiến lược điều trị, cần tránh phối hợp.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu, có thể gây tăng nguy cơ hạ glucose máu. Ngoài ra, các thuốc chống viêm không steroid liên kết chặt với các protein, có thể có nguy cơ đẩy sulfamid khỏi các protein huyết tương.
- *Xử lý*: Những thay đổi nhẹ về glucose máu có thể được ghi nhận, cần phải điều chỉnh liều lượng sulfamid chống tiểu đường lúc bắt đầu, trong và sau khi ngừng điều trị bằng thuốc pyrazol. Báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi, xác lập kế hoạch dùng thuốc đều đặn.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Phối hợp không hợp lý, hiệp đồng các tác dụng gây loét và tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Kê đơn thừa vô ích; đổi chiến lược điều trị, không nên phối hợp.

Thuốc tan huyết khối

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Nói chung, việc kê đơn và việc dùng các thuốc làm tan huyết khối được thực hiện bởi các bác sĩ được đào tạo chuyên khoa (bác sĩ tim mạch và cấp cứu) do phạm vi điều trị hẹp của các thuốc đó và quy trình sử dụng tinh tế. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephaline kaolin). Nếu có thể, tìm một giải pháp điều trị khác.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của thuốc chống đông bởi bị đẩy khỏi các liên kết với protein huyết tương; hiệp đồng tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Các thuốc chống viêm không steroid kích ứng niêm mạc dạ dày, nên làm tăng nguy cơ loét chảy máu, nhất là ở người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý:* Cần tránh kê đơn các thuốc đó cùng nhau, do nguy cơ chảy máu. Với aspirin, mặc dầu có gặp phối hợp này, nhưng chỉ có thể dùng với các liều thấp (khoảng 200mg). Cần tránh và vẫn chính thức chống chỉ định phối hợp liều cao aspirin. Báo cho người bệnh biết sự nguy hiểm để phòng tránh tự ý dùng aspirin phối hợp.

Vàng

- *Phân tích*: Nguy cơ làm nặng thêm tổn thương các dòng tế bào máu (suy tủy).
- *Xử lý*: Phối hợp cần theo dõi về sinh học ở những người bệnh có nguy cơ (huyết đồ).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc khác độc với tủy xương buộc phải rất cẩn thận. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về huyết học.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải theo dõi cẩn thận huyết đồ và tiến hành giảm liều phenylbutazon nếu cần.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu pyrazol qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu hai chế phẩm được kê đơn, khuyên dùng thuốc pyrazol (tác dụng gây loét) trước 2 giờ hay 4 giờ sau khi dùng cholestyramin.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng không mong muốn, do hiệp đồng tác dụng gây loét niêm mạc dạ dày.
- *Xử lý*: Cân nhắc lợi ích/nguy cơ trước khi kê đơn một phối hợp như vậy. Sự tăng các nguy cơ gây loét đòi hỏi phải xem xét lại việc điều trị ở người bệnh cao tuổi và ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày. Nếu cần, cho phối hợp các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích:* Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon, đã được mô tả cho thuốc họ salicylat nhưng có thể cũng có giá trị cho thuốc chống viêm không steroid khác. Cơ chế không biết rõ.
- *Xử lý*: Phải tính đến sự giảm tác dụng này trước khi phối hợp các thuốc đó. Cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích và chi phí/hiệu quả.

Lithi

- *Phân tích:* Các thuốc chống viêm có thể làm giảm độ thanh lọc lithi ở thận do tăng tái hấp thu lithi tại ống thận, có thể dẫn đến quá liều lithi.
- *Xử lý:* Phối hợp này đòi hỏi phải điều chỉnh liều dùng của lithi lúc bắt đầu, trong và sau khi trị liệu bằng thuốc chống viêm. Nếu cần, theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong máu.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc ức chế tủy xương có thể dẫn đến các rối loạn huyết học nặng, tuỳ theo thời gian điều trị. Cũng cần theo dõi chức năng thận.
- *Xử lý*: Phối hợp cần được theo dõi về huyết học và về thận.

Tetracosactid

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng các tác dụng gây loét đường tiêu hoá chảy máu. Nhưng trong một số dạng viêm khớp, phối hợp có thể có lợi.
- *Xử lý:* Báo cho người bệnh, cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích trước khi kê đơn. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi người bệnh về lâm sàng.

Thuốc chống ung thư các loại

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu, do tác dụng hiệp đồng ức chế tủy xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp, nếu có thể. Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Sự phối hợp này liên quan đến các bác sĩ chuyên khoa và các phác đồ điều trị thường đã được xác lập tốt.

Verapamil

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính của hai thuốc do bị đẩy khỏi các vị trí liên kết với protein huyết tương. Đây là tương tác dược động học ở khâu phân bố. Cần cân nhắc tương tác này trong điều kiện phần lớn các thuốc pyrazol hiện nay được dùng tại chỗ, như vậy gần như không chuyển vào toàn thân, nếu sử dụng đúng.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil và điều chỉnh liều dùng của thuốc ức chế calci này. Theo dõi các tác dụng không mong muốn, có thể gặp với các thuốc nhóm pyrazol (đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, chán ăn...).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Clonidin hoặc thuốc tương tự; diazoxid; dihdropyridin; furosemid hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc thuốc tương tự; methyldopa; reserpin; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch hạ huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp các prostaglandin giãn mạch của thận và/hoặc kéo theo giữ muối và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở những người bệnh bị mất nước.
- *Xử lý*: Cần biết người bệnh phải được bù nước đầy đủ; theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), kiểm tra sự ổn định của huyết áp, đặc biệt lúc đầu trị liệu. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp.

Dipyridamol

- *Phân tích*: Phối hợp với dipyridamol, hoặc với mọi thuốc có các tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Hiện nay, tương tác này hình như không được thừa nhận, không một nhận xét lâm sàng nào xác nhận nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Nếu vẫn phối hợp hai thuốc này, phải theo dõi bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Phenylbutazon gây cảm ứng enzym; dùng phenylbutazon dài hạn có thể do cảm ứng enzym làm tăng dị hoá ở gan, nên làm giảm hoạt tính estrogen và các thuốc ngừa thai estroprogestogen.

- *Xử lý:* Tùy theo thời gian điều trị phenylbutazon cho phụ nữ đang dùng thuốc estroprogestogen liều thấp, có thể phải đổi thuốc chống viêm.

PYRETHRIN HOẶC DẪN CHẤT

Thuốc trừ sâu ít độc, tác dụng lên các loại tiết túc (muỗi, ruồi tse - tse, chấy, con ghẻ), thường dùng hiệp đồng với piperonil butoxid, là một thuốc ức chế các enzym loại trừ pyrethrinoid ở các ký sinh trùng.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PYRETHRIN thuốc gội đầu

- Marie Rose Suractive thuốc gội đầu

PERMETHRIN thuốc gội đầu 0,3 %

- Pyreflor thuốc gội đầu 0,3%

PHENOTHRIN thuốc gội đầu

- Itax thuốc gội đầu

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Quá mẫn với một trong các thành phần của chế phẩm.**

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em; trẻ còn bú**: Không dùng ở trẻ dưới 30 tháng tuổi.

PYRIDOXIN

Vitamin nhóm B, tham gia vào nhiều phản ứng enzym

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PYRIDOXIN viên nén 250 mg; ống tiêm 100 mg/1mL; 50 mg/1mL

- Vitamin B_6 viên nén 250 mg
- Vitamin B_6 ống tiêm 100 mg/1mL
- Vitamin B_6 ống tiêm 50 mg/1mL

PYRIDOXIN phối hợp với các vitamin khác

- Vitamin B_1, B_6, B_{12} (B_6: 125 mg)

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Levodopa

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của levodopa, có thể do tăng chuyển hoá (kích thích dopa-decarboxylase ngoại biên).
- *Xử lý*: Nếu levodopa không có chất ức chế dopa-decarboxylase (cho phép chuyển một lượng levodopa quan trọng hơn vào não), phối hợp với pyridoxin là chống chỉ định. Phần lớn các chế phẩm levodopa có mặt trên thị trường được phối hợp với các chất ức chế dopa-decarboxylase (benzerazid hay carbidopa), và khi đó, không chống chỉ định phối hợp thuốc.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích:* Pyridoxin ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều này giải thích việc kết hợp với thuốc này. Các tương tác như vậy cũng giống như các tương tác của levodopa (xem nhóm thuốc levodopa).
- *Xử lý*: Nếu levodopa không có chất ức chế dopa-decarboxylase (cho phép chuyển một lượng levodopa quan trọng hơn vào não), chống chỉ định phối hợp với pyridoxin. Phần lớn các chế phẩm levodopa có mặt trên thị trường được phối hợp với các chất ức chế dopa-decarboxylase (benzerazid hay carbidopa), và khi đó không chống chỉ định phối hợp thuốc.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ thiếu máu hay viêm dây thần kinh ngoại biên hoặc do đối kháng, hoặc do tăng đào thải pyridoxin.
- *Xử lý:* Khi điều trị kéo dài, có thể cần cho dùng pyridoxin trong khi điều trị, tuỳ theo sự xuất hiện các triệu chứng.

PYRIMETHAMIN

Thuốc diệt ký sinh trùng, can thiệp vào quá trình sinh tổng hợp acid folinic

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PYRIMETHAMIN viên nén 25 mg

- Fansidar viên nén 25 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Pyrimethamin qua được sữa mẹ và có thể kéo theo thiếu hụt acid folic ở trẻ sơ sinh.
- **Thời kỳ có thai**: Nguy cơ thiếu hụt acid folic: cho bù thêm.
- **Suy thận**: Do các tác dụng không mong muốn.
- **Thiếu máu** nguyên hồng cầu khổng lồ. Tổn thương nặng nhu mô gan.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thiếu glucose- 6- phosphat -dehydrogenase** (G_6PD): Nguy cơ tan máu.
- **Suy gan**: Do chuyển hoá ở gan.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid folic hay dẫn chất

- *Phân tích*: Các thuốc này tác dụng như chất đối kháng với acid folic, bằng cách ức chế enzym dihydrofolat reductase. Tương tác này càng có ý nghĩa hơn khi dùng liều cao và điều trị kéo dài.
- *Xử lý*: Kiểm tra huyết đồ đều đặn và cho dùng acid folinic nếu cần, đặc biệt ở người bệnh phải dùng thuốc kháng acid folic liều cao hay dài hạn. Ở các người bệnh đó, nên bổ sung acid folinic.

Didanosin

- *Phân tích*: Sự có mặt của citrat như một tá dược của thuốc uống didanosin kéo theo giảm hấp thu pyrimethamin. Điều này có hệ quả làm giảm hiệu lực của pyrimethamin.
- *Xử lý:* Kê đơn pyrimethamin 2 giờ trước khi cho dùng didanosin hay 6 giờ sau.

Methotrexat; phenytoin; natri valproat hoặc dẫn chất; trimethoprim; zidovudin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tuỷ xương, do tác dụng hiệp đồng lên enzym dihydrofolat reductase, có thể dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc và theo dõi thận trọng huyết đồ. Có thể bổ sung thêm acid folinic.

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích:* Chỉ có triamteren trong nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali tác động như một chất đối kháng acid folic, do ức chế enzym dihydrofolat reductase. Tương tác này càng có ý nghĩa hơn, khi dùng liều cao và kéo dài.
- *Xử lý:* Kiểm tra huyết đồ và cho dùng acid folinic nếu cần, đặc biệt ở những người dùng thuốc kháng acid folic liều cao và dài hạn. Ở những người bệnh này, nên cho dùng thêm acid folinic, đặc biệt trong thời kỳ mang thai.

QUINIDIN HOẶC DẪN CHẤT

Alcaloid của quinquina, được dùng do các tính chất chống loạn nhịp (nhóm 1a theo Vaughan - Williams)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

HYDROQUINIDIN viên nén 150 mg

- Hydroquinidine viên nén 150 mg

QUINIDIN viên nén 250 mg

- Quinidurule viên nén 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Rối loạn dẫn truyền trong thất** (ngoài trường hợp cấp cứu cơn ác tính) là một chống chỉ định dùng quinidin; mọi bloc nhánh; quá mẫn với quinidin; bloc nhĩ-thất không có máy hỗ trợ; mọi bệnh của tâm nhĩ; ngộ độc digitalis; cơn xoắn đỉnh với kéo dài khoảng QT.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng vì thiếu các cứ liệu.

- **Suy tim**: Các tai biến về nhịp chủ yếu do quinidin (ngoại tâm thu thất; nhịp nhanh, thậm chí rung thất) không phụ thuộc vào liều dùng và gây ra những cơn ngất nặng. Cần thận trọng như với mọi thuốc chống loạn nhịp, ở người suy tim.
- **Nhược cơ:** Quinidin làm nặng thêm bloc thần kinh-cơ đã có sẵn ở người bệnh bị nhược cơ, bằng cách làm thay đổi đáp ứng của màng với các kích thích và làm nặng thêm nhược cơ.
- **Bloc nhánh.**

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Quinidin, do có tác dụng oxy hoá có thể gây thiếu máu tan máu ở người dễ mắc và nhất là trẻ sơ sinh. Không nên dùng ở người sắp đến kỳ sinh đẻ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Quinidin được chuyển hoá mạnh ở gan thành các dẫn chất mất hoạt tính. Suy gan làm cho độc tính của thuốc thể hiện rõ.
- **Suy thận**: Suy thận ít ảnh hưởng đến nồng độ của quinidin, là chất được bài tiết dưới dạng chuyển hoá mất hoạt tính, nhưng có thể gây tăng kali trong máu, làm tăng tác dụng và độc tính của thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; bepridil; bretylium; vincamin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh, bởi tác dụng hiệp đồng. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có sẵn (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có thể gây tử vong này.

Benzamid

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh, bởi hiệp đồng các tác dụng điện - sinh lý. Chú ý, chỉ mới được mô tả với sultoprid (*Barnetil* ®) trong họ các benzamid. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài sẵn có (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp sultoprid và quinidin có thể gây tử vong này.

Disopyramid

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp cùng nhóm. Phối hợp không hợp lý.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có thể gây tử vong này.

Flecainid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc chống loạn nhịp, một thuộc nhóm 1c, thuốc kia thuộc nhóm 1a (ức chế dẫn truyền trong thất). Khi phối hợp, cần theo dõi điện tâm đồ đều đặn, do có nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn với tim.
- *Xử lý*: Phối hợp giữa hai thuốc chống loạn nhịp này là việc của bác sĩ chuyên khoa và chỉ thực hiện kèm với theo dõi điện tâm đồ.

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác chỉ mới được mô tả với astemizol (Hismanal ®), một kháng histamin kháng H_1, được coi là không an thần: tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp. Nên chọn một kháng histamin không an thần khác không gây xoắn đỉnh(cetiridin, loratadin).

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh bởi tác dụng hiệp đồng, đã được mô tả duy nhất với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có sẵn (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Trong nhóm macrolid chỉ có erythromycin, đặc biệt là dạng tiêm tĩnh mạch, có thể dẫn đến các rối loạn nhịp tim (kéo dài quãng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ-thất).
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp có thể gây tử vong này. Ngay khi dùng một mình, erythromycin tĩnh mạch cũng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim. Không nên tiêm cả liều ngay một lúc mà truyền tĩnh mạch liên tục hay gián đoạn, thời gian cho mỗi lần truyền phải ít nhất 60 phút.

Phenothiazin (thioridazin)

- *Phân tích*: Do hiệp đồng tác dụng kéo dài khoảng QT khi kết hợp với quinidin, nguy cơ loạn nhịp nặng có thể gây tử vong tăng, kể cả xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định thioridazin ở những bệnh nhân điều trị với thuốc chống loạn nhịp, cụ thể là quinidin và nhiều thuốc khác.

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, nên cạnh tranh với các thuốc cũng bị chuyển hoá mạnh bởi các cytochrom

P_{450}. Như vậy có sự tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này và nguy cơ tăng độc tính của chúng. Nguy cơ loạn nhịp tim. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Chú ý đến thay thế thuốc.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp. Chọn một fluoroquinolon khác hoặc một thuốc khác, tùy theo mục tiêu điều trị. Nếu phối hợp tuyệt đối cần, thì bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ, đặc biệt chú ý đến người dễ mắc nguy cơ và có khoảng QT kéo dài.

Ziprasidone

- *Phân tích:* Do tác dụng hiệp đồng trong kéo dài khoảng QT khi phối hợp với quinidin, nguy cơ loạn nhịp nặng có thể gây tử vong, bao gồm cả xoắn đỉnh tăng lên.
- *Xử lý*: Chống chỉ định ziprasidone ở người bệnh điều trị với thuốc chống loạn nhịp, trong đó có quinidin.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Corticoid - khoáng; pentamidin

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh khi có phối hợp này do hiệp đồng các tác dụng điện - sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có (chỉ nhìn thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi liên tục (monitoring) khoảng QT và tiến hành kiểm tra đều đặn kali máu. Phải chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như: mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ.

Didanosin

- *Phân tích:* Các muối magnesi dùng làm tá dược trong các dạng thuốc uống didanosin làm gia tăng nồng độ quinidin trong huyết tương và nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Nếu không tránh được phối hợp này, điều chỉnh kế hoạch dùng thuốc hoặc xem lại việc điều trị.

Dihydropyridin

- *Phân tích:* Dihydropyridin làm giảm lực co cơ (gây nhịp tim chậm) nên có thể dẫn đến nhịp tim chậm quá mức khi phối hợp với quinidin.

- *Xử lý*: Không nên dùng quinidin trong vòng 48 giờ trước hay trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc chẹn calci có các tính chất giảm lực co cơ. Trường hợp có phối hợp, phải theo dõi điện tâm đồ.

Halofantrin; sotalol

- *Phân tích*: Khi phối hợp thuốc, có nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, nhất là khi có hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài (đã có trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp này. Dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, nên theo dõi liên tục (monitoring) khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Chú ý các dấu hiệu lâm sàng có thể báo hiệu hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, co cứng cơ.

Magnesi

- *Phân tích*: Các chế phẩm kháng acid sản xuất từ magnesi hydroxyd có thể, do tác dụng kiềm hoá nước tiểu, làm tăng nồng độ quinidin trong huyết tương và dẫn đến quá liều.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này tuỳ theo liều lượng của các thuốc. Nếu cần, xem xét một chiến lược điều trị khác. Có thể theo dõi pH nước tiểu bằng các băng giấy thử.

Propafenon

- *Phân tích:* Dùng phối hợp với quinidin, nồng độ propafenon trong huyết thanh tăng lên, làm tăng tác dụng dược lý của propafenon. Cơ chế: có thể do quinidin ức chế sự hydroxyl hoá propafenon ở gan qua xúc tác của cytochrom P_{450}.
- *Xử lý*: Nếu phải kết hợp hai thuốc, cần theo dõi chức năng tim. Có thể phải giảm liều propafenon.

Succinylcholin

- *Phân tích:* Phối hợp với quinidin, tác dụng phong bế thần kinh-cơ của succinylcholin được kéo dài, do quinidin làm giảm hoạt độ của cholinesterase trong huyết tương, vì vậy tốc độ chuyển hoá của succinylcholin sẽ chậm lại.
- *Xử lý*: Phải thận trọng khi phối hợp hai thuốc này.

Thuốc chống nấm azol-itraconazol

- *Phân tích:* Khi kết hợp với itraconazol, nồng độ quinidin trong huyết tương tăng, làm tăng tác dụng dược lý và độc tính của thuốc này. Cơ chế có thể do itraconazol đã ức chế sự chuyển hoá của quinidin (cytochrom P_{450} $3A_4$).

- *Xử lý:* Khi bắt buộc phải phối hợp quinidin với itraconazol phải theo dõi chặt chẽ nồng độ quinidin trong huyết tương và đáp ứng của người bệnh với quinidin trên lâm sàng khi bắt đầu điều trị, khi ngừng hoặc khi thay đổi liều lượng itraconazol. Hiệu chỉnh liều quinidin nếu cần.

Thuốc uống kháng acid hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Một số thuốc kháng acid (như loại có chứa natri bicarbonat) có tính chất kiềm hoá nước tiểu. Trong trường hợp này, việc đào thải quinidin bị chậm lại, nên làm tăng hiệu quả. Trong môi trường kiềm, quinidin được bài tiết dưới dạng không ion hoá và được tái hấp thu. Như vậy, trong trường hợp này, tùy theo pH, có nguy cơ tăng nồng độ quinidin trong huyết tương và quá liều.
- *Xử lý:* Trong một số trường hợp trị liệu, cần theo dõi pH nước tiểu. Có thể đo pH này bằng các băng giấy thử để kiểm tra tính acid hoặc kiềm của nước tiểu. Trong trường hợp nước tiểu kiềm, theo dõi điện tâm đồ và nồng độ quinidin trong huyết thanh, điều chỉnh liều dùng tùy theo kết quả xét nghiệm, trong khi và khi ngừng điều trị bằng thuốc làm kiềm nước tiểu. Các thuốc kháng acid, có thể làm thay đổi pH nước tiểu thành kiềm nhưng tương tác ít hơn, do sự kiềm hoá thường không đủ. Dù sao vẫn cần theo dõi phối hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với amphotericin B bằng đường tiêm. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có sẵn (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp amphotericin tiêm với quinidin, nên đề phòng hạ kali máu bằng tăng cường theo dõi người bệnh và kiểm tra điện tâm đồ. Trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp (quinidin). Khuyên người bệnh tự theo dõi, nếu thấy mỏi mệt, yếu cơ, ngay cả chuột rút thì phải gặp lại bác sĩ điều trị.

Barbituric; carbamazepin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá quinidin ở gan, do cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của quinidin (và các dẫn chất). Điều chỉnh liều dùng. Nếu cần, theo dõi thận trọng nồng độ trong huyết tương và vẫn phải cảnh giác khi ngừng điều trị.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc nếu phối hợp này tỏ ra cần thiết. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và vận hành máy. Khuyên không uống rượu.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Tác dụng hạ huyết áp nhẹ của dextropropoxyphen làm cho khi phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác sẽ làm tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Cần theo dõi huyết áp trong khi phối hợp (trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tuỳ theo loại thuốc, hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Lập một chương trình uống thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ bị ngã).

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp một thuốc lợi tiểu tải kali với một thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 theo Vaughan – Williams, nhất là khi có giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải đề phòng giảm kali máu bằng cách bổ sung kali dựa trên tính toán và theo dõi điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, phải ngừng thuốc chống loạn nhịp.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Các tương tác dược động học và dược lực học khi kết hợp với digoxin: 1/Nguy cơ tăng nồng độ digoxin trong huyết tương do giảm thanh lọc ở thận. 2/Khả năng xuất hiện rối loạn tính tự động của tim (nhịp tm chậm) và rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất.
- *Xử lý*: Phải theo dõi lâm sàng, và nếu cần, thực hiện điện tâm đồ. điều chỉnh liều dùng theo nồng độ digoxin trong máu trong và khi ngừng điều rị quinidin hay hydroquinidin.

Glucocorticoid; tetracosactid

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp một thuốc hạ kali mu và một thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 theo phân loại Vaughan - Willians, nhất là khi có giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp giữa các glucocorticoid và chế phẩm này, dự phòng hạ kali máu bằng việc bù kali có tính toán và làm điện tâm đồ. Nếu xuất hiện cơn xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh tự theo dõi, nếu thấy mệt mỏi, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ thì phải gặp ại bác sĩ điều trị.

Lidocain hoặc thuốc tương tự; mexiletin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Kéo dài khoảng QT ở điện tâm đồ
- *Xử lý:* Sự phối hợp này phải được theo dõi đặc biệt (điện tâm đồ). Nói chung, phải tránh phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 theo Vaughan-Williams, do việc kéo dài thời hạn dẫn truyền tim.

Kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích:* Tăng các tính chất kháng cholinergic, do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Biểu hiện bằng tăng nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Phải chú ý đến các tác dụng không mong muốn đó. Nếu cần phối hợp, phải báo cho người bệnh biết các tác dụng phụ này. Tránh dùng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt và bệnh tăng nhãn áp.

Kháng histamin kháng H_2 chống loét dạ dày kiểu cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin là chất ức chế enzym. Đặc biệt, cimetidin ức chế oxydase gan (cytochrom P_{450}) cần cho chuyển hoá một số thuốc (quinidin). Ngoài ra, cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Cho nên, nồng độ trong huyết tương của một số thuốc (quinidin) tăng lên (nguy cơ quá liều). Ngoài ra, khi ức chế chuyển hoá, cimetidin còn ngăn cản cơ chế khử độc.
- *Xử lý*: Quinidin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp, khi chuyển hoá của quinidin bị ức chế sẽ dẫn đến nguy cơ quá liều. Do vậy phải thay thuốc chống loét, hoặc là điều chỉnh liều lúc đầu, trong và sau khi điều trị quinidin tùy theo nồng độ quinidin trong máu và/hoặc tuỳ theo các dấu hiện qúa liều xuất hiện. Trong y văn, liều quinidin được đề xuất: giảm 25% liều uống và 35% liều tiêm tĩnh mạch. Các dấu hiệu quá liều quinidin gồm rối loạn tiêu hoá, rối loạn thần kinh giác quan, vật vã, ngừng thở, hạ huyết áp.

Reserpin

- *Phân tích*: Nguy cơ loạn nhịp.
- *Xử lý*: Tương tác này có thể xảy ra theo dược lý học, nhưng không được mô tả về lâm sàng. Phải thận trọng và cần báo cho Trung tâm cảnh giác thuốc nếu thấy bất thường. Tương tác đã thấy với liều dưới mức bình thường. Cần được khẳng định thêm.

Tacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ nhịp tim chậm quá mức, do hiệp đồng các tác dụng gây nhịp tim chậm.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng đều đặn.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Làm mất cơ chế bù của thần kinh giao cảm và làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn beta (ngay cả ở dạng thuốc nhỏ mắt), như làm giảm tần số tim và làm giảm dẫn truyền của tim.
- *Xử lý*: Cần theo dõi điện tâm đồ.

Thuốc cholinergic (thuốc cường phó giao cảm)

- *Phân tích*: Tính chất kháng cholinergic của quinidin ngăn cản tác dụng cholinergic mong muốn.
- *Xử lý:* Phải chú ý đến nguy cơ điều trị thất bại hoặc kém hiệu quả nếu mục đích chính của điều trị đòi hỏi phải dùng thuốc cường phó giao cảm.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong quá trình phối hợp. Tuỳ theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể ít hoặc nhiều. Điều chỉnh liều dùng của một hay hai thuốc, tuỳ theo trường hợp. Khuyên người bệnh nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ để điều chỉnh liều dùng của một hay hai thuốc, nếu cần. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ khi ở tư thế nằm hay ngồi chuyển sang tư thế đứng phải từ từ.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích:* Tăng tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Cần điều chỉnh liều của thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp, thiết lập một chương trình uống thuốc và phải nhấn mạnh người bệnh phải tuân thủ điều trị. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh phải đo huyết áp đều đặn cho tới khi đạt được huyết áp ổn định.

Thuốc kiềm hóa nước tiểu

- *Phân tích:* Trong môi trường acid, phần lớn quinidin được bài tiết bởi thận dưới dạng ion hoá. Trong môi trường kiềm, quinidin được bài tiết dưới dạng không ion hoá và bị tái hấp thu. Trong trường hợp sau, như vậy sẽ có nguy cơ tăng nồng độ quinidin trong huyết tương và quá liều, tùy theo pH.
- *Xử lý:* Trong một số trường hợp điều trị, nên theo dõi pH nước tiểu. Có thể dùng các băng giấy thử pH để kiểm tra độ acid hay kiềm của nước tiểu. Nếu nước tiểu kiềm, theo dõi điện tâm đồ và nồng độ quinidin trong huyết thanh, điều chỉnh liều dùng theo kết quả, trong và sau khi điều trị bằng thuốc làm kiềm nước tiểu. Các thuốc kháng acid có thể làm thay đổi pH, do kiềm hoá nước tiểu; trong trường hợp này, tương tác ít hơn do việc kiềm hoá thường không đủ. Dù sao, vẫn phải theo dõi phối hợp.

Thuốc loại cura

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ liệt hô hấp do cura các loại.
- *Xử lý:* Khi gây mê, tương tác này có thể giải quyết bằng thông khí tự động. Theo dõi hậu phẫu cẩn thận, tùy theo có kết hợp hai thuốc này hay không.

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh (rối loạn nhịp thất) khi phối hợp một thuốc lợi tiểu thải kali với một thuốc chống loạn nhịp, nhất là khi có giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT kéo dài.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải đề phòng hạ kali máu bằng cách bổ sung kali dựa trên tính toán và bằng theo dõi điện tâm đồ. Khi xoắn đỉnh xuất hiện, phải ngừng thuốc chống loạn nhịp.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp một thuốc gây hạ kali máu với một thuốc chống loạn nhịp nhóm 1 theo Vaughan – Williams. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có sẵn (điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp giữa thuốc nhuận tràng kích thích và thuốc chống loạn nhịp, đề phòng hạ kali máu bằng bù kali có tính toán và thực hiện điện tâm đồ. Nếu xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh tự theo dõi, nếu thấy mệt mỏi, yếu cơ, thậm chí co cứng cơ thì phải gặp lại thầy thuốc điều trị. Khuyên họ bù kali bằng thực phẩm (chuối, mận...)

Thuốc nhuận tràng làm mềm; thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu

- Phân tích: Dùng dài hạn thuốc nhuận tràng có thể dẫn đến hạ kali máu. Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- Xử lý: Dù nguy cơ này ít xảy ra, vẫn nên biết để dự phòng.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Các thuốc nhuận tràng làm trơn có thể về lâu dài dẫn đến hạ kali máu và như vậy, làm tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp với quinidin. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài (điện tâm đồ) là các yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Cần theo dõi sự phối hợp này. Nên ngừng thuốc nhuận tràng hoặc dùng các thuốc không dẫn đến xoắn đỉnh. Khuyên thay thuốc nhuận tràng bằng giải pháp chế độ ăn uống. Nếu không, chú ý đến các dấu hiệu lâm sàng có thể báo trước hạ kali máu như rối loạn nhịp tim, mệt, yếu cơ, co cứng cơ.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Có khả năng tăng hiệu lực của các thuốc kháng vitamin K, do giảm tổng hợp ở gan một số yếu tố đông máu, nhưng cũng do tăng ái lực các thụ thể với thuốc kháng vitamin K.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, theo dõi tỷ lệ prothrombin và/hoặc tỷ lệ chuẩn hoá quốc tế, lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng quinidin. Điều chỉnh liều dùng tuỳ theo trường hợp.

Verapamil

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: verapamil là một chất ức chế một số cytochrom P_{450} và có thể kéo theo tăng nồng độ quinidin trong huyết thanh với khả năng gây nhiễm độc.
- *Xử lý:* Phải chú ý đến tương tác dược động học này, nên theo dõi cẩn thận nồng độ trong huyết thanh của quinidin, là một thuốc có phạm vi điều trị hẹp.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Saquinavir

- *Phân tích*: Do cạnh tranh ở khâu các cytochrom P_{450}, saquinavircó thể làm giảm chuyển hoá thuốc phối hợp (quinidin), nên làm tăng nồng độ quinidin trong huyết tương và độc tính.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt người bệnh về triệu chứng nhiễm độc.

Thuốc kháng cholinergic; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng các tính chất kháng cholinergic, do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng này biểu hiện bằng tăng nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý đến tác dụng phụ của loại thuốc này. Nếu cần phối hợp, báo cho người bệnh biết các tác dụng phụ đó. Tránh dùng cho người bị bệnh tuyến tiền liệt và bệnh tăng nhãn áp.

QUININ HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Alcaloid của quinquina, được dùng vì các tính chất chống sốt rét và hạ sốt

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MEFLOQUIN viên nén 250 mg

- Lariam viên nén 250 mg

QUININ ETYLCARBONAT gói thuốc bột

- Euquimol gói thuốc bột
- Mequinol gói thuốc bột

QUININ HYDROCHLORID ống tiêm 25 %; 0,5 g

- Quinoserum ống tiêm 0,5 g
- Quinin dihydrochlorid ống tiêm 25 %

QUININ SULFAT nang 250 mg; viên bao

- Analgin quinin viên bao
- Quinin sulfat nang 250 mg
- Mekoquinin nang

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Rối loạn dẫn truyền tâm thất, quá mẫn cảm với thuốc.**

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thiếu hụt glucose 6 phosphat deshydrogenase** (G_6PD): Quinin gây thiếu máu tan máu ở người thiếu G_6PD hồng cầu.
- **Nhược cơ**: Nguy cơ nặng thêm chứng nhược cơ, do tăng chẹn thần kinh- cơ.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Ít qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ có thai:** Với liều cao (mục đích làm xảy thai), có nguy cơ đối với sự phát triển của thai. Đã có thông báo giảm tiểu cầu ở thai nhi và người mẹ, khi dùng vào cuối thai kỳ. Các dị dạng về mắt và tai đã gặp có lẽ không liên quan đến quinin (không có tương quan về tần số với các vùng có sốt rét).
- **Bệnh về máu:** Nguy cơ ban xuất huyết, giảm tiểu cầu.

Cần theo dõi : mức độ 1

- **Suy hô hấp; hen:** Đặc biệt trong bệnh hen.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện các rối loạn nhịp thất và đặc biệt xoắn đỉnh, do cộng thêm các tác dụng điện sinh lý. Tương tác dược lực học.
- *Xử lý:* Không kê đơn phối hợp này. Tìm cách thay thế thuốc.

Natri valproat hay dẫn chất

- *Phân tích*: Giảm nửa đời của valproat, kèm nguy cơ xuất hiện co giật khi phối hợp với mefloquin (Lariam).
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này. Thay đổi cách điều trị.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Digoxin

- *Phân tích*: Quinin làm tăng nồng độ của digoxin trong huyết thanh, do đó độc tính của thuốc tăng. Cơ chế là quinin làm giảm độ thanh lọc của digoxin qua mật.
- *Xử lý:* Theo dõi sự tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh và sự xuất hiện các dấu hiệu nhiễm độc digoxin ở người bệnh. Có thể phải giảm liều digoxin nếu cần thiết.

Succinylcholin

- *Phân tích*: Quinin làm tăng thời gian phong bế thần kinh-cơ do succinylcholin gây ra. Cơ chế là quinin làm giảm hoạt độ cholinesterase trong huyết tương, làm cho tốc độ chuyển hoá succinylcholin giảm.
- *Xử lý:* Phải rất thận trọng khi dùng phối hợp thuốc này.

Thuốc gây thư doãi cơ không khử cực

- *Phân tích*: Quinin làm tăng tác dụng của các thuốc gây thư doãi cơ không khử cực, có thể do hiệp đồng các tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Cần theo dõi liên tục chức năng thần kinh-cơ khi dùng phối hợp thuốc này, và dùng biện pháp hỗ trợ hô hấp bằng máy tự động nếu cần.

Vàng

- Phân tích: Nguy cơ tăng tổn hại các dòng tế bào máu (suy tủy).
- Xử lý: Cần theo dõi về huyết học ở những người bệnh có nguy cơ khi phối hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc khác độc với tủy đòi hỏi hết sức thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về huyết học.
- *Xử lý:* Trong điều kiện cần phối hợp, nên theo dõi chặt chẽ huyết đồ và nếu cần, tiến hành giảm liều.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ làm tổn hại thêm các dòng tế bào máu (suy tủy).
- *Xử lý*: Phối hợp cần được theo dõi về huyết đồ ở người bệnh có nguy cơ.

Rifampicin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym kéo theo giảm hoạt tính của quinin (và thuốc tương tự). Điều chỉnh liều dùng. Theo dõi cẩn thận các nồng độ trong huyết tương nếu cần và hãy cảnh giác khi ngừng điều trị.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều dùng của hai thuốc, nếu cần phối hợp.

Thuốc chống đông máu

- *Phân tích*: Quinin có thể làm hạ prothrombin máu, có thể tăng thêm tác dụng chống đông máu của heparin và nhiều thuốc khác như warfarin. Quinin còn ức chế sinh tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan.
- *Xử lý*: Có thể bổ sung vitamin K cho người bệnh. Tăng cường theo dõi sinh học và nếu cần, điều chỉnh liều dùng của thuốc chống đông máu trong và sau khi điều trị bằng quinin. Báo cho bác sĩ về nguy cơ đối với dạng thuốc tiêm.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Vì nguy cơ nhịp tim chậm (đã có thông báo với mefloquin).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, nên cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích ở người bị tăng huyết áp hay đau thắt ngực. Nếu dùng thuốc chẹn beta lần đầu, nên chọn một thuốc chẹn beta có hoạt tính cường giao cảm nội tại. Việc dùng mefloquin thường là tạm thời. Báo cho người bệnh về nguy cơ, đặc biệt là người bệnh cao tuổi. Phải theo dõi đều đặn người bệnh.

QUINOLON

Kháng sinh diệt khuẩn. Sparfloxacin là một fluoroquinolon, thuộc một nhóm riêng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID NALIDIXIC viên nén 500 mg; 1g

- Naligram viên nén 500 mg
- Negram forte viên nén 1g

- Nevamycin viên nén 500 mg
- Urodic viên nén 500 mg

CINOXACIN viên nén bao 500 mg

- Cinoxacin Denk 500 viên nén bao 500 mg

CIPROFLOXACIN viên nén 250 mg; 500 mg; 750 mg; dung dịch tiêm 100 mg/50 nL; dung dịch nhỏ mắt 0,3%x 5mL; viên nén bao 250 mg

- C-Flox viên nén 500 mg
- Ciplox 500 viên nén 500 mg
- Ciprobay viên nén 250 mg; 500 mg; 750 mg
- Ciprobay dung dịch tiêm 100 mg/50 mL
- Ciproquin viên nén 500 mg
- Ciplox dung dịch nhỏ mắt 0,3% x 5mL
- Lyproquin viên nén 250 mg; 500 mg
- Opecipro viên nén bao 250 mg
- Sepratis viên nén bao 500 mg

FLUMEQUIN viên nén 400 mg

- Apurone viên nén 400 mg

NORFLOXACIN viên nén 400 mg; 800 mg; viên nén bao phim 400 mg; dung dịch nhỏ mắt 0,3%

- Anquin viên nén 400 mg ; 800 mg
- Chibroxin dung dịch nhỏ mắt 0,3% x 5mL
- Negaflox viên nén bao phim 400 mg
- Norbactin dung dịch nhỏ mắt 3 mg/mL x 5 mL
- Quinolox viên nén 400 mg
- Urobacid viên nén 400 mg

OMEFLOXACIN viên nén 400 mg; dung dịch nhỏ mắt 3 mg/ mL

- Lomaday viên nén 400 mg
- Okacin dung dịch nhỏ mắt 3 mg/mL x 5 mL

OFLOXACIN viên nén 100 mg; 200 mg; dịch truyền 200 mg/100mL; dung dịch nhỏ mắt 3 mg/mL x 10 mL; mỡ tra mắt 3 mg/g; viên bao 200 mg

- Cilox viên bao phim 200 mg

- Effexin viên nén 200 mg
- Oflocet dung dịch tiêm truyền 200 mg/100 mL
- Oflocet viên bao 200 mg
- Oflocet viên nén 200 mg
- Oflovid mỡ tra mắt 3mg/g; dung dịch nhỏ mắt 3 mg/mL
- Ofus viên nén 200 mg
- Sudo-Ofloxacin viên nén 200 mg
- Zanocin viên nén 100 mg; 200 mg; dịch truyền 200 mg/100mL; dung dịch nhỏ mắt 3 mg/mL x 10 mL

PEFLOXACIN viên nén 400 mg ; dung dịch tiêm 400 mg/125 mL ; 400 mg/5mL ; 400 mg/100 mL; viên nén bao phim 400 mg

- Peflacine viên nén 400 mg
- Peflacine dung dịch tiêm 400 mg/125 mL ; 400 mg/5mL
- Peflacine monodose viên nén bao phim 400 mg
- Pelox 400 dung dịch tiêm 400 mg/100 mL
- Peflox 400 viên nén 400 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc các nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Các quinolon qua được sữa mẹ.
- **Thiếu hụt glucose- 6- phosphat deshydrogenase (G_6PD)**: Các quinolon gây ra các cơn tan máu cấp, trong trường hợp thiếu G_6PD ở hồng cầu.
- **Trẻ em – trẻ còn bú** : Sự chưa trưởng thành của gan ở trẻ còn bú, dẫn đến chậm bất hoạt, do chưa tạo được liên hợp glucuronic. Thêm nữa, các tổn thương vĩnh viễn ở sụn tiếp hợp đã được mô tả.
- **Thời kỳ mang thai**: Không được dùng các quinolon cho người mang thai tới kỳ sinh đẻ (có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh nhiễm acid chuyển hoá nặng sau khi người mẹ được điều trị với acid nalidixic). Do không chứng minh được tác dụng của các quinolon chỉ giới hạn ở ADN vi khuẩn, phải tránh dùng những thuốc này trong 3 tháng đầu thai kỳ.
- **Trường hợp khác:** Quá mẫn với quinolon; tiền sử bệnh gan với một fluoroquinolon.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Động kinh**: Acid nalidixic có thể gây co giật.

- **Suy gan**: Do chậm bất hoạt.
- **Suy thận**: Do quinolon thải chủ yếu qua thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Didanosin

- *Phân tích:* Nguy cơ giảm hiệu quả, đặc biệt đã mô tả với các fluoroquinolon sau đây: ciprofloxacin và ofloxacin. Qua các hiện tượng tạo phức trong ống tiêu hoá giữa các fluoroquinolon và các ion magnesi và nhôm có trong các tá dược dạng thuốc uống didanosin, nên có sự giảm nồng độ trong huyết tương của ciprofloxacin và ofloxacin.
- *Xử lý:* Dùng các fluoroquinolon trước khi uống didanosin 2 giờ hoặc sau 6 giờ.

Sắt

- *Phân tích*: Các quinolon nói chung và các fluoroquinolon nói riêng dùng đường uống, tạo phức với các cation hoá trị 2 hay 3 như nhôm, magnesi, calci, sắt và kẽm. Nhất thiết phải tôn trọng khoảng cách hơn 2 giờ giữa các lần dùng hai thuốc. Cần theo dõi.
- *Xử lý*: Tương tác phải lưu ý và khuyên người bệnh giữ khoảng cách uống giữa hai thuốc ít nhất 2 giờ.

Sucralfat

- *Phân tích:* Giảm hấp thu đã được mô tả với ciprofloxacin, norfloxacin và lomefloxacin khi phối hợp với sucralfat.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh tôn trọng khoảng cách 2 giờ giữa các lần uống hai thuốc.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng nửa đời của theophylin, có thể do ức chế cạnh tranh ở vị trí gắn trên cytochrom P_{450} (đặc biệt với ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin và pefloxacin). Tăng nồng độ các thuốc trên trong huyết thanh và tăng độc tính thần kinh của xanthin.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều dùng tùy theo nồng độ theophylin trong huyết thanh, trong và sau khi ngừng điều trị quinolon. Cũng có thể tuỳ theo nguy cơ quá liều theophylin mà thay đổi chiến lược điều trị kháng sinh.

Thuốc uống kháng acid hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Các quinolon nói chung và các fluoroquinolon nói riêng, sử dụng bằng đường uống, tạo phức với các cation hoá trị 2 và 3 như nhôm, magnesi, calci, sắt và kẽm.
- *Xử lý*: Phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ. Cần nhắc lại là các kháng acid thường được dùng sau khi ăn 1 giờ 30 phút, vì thức ăn là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein huyết tương, quinolon có thể đẩy các thuốc kháng vitamin K khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương, đặc biệt với acenocoumarol (Sintrom). Nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ prothrombin hay tỷ lệ chuẩn hoá quốc tế INR và điều chỉnh liều dùng thuốc uống chống đông máu lúc bắt đầu, trong và 8 ngày sau khi ngừng điều trị quinolon.

Thức ăn (sữa)

- *Phân tích:* Làm giảm tác dụng dược lý của quinolon. Tương tác nhanh. Cơ chế: làm giảm hấp thu quinolon
- *Xử lý:* Nếu không thể tránh uống sữa được, thì nên kéo dài khoảng cách giữa uống sữa và quinolon càng xa càng tốt.

Tương tác cần theo dõi với mức độ 1

Cafein

- *Phân tích*: Chuyển hoá cafein ở gan và độ thanh lọc cafein có thể bị giảm (giảm dị hoá cafein), như vậy làm tăng nguy cơ kích thích hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Tương tác này đã được mô tả, với mức độ khác nhau, một mặt với enoxacin và acid pipemidic (phối hợp cần tránh), mặt khác với ciprofloxacin và norfloxacin (cần theo dõi). Hỏi người bệnh về mức uống cà phê và tùy theo mà khuyên họ giảm, thậm chí ngừng dùng trong khi điều trị bằng các fluoroquinolon.

RANITIDIN

Thuốc chống loét kháng H_2, thuốc kháng histamin chẹn các thụ thể H_2 dùng làm thuốc chống loét dạ dày tá tràng. Cần chú ý đến tác dụng ức chế monooxygenase gan (cytochrom P_{450}), nhất là với các dạng thuốc có hàm lượng cao

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

RANITIDIN viên nén 150 mg; 300 mg; viên nén sủi 150 mg; ống tiêm 50 mg/2nL; viên nén bao 150 mg

- Aciloc viên nén 150 mg và 300 mg
- Dudine viên nén bao 150 mg
- Histac viên nén sủi 150 mg
- Lykalydin viên nén 150 mg và 300 mg
- Ranitidin viên nén 150 mg
- Rantac viên nén 150 mg
- Ranitidin ống tiêm 50 mg/2mL
- Zantac viên nén 150 mg
- Zantac ống tiêm 50 mg/2mL
- Zoran viên nén bao 150 mg

FAMOTIDIN viên nén 20 mg; 40 mg

- Apo- Famotidine viên nén 20 mg
- Fadin40 viên nén 40 mg
- Gasmodin viên nén bao 40 mg
- Famonit viên nén 40 mg
- Medofadin viên nén bao 40mg
- Pepcidine viên nén 20 mg; 40 mg
- Quamatel viên nén 20 mg; 40 mg; bột pha tiêm 20 mg/lọ
- Topcid viên nén bao 20 mg
- Topcid viên nén bao 40 mg

NIZATIDIN nang 150 mg; 300 mg

- Axid nang 150 mg; 300 mg
- Zastidin nang 150 mg; 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Ranitidin và famotidin qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Cũng như đối với tất cả các thuốc tương đối mới, khuyên không nên kê đơn ranitidin và famotidin cho người mang thai vì không có cứ liệu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em:** Ranitidin dùng ở trẻ em chưa đủ lâu để rút được kinh nghiệm.
- **Suy tim:** Nhịp tim chậm (tuy rất hiếm) đã được mô tả.
- **Suy gan:** Tăng tạm thời aminotransferase (transaminase) đã được mô tả.
- **Suy thận:** Điều chỉnh liều tùy thuộc nồng độ creatinin trong máu, vì ranitidin được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không thay đổi.
- **Người bệnh cao tuổi:** Ở người bệnh cao tuổi, các nguy cơ rối loạn tim (nhịp tim chậm) gặp phổ biến hơn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Pentagastrin

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý đối kháng giữa pentagastrin với các kháng H_2.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh uống pentagastrin 24 giờ cách thuốc kháng H_2.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá, nên giảm tác dụng của thuốc được phối hợp.
- *Xử lý*: Nhất thiết phải có một khoảng cách ít nhất 1 đến 2 giờ giữa lần uống thuốc kháng acid và lần uống thuốc chống loét dạ dày. Thuốc kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau các bữa ăn, khi ăn uống là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc chống nấm dẫn xuất của imidazol

- *Phân tích*: Giảm tác dụng, đặc biệt với ketoconazol. Tăng pH dạ dày - ruột có thể dẫn đến giảm hấp thu ketoconazol, vì vậy giảm tác dụng của thuốc này.

- *Xử lý*: Cần thông báo cho người bệnh, phải uống thuốc chống nấm cách thuốc kháng H_2 2 giờ.

RIFABUTIN

Rifabutin là kháng sinh thuộc nhóm rifamycin, đặc biệt tác dụng trên ***Mycobacteriun*** *không điển hình, như* ***Mycobacterium avium complex****. Dùng làm thuốc điều trị lao trong các trường hợp lao kháng rifampicin, và thuốc dự phòng cho các người bệnh AIDS, tránh lây nhiễm* ***Mycobacterium*** *không điển hình*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

RIFABUTIN nang 150 mg

- Ansatipine nang 150 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy thận**: Giảm đào thải chất này.
- **Suy gan:** Chống chỉ định dùng các rifamycin khi suy gan, hay tắc đường dẫn mật.
- **Các trường hợp khác:** Quá mẫn với các rifamycin, đặc biệt với rifampicin.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai, cho con bú**: thận trọng, vì là thuốc mới, chưa có tư liệu trong y văn.
- **Loạn chuyển hoá porphyrin:** Rifamycin gây ra từng đợt kịch phát loạn chuyển hoá porphyrin ở những người bệnh có tố bẩm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích : mức độ 3

Amprenavir

- *Phân tích:* Trong nhóm rifamycin, thì rifampin làm giảm nồng độ amprenavir trong huyết tương, làm giảm tác dụng dược lý của thuốc. Cơ chế do rifampin làm tăng sự chuyển hoá của amprenavir thông qua CYP_3A_4. Ngược lại, amprenavir lại làm tăng nồng độ một số rifamycin trong huyết tương (như rifabutin), làm tăng các tác dụng phụ. Cơ chế do amprenavir làm giảm sự chuyển hoá của rifabutin (CYP_3A_4).

- *Xử lý:* Tránh dùng đồng thời amprenavir với rifampin. Nếu dùng đồng thời amprenavir với rifabutin, phải theo dõi cẩn thận người bệnh để phát hiện những tác dụng phụ, và giảm liều rifabutin nếu cần.

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Khi kết hợp với rifabutin, hay nói chung với các thuốc nhóm rifamycin, tác dụng dược lý của nhiều benzodiazepin bị giảm, do sự chuyển hoá oxy hoá thông qua xúc tác cytochrom P_{450} của các benzodiazepin tăng.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng với liệu pháp benzodiazepin ở người bệnh khi bắt đầu và khi ngừng dùng rifamycin. Hiệu chỉnh liều nếu cần. Nếu điều kiện cho phép, chọn loại thuốc benzodiazepin không bị oxy hoá (như temazepam) để thay thế.

Buspiron

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với rifamycin, nồng độ buspiron trong huyết tương sẽ giảm, kéo theo giảm tác dụng dược lý, do rifamycin gây cảm ứng sự chuyển hoá của buspiron thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Ở người bệnh điều trị với buspiron, phải theo dõi chặt chẽ người bệnh khi bắt đầu dùng thêm, khi ngừng dùng, và khi thay đổi liều dùng rifamycin. Hiệu chỉnh liều của buspiron khi cần.

Các dẫn chất quinin

- *Phân tích:* Khi kết hợp với rifamycin, sự chuyển hoá của các dẫn chất của quinin tăng, kéo theo giảm tác dụng điều trị. Cơ chế: các rifamycin là những chất cảm ứng mạnh các enzym của microsom gan, làm tăng sư thanh lọc quinin và dẫn chất. Cảm ứng enzym có thể tồn tại nhiều ngày sau khi ngừng rifamycin.
- *Xử lý*: Ở người bệnh đã được hiệu quả ổn định trong điều trị bằng các dẫn chất quinin, khi thêm rifamycin, thì có thể phải tăng liều các dẫn chất quinin mới giữ được hiệu quả điều trị mong muốn. Khi ngừng rifamycin, có thể hiện độc tính của dẫn chất quinin. Theo dõi nồng độ quinin trong huyết thanh và điện tâm đồ.

Corticosteroid

- *Phân tích:* Khi kết hợp với rifabuin, hay nói chung với các thuốc nhóm rifamycin, tác dụng dược lý của các corticoid có thể giảm và không kiểm soát được bệnh. Điều này xảy ra sau khi dùng rifabutin được vài ngày. Cơ chế: là do rifamycin làm tăng chuyển hoá corticosteroid ở gan. Các nghiên cứu dược động học đã cho thấy sự thanh lọc prednisolon tăng lên rõ rệt.
- *Xử lý:* Tránh kết hợp thuốc này. Nếu bắt buộc phải dùng kết hợp thuốc, phải tăng liều corticosteroid sau khi dùng thêm rifamycin.

Delavirdin

- *Phân tích:* Rifamycin ảnh hưởng lên dược động học của thuốc kháng virus. delavirdin làm tăng cường sự chuyển hoá ở gan (gây cảm ứng CYP_3A_4), nên nồng độ delavirdin ở huyết tương bị giảm đi.
- *Xử lý*: Không dùng đồng thời delavirdin với rifamycin.

Doxycyclin

- *Phân tích:* Rifamycin làm tăng sự chuyển hoá doxycyclin ở gan, làm giảm nồng độ trong huyết tương, kéo theo làm giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng của người bệnh với thuốc. Nếu cần, tăng liều doxycyclin.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các estroprogestogen ở gan, do cảm ứng enzym, nên có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng thuốc ngừa thai liều lượng thấp và nếu cần chọn các thuốc ngừa thai liều lượng cao, hay tốt hơn nên dùng một biện pháp ngừa thai khác, nếu điều trị với rifabutin dài ngày. Cần nhớ, cảm ứng enzym không bao giờ là phản ứng tức thì.

Haloperidol

- *Phân tích*: Rifamycin có thể làm giảm nồng độ haloperidol trong huyết tương và làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc này. Cơ chế có thể do đã cảm ứng enzym gây tăng cường sự chuyển hoá của haloperidol.
- *Xử lý*: Với người bệnh đang dùng haloperidol, nếu dùng thêm, ngừng dùng rifamycin, thì phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng của họ với thuốc. Hiệu chỉnh liều của haloperidol khi cần.

Hydantoin

- *Phân tích*: Rifamycin gây cảm ứng enzym ở microsom gan chịu trách nhiệm chuyển hoá hydantoin, nên nồng độ hydantoin trong huyết thanh giảm, kéo theo giảm tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Theo dõi thường xuyên nồng độ hydantoin trong huyết thanh và theo dõi người bệnh về các dấu hiệu giảm hiệu quả của thuốc khi dùng thêm rifamycin, theo dõi sự xuất hiện độc tính của hydantoin khi ngừng dùng rifamycin. Nếu cần, phải hiệu chỉnh liều hydantoin.

Lamotrigin

- *Phân tích:* Rifamycin có thể gây cảm ứng hệ enzym gan xúc tác cho quá trình liên hợp lamotrigin với acid glucuronic, làm nồng độ thuốc trong huyết tương bị giảm, làm giảm tác dụng dược lý.

- *Xử lý:* Nếu cần, phải hiệu chỉnh liều lượng lamotrigin khi bắt đầu dùng, khi ngừng dùng hay khi thay đổi liều dùng rifamycin. Cũng cần chú ý đến đáp ứng lâm sàng của người bệnh để hiệu chỉnh liều.

Morphin

- *Phân tích*: Khi kết hợp với rifamycin, tác dụng giảm đau của morphin có thể giảm đi. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng của người bệnh với morphin. Nếu cần, dùng một thuốc giảm đau khác để thay thế morphin.

Ondansetron

- *Phân tích:* Khi dùng cùng với rifamycin, nồng độ ondansetron trong huyết tương có thể bị giảm đi, làm giảm tác dụng chống nôn của thuốc. Có thể là rifamycin đã gây cảm ứng CYP_3A_4 ở gan có chức năng xúc tác sự chuyển hoá của ondansetron.
- *Xử lý:* Nếu nghi ngờ có tương tác thuốc, thay ondansetron bằng một thuốc chống nôn khác.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá các thuốc ngừa thai progestogen ở gan, do cảm ứng enzym, nên có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý*: Tránh dùng thuốc ngừa thai liều lượng thấp, và nên dùng thuốc ngừa thai liều lượng cao, hoặc khuyên nên dùng một biện pháp ngừa thai khác, nếu việc điều trị với chất cảm ứng enzym kéo dài. Cần nhớ, cảm ứng enzym không bao giờ là phản ứng tức thì.

Propafenon

- *Phân tích*: Rifamycin gây cảm ứng hệ enzym ở microsom gan chịu trách nhiệm chuyển hoá propafenon, làm tăng sự thanh lọc và làm giảm nồng độ của propafenon trong huyết tương, kéo theo giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Với người bệnh đã đạt ổn định trong điều trị với propafenon, không nên dùng rifamycin, mà thay bằng một thuốc kháng khuẩn khác. Nếu không thể thay thế được, phải theo dõi nồng độ propafenon trong huyết tương, và theo dõi người bệnh xem hiệu quả điều trị có giảm đi không. Nếu cần, phải hiệu chỉnh liều propafenon.

Repaglinid

- *Phân tích:* Rifamycin gây cảm ứng làm tăng chuyển hoá của repaglinid thông qua cytochrom P_{450}, làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương, kéo theo là giảm tác dụng dược lý.

- *Xử lý:* Với người bệnh đang dùng repaglinid, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose máu khi bắt đầu dùng thêm, khi ngừng dùng rifamycin. Hiệu chỉnh liều repaglinid khi cần.

Ritonavir

- *Phân tích*: Rifabutin là chất cảm ứng enzym mạnh, nên làm tăng rất mạnh chuyển hoá ritonavir thông qua isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Do đó nồng độ dạng hoạt động của ritonavir giảm trong huyết tương và hiệu quả điều trị của ritonavir bị giảm. Đây là tương tác dược động học ở khâu chuyển hoá thuốc. Ngoài ra còn thấy nồng độ rifabutin và chất chuyển hoá hoạt động của nó tăng rõ rệt (diện tích dưới đường cong-AUC của chất chuyển hoá hoạt động của rifabutin tăng 35 lần), kèm với giảm hiệu quả của ritonavir và tăng độc tính của rifabutin (nguy cơ đau cơ, đau khớp và giảm bạch cầu trung tính).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi đều đặn trên lâm sàng.

Saquinavir

- *Phân tích*: Các chất cảm ứng enzym làm tăng chuyển hoá của saquinavir nên nồng độ trong huyết tương của dạng hoạt động của saquinavir giảm, và hiệu quả điều trị của chất này cũng giảm theo.
- *Xử lý:* Nên chọn giải pháp khác thay cho liệu pháp dùng đồng thời saquinavr. Nếu không thể có cách giải quyết khác nên tăng liều saquinavir để hiệu lực kháng virus không bị giảm.

Sulfonyl urea

- *Phân tích*: Rifamycin làm tăng sự thanh lọc của nhiều thuốc sulffonylurê, kéo theo làm giảm nửa đời của thuốc trong máu, giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh, có thể dẫn đến tăng glucose máu. Cơ chế có thể do rifamycn làm tăng sự chuyển hoá của một số sulfonylurea ở gan.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ glucose máu khi kết hợp thuốc. Khi cần phải tăng liều dùng sulffonylurea.

Tacrolimus

- *Phân tích:* Tác dụng ức chế miễn dịch của tacrolimus có thể bị giảm vào khoảng 2 ngày sau khi bắt đầu dùng thêm rifamycin. Cơ chế có thể là do rifamycin cảm ứng enzym CYP_3A_4 ở gan và ruột, xúc tác cho chuyển hoá tacrolimus.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần khi bắt đầu dùng hay khi ngừng dùng rifamycin. Hiệu chỉnh liều tacrolimus.

Tamoxifen

- *Phân tích*: Tác dụng kháng estrogen bị giảm đi do nồng độ tamoxifen trong huyết tương bị hạ thấp, do rifamycin làm tăng sự chuyển hoá vì gây cảm ứng CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ đáp ứng với thuốc ở người bệnh. Có thể phải tăng liều tamoxifen khi dùng cùng với rifamycin.

Theophylin

- *Phân tích*: Khi thêm rifamycin, nồng độ theophylin trong huyết tương giảm đi và các triệu chứng hô hấp nặng lên. Cơ chế có thể do rifamycin cảm ứng chuyển hoá theophylin ở gan.
- *Xử lý:* Với người bệnh đang dùng theophylin, khi bắt đầu dùng thêm, hoặc khi thôi dùng rifamycin đều phải theo dõi nồng độ theophylin trong huyết tương, theo dõi đáp ứng của người bệnh và hiệu chỉnh liều dùng khi cần.

Toremifen

- *Phân tích:* Khi dùng đồng thời với rifamycin, tác dụng kháng estrogen của toremifen bị giảm đi, do nồng độ thuốc trong huyết tương hạ thấp. Cơ chế do rifamycin làm tăng cường sự chuyển hoá của toremifen thông qua cảm ứng CYP_3A_4.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng của người bệnh với thuốc. Có thể phải tăng liều dùng toremifen khi dùng đồng thời với rifamycin.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý của một số thuốc chẹn beta bị giảm khi dùng đồng thời với rifamycin, có thể do làm tăng sự chuyển hoá thuốc chẹn beta ở gan. Phải cần 3 đến 4 tuần lễ ngừng rifamycin, thì tác dụng làm tăng chuyển hoá này mới hết.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ sự đáp ứng với thuốc ở người bệnh (đo huyết áp) nếu các dấu hiệu lâm sàng xấu đi, phải tăng liều thuốc chẹn beta.

Thuốc chống đông máu

- *Phân tích:* Rifamycin gây cảm ứng enzym chịu trách nhiệm chuyển hoá warfarin ở microsom gan, làm giảm tác dụng chống đông máu của thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu dùng kết hợp với rifamycin, thì thuốc chống đông máu cần được tăng liều, và phải theo dõi các thông số đông máu một cách chặt chẽ khi ngừng dùng rifamycin, nhằm tránh hạ prothrombin-huyết quá mức và chảy máu.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng

- *Phân tích*: Khi dùng đồng thời với rifamycin, nồng độ thuốc chống trầm cảm ba vòng trong huyết tương giảm, dẫn tới giảm tác dụng dược lý. Cơ chế do sự chuyển hoá các thuốc chống trầm cảm ba vòng ở gan tăng.
- *Xử lý*: Theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc chống trầm cảm ba vòng khi bắt đầu dùng, khi ngừng dùng hay khi thay đổi liều dùng rifamycin. Nếu cần, hiệu chỉnh liều thuốc chống trầm cảm.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các statin)

- *Phân tích:* Khi kết hợp với rifabutin hay nói chung với các thuốc nhóm rifamycin, tác dụng dược lý của các thuốc ức chế HMG-CoA reductase bị giảm đi, do rifamycin gây cảm ứng sự chuyển hoá các thuốc này ở gan và ở ruột thông qua xúc tác của CYP_3A_4.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng của người bệnh với các thuốc statin. Nếu nghi ngờ có tương tác thuốc, thay thế loại statin đang dùng bằng pravastatin, là loại thích hợp hơn, vì có lẽ ít có tương tác với các thuốc nhóm rifamycin.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acetaminophen (paracetamol)

- *Phân tích:* Tác dụng điều trị của acetaminophen (paracetamol) như một thuốc hạ sốt, giảm đau bị giảm đi một chút khi dùng phối hợp với rifamycin. Đồng thời rifamycin lại làm tăng độc tính của acetaminophen. Cơ chế do rifamycin cảm ứng các enzym ở microsom gan, đẩy mạnh sự chuyển hoá của acetaminophen thành các chất chuyển hoá độc với gan.
- *Xử lý*: Nguy cơ cao khi dùng acetaminophen quá liều lại kết hợp với rifamycin. Còn nguy cơ khi dùng các liều điều trị thông thường của acetaminophen và rifamycin thì chưa được xác định. Phải theo dõi cẩn thận độc tính với gan ở người bệnh dùng đồng thời acetaminophen với rifamycin.

Amiodaron

- *Phân tích*: Rifamycin làm tăng sự chuyển hoá amiodaron thông qua cảm ứng enzym CYP_3A_4. Do đó nồng độ amiodaron cũng như chất chuyển hoá có hoạt tính của nó trong huyết thanh sẽ giảm, làm giảm tác dụng dược lý.
- *Xử lý:* Phải theo dõi chặt chẽ nồng độ amiodaron trong huyết thanh khi bắt đầu và khi ngừng dùng rifamycin.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết tương do cảm ứng enzym trên cytochrom P_{450}. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý*: Nên tăng liều lượng ciclosporin. Phải theo dõi nồng độ ciclosporin trong huyết tương trong khi điều trị và sau khi ngừng thuốc.

Indinavir; nelfinavir

- *Phân tích:* Là chất cảm ứng enzym, rifabutin làm tăng chuyển hoá của nelfinavir, indinavir thông qua isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, gây giảm nồng độ của dạng hoạt động của các thuốc này trong huyết tương. Đồng thời diện tích dưới đường cong (AUC) và cả nồng độ đỉnh của chúng tăng. Từ đó, giảm hiệu quả điều trị của indinavir và nelfinavir và tăng tác dụng độc của rifabutin (đau cơ, đau khớp, giảm bạch cầu trung tính)
- *Xử lý*: Giảm liều rifabutin còn một nửa.

Macrolid

- *Phân tích*: Tương tác đã được mô tả với clarithromycin, qua đó thấy nguy cơ tăng các tác dụng phụ của rifabutin (viêm màng mạch nho) do tăng nồng độ chất này và các chất chuyển hoá hoạt động.
- *Xử lý:* Phải theo dõi đều đặn trên lâm sàng.

Methadon

- *Phân tích*: Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc kèm theo giảm nồng độ methadon trong huyết tương và nguy cơ xuất hiện hội chứng cai nghiện.
- *Xử lý*: Điều chỉnh số lần dùng methadon, từ 2 đến 3 lần một ngày, thay cho một lần một ngày.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Giảm nồng độ fluconazol, itraconazol, ketoconazol trong huyết tương do cảm ứng enzym (giảm hiệu quả).
- *Xử lý:* Nguy cơ thất bại trong điều trị nếu phối hợp với chất cảm ứng enzym kéo dài ít nhất 10 ngày. Trong trường hợp này, điều chỉnh liều thích hợp và nếu cần, định lượng nồng độ dẫn chất imidazol chống nấm trong huyết tương.

Zidovudin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ zidovudin do tăng chuyển hoá chất này (cảm ứng enzym).
- *Xử lý:* Khi thấy giảm đáp ứng trong điều trị bằng zidovudin sau khi dùng rifabutin, phải hiệu chỉnh liều lượng zidovudin cho thích hợp

RIFAMPICIN

Kháng sinh điều trị lao

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

RIFAMPICIN nang 150 mg; 300 mg; 250 mg; 450 mg; hỗn dịch uống 100 mg/5mL; siro 2% chai 100 mL; lọ 600 mg bột đông khô pha tiêm; siro 100 mg/5 mL x 120 mL; dịch truyền 600 mg/20 mL

- R-cin hỗn dịch uống 100 mg/5mL
- Rifacin nang 300 mg
- Rifampicin nang 150 mg; 300 mg
- Rifadin bột đông khô pha tiêm 600 mg
- Rifampicin thuốc mỡ 1 %; 3 %
- Co- Barcine nang 250 mg; 450 mg
- Rifadin siro 2 % chai 100 mL; lọ 600 mg bột đông khô pha tiêm
- Canarif nang 450 mg
- Rimpin nang 150 mg; 300 mg
- Rifadin nang 150 mg; 300 mg; siro 100 mg/5 mL x 120 mL; dịch truyền 600 mg/20 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Rifampicin qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Rifampicin gây dị tật thần kinh ở loài gặm nhấm, nhưng hình như không gây quái thai cho phôi người. Khi dùng thuốc này trong thai nghén, nên thêm vitamin K vào những tuần cuối thai kỳ cho mẹ và khi đẻ cho trẻ sơ sinh.
- **Suy gan**: Rifampicin vốn có độc tính với gan thấp. Chính việc phối hợp với các thuốc chống lao khác (INH, ethambutol) đã làm tăng độc tính này và thường kèm theo phản ứng tiêu tế bào.
- **Loạn chuyển hoá porphyrin**: Rifampicin gây các đợt kịch phát rối loạn chuyển hoá porphyrin ở những người có tố bẩm về chứng này.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn cảm với rifamycin.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em:** Rifampicin liều cao có thể đẩy bilirubin ra khỏi vị trí liên kết với albumin- huyết tương. Do đó, khi xác định liều dùng cho trẻ rất nhỏ phải lưu ý đến gan chưa trưởng thành.
- **Suy thận**: Giảm liều lượng, do thuốc chậm đào thải.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amprenavir

- *Phân tích*: Rifampicin làm giảm nồng độ amprenavir trong huyết tương, nên làm giảm tác dụng dược lý. Cơ chế là rifampicin gây cảm ứng enzym làm tăng chuyển hoá của amprenavir thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Tránh kết hợp rifampicin với amprenavir.

Buspiron

- *Phân tích*: Rifampicin làm giảm nồng độ buspiron trong huyết tương, nên làm giảm tác dụng dược lý. Cơ chế là rifampicin làm tăng sự chuyển hoá của buspiron thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý:* Với người bệnh dùng buspiron, phải theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu dùng rifampicin, khi ngừng hoặc khi thay đổi liều dùng thuốc này. Hiệu chỉnh liều buspiron nếu cần.

Các thuốc ức chế HMG CoA reductase (các statin)

- *Phân tích*: Khi kết hợp với rifampicin hay các thuốc nhóm rifampicin nói chung, tác dụng dược lý của các thuốc ức chế HMG CoA reductase bị giảm đi, do rifampicin cảm ứng chuyển hoá các thuốc trên ở gan và ở ruột, thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng của người bệnh với các statin. Nếu nghi ngờ có tương tác thuốc, thay thế loại statin đang dùng bằng pravastatin, là loại thích hợp hơn cả do ít có tương tác với rifampicin.

Delavirdin

- *Phân tích*: Rifampicin làm tăng chuyển hoá của thuốc kháng virus delavirdin ở gan (cảm ứng CYP_3A_4) làm giảm nồng độ của thuốc này trong huyết tương.
- *Xử lý:* Không dùng đồng thời delavirdin với rifampicin.

Doxycyclin

- *Phân tích*: Khi kết hợp với rifampicin, chuyển hoá của doxycyclin ở gan tăng, nên nồng độ của nó giảm trong huyết tương, kéo theo hiệu quả điều trị giảm.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng với thuốc ở người bệnh và khi cần, nên tăng liều doxycyclin.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estrogen-progestogen; progestogen

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá progestogen ở gan, do cảm ứng enzym, nên có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý:* Tránh dùng thuốc ngừa thai liều thấp, nên dùng thuốc ngừa thai liều cao, hoặc dùng biện pháp ngừa thai khác nếu phải điều trị bằng rifampicin dài ngày. Cần nhớ, cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thời.

Haloperidol

- *Phân tích:* Rifampicin có thể làm tăng chuyển hoá của haloperidol nên nồng độ thuốc trong huyết tương giảm, kèm theo giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Với người bệnh đang dùng haloperidol, nếu dùng thêm rifampicin hoặc ngừng dùng thuốc này, phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng với thuốc. Hiệu chỉnh liều haloperidol nếu cần.

Indinavir

- *Phân tích*: Cảm ứng mạnh cytochrom P_{450}, kèm theo tăng chuyển hoá indinavir. Từ đó, giảm nồng độ dạng hoạt động của indinavir và như vậy giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Cần theo dõi nồng độ rifampicin trong huyết tương, và khi cần, phải tăng liều dùng.

Lamotrigin

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với rifampicin, nồng độ lamotrigin trong huyết tương bị giảm, làm tác dụng dược lý giảm đi. Cơ chế có thể do rifampicin cảm ứng hệ enzym ở gan chịu trách nhiệm liên hợp với acid glucuronic của lamotrigin.
- *Xử lý*: Nếu cần, phải hiệu chỉnh liều dùng lamotrigin khi bắt đầu dùng, khi ngừng hoặc khi thay đổi liều của rifampicin. Hiệu chỉnh liều dựa theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh với thuốc.

Methadon

- *Phân tích*: Tương tác kiểu dược động học về chuyển hoá thuốc, kèm theo giảm nồng độ methadon trong huyết tương, và nguy cơ xuất hiện hội chứng cai nghiện.

- *Xử lý*: Điều chỉnh số lần dùng methadon cho thích hợp, từ 2 đến 3 lần trong ngày thay cho 1 lần trong ngày.

Mifepriston

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu quả điều trị vì tăng chuyển hoá mifepriston do cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Cần nhớ cảm ứng enzym là một quá trình chậm xuất hiện và cũng chậm hết. Có thể cần tăng liều.

Morphin

- *Phân tích*: Khi kết hợp với rifampicin, tác dụng giảm đau của morphin có thể giảm đi. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng của người bệnh với morphin. Nếu cần, thay thế morphin bằng một thuốc giảm đau khác.

Nelfinavir

- *Phân tích:* Rifampicin làm giảm nồng độ nelfinavir trong huyết thanh, do đó làm giảm tác dụng dược lý của thuốc này. Có thể là rifampicin đã làm tăng chuyển hoá của nelfinavir thông qua cảm ứng cytochrom $P_{450}3A_4$.
- *Xử lý*: Không dùng đồng thời rifampicin với nelfinavir.

Nifedipin

- *Phân tích:* Rifampicin làm giảm tác dụng dược lý của nifedipin, do làm tăng chuyển hoá ở ruột (thông qua cytochrom P_{450} $3A_4$).
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp hoặc triệu chứng đau thắt ngực ở người bệnh và hiệu chỉnh liều nifedipin cho phù hợp. Có thể thay nifedipin bằng một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Ondansetron

- *Phân tích:* Nồng độ ondansetron trong huyết tương có thể giảm khi dùng cùng rifampicin, nên tác dụng chống nôn của thuốc cũng giảm. Cơ chế có thể là rifampicin đã cảm ứng CYP_3A_4 trong chuyển hoá của ondansetron.
- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ có tương tác thuốc, thay ondansetron bằng một thuốc chống nôn khác.

Propafenon

- *Phân tích:* Rifampicin gây cảm ứng hệ enzym của microsom gan chịu trách nhiệm chuyển hoá propafenon, làm tăng sự thanh lọc và làm giảm nồng độ propafenon trong huyết tương, kéo theo giảm hiệu quả điều trị của thuốc này.

- *Xử lý:* Với người bệnh đã ổn định trong điều trị với propafenon, không nên dùng rifampicin mà thay bằng một thuốc kháng khuẩn khác. Nếu không thể thay được, phải theo dõi nồng độ propafenon trong huyết tương và theo dõi hiệu quả điều trị xem có giảm không. Nếu cần thì hiệu chỉnh liều propafenon.

Repaglinid

- *Phân tích*: Rifampicin làm tăng chuyển hoá của repaglinid thông qua CYP $3A_4$, làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương, kéo theo là giảm tác dụng dược lý của thuốc này.
- *Xử lý:* Người bệnh đang dùng repaglinid, phải theo dõi glucose máu khi bắt đầu dùng hoặc khi ngừng dùng rifampicin. Hiệu chỉnh liều repaglinid nếu cần.

Saquinavir

- *Phân tích*: Cảm ứng enzym làm tăng chuyển hoá saquinavir, gây giảm nồng độ dạng hoạt động của saquinavir trong huyết tương và giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Nên tìm liệu pháp khác thay cho các liệu pháp này, khi phải dùng đồng thời saquinavir. Nếu không được, phải tăng liều saquinavir để không giảm hoạt tính kháng virus.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng

- *Phân tích*: Rifampicin làm giảm nồng độ các thuốc chống trầm cảm ba vòng trong huyết tương, làm giảm tác dụng dược lý. Cơ chế do cảm ứng, làm cho chuyển hoá thuốc chống trầm cảm ba vòng ở gan tăng lên.
- *Xử lý*: Theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc chống trầm cảm ba vòng khi bắt đầu dùng, khi ngừng hoặc khi thay đổi liều của rifampicin. Hiệu chỉnh liều thuốc chống trầm cảm nếu cần.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluvoxamin; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; mercaptopurin; methotrexat; progabid; natri valproat hoặc dẫn chất; vàng

- *Phân tích*: Phối hợp thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng phụ).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn dùng nếu có thể một trong hai thứ thuốc. Cần xác định chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng chính trên lâm sàng không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Khi thấy đồng thời

phát ban ngoài da, ngứa, hạch to, nhiều khả năng nguyên nhân do thuốc. Dựa theo các xét nghiệm sinh học, cần phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với nguy cơ viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng thuốc.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính carbamazepin.
- *Xử lý*: Phải lưu ý đến nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp thuốc. Phải theo dõi chặt chẽ nếu cần nồng độ thuốc trong huyết tương và phải thận trọng khi ngừng điều trị. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và các chế phẩm có rượu.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh do cảm ứng enzym làm thuốc tăng dị hoá. Do vậy, nồng độ ciclosporin có thể giảm xuống còn một nửa, thậm chí còn một phần ba.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu và khi ngừng điều trị với rifampicin. Cần lưu ý là nồng độ ciclosporin biến động mạnh tùy theo cơ thể người bệnh nên việc theo dõi phải đều đặn, thường xuyên.

Corticoid - khoáng; glucocorticoid

- *Phân tích*: Tăng cường dị hoá thuốc này do các thuốc cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện sau khi bắt đầu dùng thuốc 10 đến 12 ngày.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thì. Điều trị bằng một thuốc cảm ứng enzym dài hay trung hạn phải tính tới nguy cơ giảm hiệu quả điều trị. Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp trong khi dùng và sau khi ngừng thuốc cảm ứng enzym.

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Do rifampicin có tính chất cảm ứng enzym, nên làm giảm nồng độ dihydropyridin trong huyết tương.
- *Xử lý*: Cần theo dõi lâm sàng (huyết áp), và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp khi bắt đầu kết hợp với thuốc thứ hai.

Disopyramid

- *Phân tích*: Do cảm ứng enzym, có sự giảm nồng độ disopyramid trong huyết thanh tới nồng độ không còn hiệu lực.

- *Xử lý*: Theo dõi điện tâm đồ, các biểu hiện lâm sàng, và nồng độ thuốc chống loạn nhịp tim trong huyết thanh và khi cần điều chỉnh liều lượng cho thích hợp.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của digitalis bị chuyển hoá (tức là digitalin, không phải digoxin, ít bị chuyển hoá ở gan).
- *Xử lý*: Tính tới nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng của digitalin (digoxin được đào thải qua thận) nếu cần phối hợp thuốc. Hiệu chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá của thuốc phối hợp với thuốc cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ thể hiện sau khi điều trị 10 đến 12 ngày.
- *Xử lý:* Cảm ứng enzym không phải là hiện tượng tức thì. Điều trị bằng thuốc cảm ứng enzym dài hay trung hạn đòi hỏi phải tính đến nguy cơ giảm hiệu quả điều trị. Hiệu chỉnh liều lượng thích hợp trong và sau khi ngừng dùng chất cảm ứng enzym.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Mục tiêu chủ yếu là điều trị ung thư tuyến thận. Interleukin cũng độc với gan. Như vậy, ở đây phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý*: Điều trị này chỉ được thực hiện ở cơ sở chuyên khoa. Dùng interleukin đòi hỏi phải theo dõi liên tục. Trong trường hợp này, mọi việc đều tuỳ thuộc vào tình trạng chung của người bệnh. Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể, hoãn dùng một trong hai thuốc.

Mexiletin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ mexiletin trong huyết tương do cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều lượng của mexiletin theo lâm sàng và điện tâm đồ.

Niridazol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc độc với gan. Ngoài ra, niridazol còn độc với thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc với gan khi phối hợp hai thuốc.
- *Xử lý:* Phối hợp hai thuốc độc với gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể hoãn dùng một trong hai thuốc. Xác định chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống

rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Khi thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to, có thể nguyên nhân do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo kết quả thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với nguy cơ viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng thuốc.

Paracetamol

- *Phân tích*: Dùng dài ngày paracetamol, với liều vượt quá 6 gam/ ngày (tuỳ theo thể trọng) sẽ độc với gan (viêm gan tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc khác độc với gan, nguy cơ này tăng lên.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn dùng một trong hai thuốc nếu có thể. Xác định chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Trên lâm sàng các triệu chứng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Khi thấy đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to, có thể do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo kết quả thử sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với nguy cơ viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Phenytoin

- *Phân tích:* Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm hoạt tính của thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần, theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương, và cần thận trọng lúc ngừng thuốc. Hiệu chỉnh liều lượng thích hợp theo kết quả định lượng thuốc trong huyết tương.

Pyrazinamid

- *Phân tích*: Là phối hợp kinh điển, tuy nhiên là phối hợp hai thuốc điều trị lao độc với gan.
- *Xử lý*: Phải theo dõi hiệu quả kháng khuẩn khi phối hợp thuốc, nhưng cũng phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể, hoãn một trong hai thuốc. Xác định chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu xuất hiện đồng thời phát ban ngoài da, ngứa và hạch to, thì có thể do thuốc.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan, kéo theo giảm hoạt tính của quinidin (hay các dẫn chất).

- *Xử lý:* Tính tới nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc cho thích hợp, nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương và phải cảnh giác khi ngừng điều trị. Cần nghĩ tới giảm tỉnh táo ở người lái xe, người đứng máy. Khuyên không uống rượu và các chế phẩm có rượu.

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng chuyển hoá ở gan do cảm ứng enzym, kéo theo giảm hạt tính của quinin (hay thuốc tương tự).
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc cho thích hợp, nếu cần phối hợp thuốc. Theo dõi cẩn thận, nếu cần hiệu chỉnh nồng độ quinin trong huyết tương và cần cảnh giác khi ngừng điều trị.

Sulfamid chống tiểu đường

- *Phân tích*: Tương tác này được mô tả với tolbutamid: giảm nồng độ tolbutamid trong huyết tương do cảm ứng enzym cytochrom P_{450}. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Nên tăng liều tolbutamid. Theo dõi glucose máu trong và sau khi ngừng thuốc.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Giảm nồng độ tacrolimus trong huyết tương do cảm ứng enzyn trên cytochrom P_{450}. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Nên tăng liều tacrolimus. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi điều trị.

Tamoxifen

- *Phân tích:* Khi kết hợp với rifampicin, nồng độ tamoxifen có thể giảm, làn giảm tác dụng kháng estrogen. Cơ chế là do rifampicin làm tăng chuyển hoá của tamoxifen do gây cảm ứng CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Có thể phải tăng liều tamoxifen khi kết hợp với rifampicin.

Tetracosactid

- *Phân tích*: Tăng dị hoá các adrenocorticoid do cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện sau 10 đến 12 ngày, kể từ khi bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là hiện tượng tức thì. Khi điều trị cùng với một thuốc cảm ứng enzym dài hoặc trung hạn, phải tính tới nguy cơ giảm hiệu quả điều trị. Hiệu chỉnh liều lượng thích hợp trong khi điều trị và sau khi ngừng dùng chất cảm ứng enzym.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp theophylin hoặc dẫn chất với một chất cảm ứng enzym. Sau 10 đến 12 ngày, chất cảm ứng enzym thúc đẩy chuyển hoá theophylin ở gan làm giảm hoạt tính và giảm nồng độ chất này trong huyết tương.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh về mặt lâm sàng. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng theo nồng độ theophylin trong máu trong và sau khi ngừng điều trị với chất cảm ứng enzym.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Giảm nồng độ fluconazol, itraconazol, ketoconazol trong huyết tương do cảm ứng enzym (giảm hiệu quả điều trị).
- *Xử lý*: Có nguy cơ thất bại trong điều trị, nếu phối hợp các chất cảm ứng enzym kéo dài ít nhất trong 10 ngày. Trong trường hợp này, hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp, và nếu cần định lượng dẫn chất imidazol chống nấm trong huyết tương.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Rifampicin cảm ứng enzym làm tăng nhanh dị hoá thuốc chống đông máu ở gan. Cảm ứng enzym không phải là hiện tượng tức thì, và điều trị với chất cảm ứng enzym phải ít nhất 10 ngày mới thể hiện tác dụng.
- *Xử lý*: Phải tính tới hiệu ứng này để điều chỉnh liều lượng thích hợp. Việc theo dõi sinh học (tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR) phải thường xuyên hơn khi bắt đầu điều trị với thuốc chống đông máu cũng như trong và sau khi điều trị với thuốc cảm ứng enzym. Chú ý trình tự thời gian dùng thuốc.

Tocainid

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý của tocainid bị giảm khi kết hợp với rifampicin. Cơ chế chưa rõ, nhưng người ta cho rằng rifampicin làm tăng chuyển hoá tocainid ở gan.
- *Xử lý*: Với thông tin hiện có, không có khuyến nghị gì đặc biệt. Theo dõi nồng độ tocainid trong huyết tương và hiệu chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Toremifen

- *Phân tích*: Khi kết hợp với rifampicin, nồng độ toremifen trong huyết tương giảm, làm giảm tác dụng kháng estrogen. Cơ chế là do rifampicin làm tăng chuyển hoá toremifen thông qua cảm ứng CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng với thuốc ở người bệnh khi dùng kết hợp với rifampicin, và dựa vào đó, hiệu chỉnh liều toremifen khi cần thiết.

Verapamil

- *Phân tích*: Giảm nồng độ verapamil trong huyết thanh, có thể do tác dụng cảm ứng enzym của rifampicin (tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc).
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng về đáp ứng với verapamil, đồng thời theo dõi nồng độ verapamil trong huyết tương. Có nguy cơ thất bại trong điều trị, nên hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp khi cần.

Vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Khi điều trị dài ngày, những chất cảm ứng enzym có thể thúc đẩy chuyển hoá vitamin D, làm giảm tác dụng của thuốc và gây rối loạn chuyển hoá calci.
- *Xử lý:* Phải lưu ý đến thời gian điều trị, với lý do trên. Cảm ứng enzym chỉ hình thành dần dần. Như vậy, khi điều trị dài ngày, phải hiệu chỉnh lại liều lượng và nếu cần thì bổ sung thêm vitamin D.

Zidovudin

- *Phân tích:* Giảm nồng độ zidovudin vì tăng chuyển hoá (do cảm ứng enzym.
- *Xử lý*: Nếu thấy giảm đáp ứng với zidovudin khi cùng điều trị với rifampicin, phải hiệu chỉnh liều lượng zidovudin cho thích hợp.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tăng dị hoá các chất chẹn beta ở gan, do cảm ứng enzyn (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenold, propranolol, timolol).
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng, tránh thất bại trong điều trị bằng cách hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp.

RITONAVIR

Kháng protease, dùng trong điều trị bệnh AIDS

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

RITONAVIR nang màu 100 mg

- Norvir nang màu 100 mg; dung dịch uống 80 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai và cho con bú**: Do chưa có thông tin.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với thuốc này.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan:** Do tính chất ức chế cytochrom P_{450}.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; flecainid hoặc thuốc tương tự; propafenon; quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}; qua cơ chế cạnh tranh, làm giảm chuyển hoá của các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh. Do đó có sự tăng nồng độ các thuốc đó trong huyết tương, tăng độc tính của chúng: có nguy cơ loạn nhịp tim. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này; nghĩ đến thay thế thuốc.

Alcaloid nấm cựa gà

- *Phân tích*: Nguy cơ nhiễm độc các alcaloid này tăng lên khi kết hợp với ritonavir hay nhiều thuốc kháng protease khác (co thắt mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ các đầu chi). Cơ chế là các thuốc kháng protease ức chế sự chuyển hoá các alcaloid của nấm cựa gà ở gan, thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Chống chỉ định kết hợp các kháng protease với các alcaloid của nấm cựa gà.

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450} nên làm giảm chuyển hoá các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh, theo cơ chế cạnh tranh. Như vậy, có sự tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, và nguy cơ tăng độc tính của chúng. Có nguy cơ an thần kéo dài, và suy hô hấp nặng (đã mô tả với alprazolam, dikali clorazepat, diazepam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Bepridil; cisaprid

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450} nên làm giảm chuyển hoá các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh, theocơ chế cạnh tranh. Do đó, nồng độ các thuốc trên trong huyết tương tăng, và nguy cơ tăng độc tính. Có nguy cơ độc với tim kèm theo kéo dài đoạn QTvà xuất hiện xoắn đỉnh. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{50}, làm giảm chuyển hoá các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh, theocơ chế cạnh tranh. Do đó có sự tăng nồng độ các thuốc đó trong huyết tương, kèm theo nguy cơ tăng độc tính. Nguy cơ suy hô hấp nặng (đã được mô tả với pethidin), kèm nguy cơ an thần kéo dài (đã được mô tả với fentanyl). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ hiệp đồng tác dụng độc với máu cùng với mất bạch cầu hạ.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này. Nghĩ đến thay thế ritonavir

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, nên làm giảm chuyển hoá các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh, do cơ chế cạnh tranh. Do đó có sự tăng nồng độ các thuốc trên trong huyết tương, và nguy cơ tăng độc tính. Có nguy cơ suy hô hấp nặng (được mô tả với dextropropoxyphen, Antalvic*). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Không kê đơn phối hợp thuốc này. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Encainid

- *Phân tích:* Khi phối hợp với ritonavir, nồng độ encainid trong huyết tương tăng rất nhiều, làm tăng độc tính của thuốc. Lý do là ritonavir ức chế sự chuyển hoá của encainid thông qua cytochrom P_{450} $2D_6$.
- *Xử lý:* Chống chỉ định ritonavir cho người bệnh đang dùng encainid.

Fentanyl

- *Phân tích*: Khi kết hợp với ritonavir hay nhiều thuốc kháng protease khác, nồng độ fentanyl trong huyết tương tăng và nửa đời của thuốc trong máu kéo dài, làm tăng nguy cơ có tác dụng phụ (suy hô hấp). Cơ chế có thể do các

thuốc kháng protease ức chế sự chuyển hoá của fentanyl ở thành ruột và gan thông qua CYP_3A_4.

- *Xử lý*: Ở người bệnh dùng ritonavir, nếu dùng fentanyl phải theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp, và tiếp tục theo dõi nhiều ngày sau khi đã ngừng fentanyl. Nếu dùng fentanyl lâu dài, phải giảm liều.

Kháng histamin H_1 không an thần

- *Phân tích:* Cấm phối hợp với astemizol (Hismanal*). Tránh phối hợp với loratadin (Clarytine*). Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450} qua cơ chế cạnh tranh, làm giảm chuyển hoá các thuốc bị cytôchôm P_{450} chuyển hoá mạnh. Do đó, có sự tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, và nguy cơ tăng độc tính của chúng. Có nguy cơ độc với tim, kèm theo kéo dài khoảng QT và xuất hiện xoắn đỉnh (chỉ được mô tả riêng với astemizol). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc. Với loratidin, có nguy cơ nhức đầu nặng và tăng tác dụng "khô miệng".
- *Xử lý:* Không kê đơn phối hợp astemizol - ritonavir và nếu có thể, thay thế loratidin. Nếu không thay thế được, phải theo dõi lâm sàng, hoặc báo trước nguy cơ cho người bệnh biết để tự theo dõi (nguy cơ nhức đầu nặng).

Sildenafil

- *Phân tích:* Dùng kết hợp sildenafil với ritonavir hay nhiều thuốc kháng protease khác, nồng độ sildenafil trong huyết tương có thể tăng cao, gây hạ huyết áp nghiêm trọng, có thể tử vong. Cơ chế là các kháng protease ức chế sự chuyển hoá sildenafil thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý:* Với người bệnh điều trị với các thuốc kháng protease, việc dùng sildenafil phải rất cẩn thận. Không được dùng sildenafil quá 25 mg trong một lần trong vòng 48 giờ.

Thuốc an thần kinh

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, nên làm giảm chuyển hoá các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh, do cơ chế cạnh tranh. Do đó có sự tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, và nguy cơ tăng độc tính. Có nguy cơ độc với tim cùng với kéo dài khoảng QT và xuất hiện xoắn đỉnh (chỉ được mô tả với chất pimozid: Orap*). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc. Tương tác nên tránh với risperidon và thioridazin.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450} nên làm giảm chuyển hoá các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh, theo cơ

chế cạnh tranh. Như vậy có sự tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, và nguy cơ tăng độc tính của chúng. Có nguy cơ độc với thận (đã được mô tả với piroxicam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp thuốc này. Nghĩ đến thay thế thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Bupropion

- *Phân tích:* Dùng kết hợp với ritonavir, nồng độ bupropion trong huyết thanh tăng lên nhiều, làm tăng nguy cơ nhiễm độc (co giật). Cơ chế là do ritonavir ức chế sự chuyển hoá của bupropion.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp ritonavir với bupropion.

Butyrophenon

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ hạ huyết áp, an thần, và tăng các tác dụng ngoài tháp (được mô tả với haloperidol). Tương tác dược động học, về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh chặt chẽ về sự xuất hiện các tác dụng độc, và khi cần, giảm liều thuốc an thần kinh.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ rối loạn thần kinh cơ (bị kích động, run) và rối loạn ý thức rõ rệt. Nguy cơ co giật nghêm trọng, đặc biệt ở trẻ em. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Định lượng nồng độ carbamazepin huyết tương, và khi cần giảm liều carbamazepin.

Ciclosporin; tacrolimus

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá của chúng, và có nguy cơ làm tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ tăng độc tính của hai thuốc này với thận. Nguy cơ ức chế miễn dịch mạnh, tạo điều kiện xuất hiện nhiễm khuẩn nặng. Nguy cơ thiếu máu, giảm tiểu cầu đối với tacrolimus. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:* Theo dõi điều trị thông qua định lượng các chất ức chế miễn dịch trong huyết tương, và khi cần hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp, theo nồng độ thuốc trong huyết tương.

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ gây tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ hạ huyết áp và phù nề ngoại biên với các dẫn chất của dihydropyridin (nifedipin và nicardipin). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh chặt chẽ về sự xuất hiện các tác dụng độc, và tùy trường hợp, giảm liều chất chẹn kênh calci.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Giảm diện tích dưới đường cong (AUC) của estroprogestogen, theo một cơ chế còn chưa biết. Có nguy cơ thụ thai.
- *Xử lý:* Đề xuất một biện pháp ngừa thai khác.

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ gây tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Có nguy cơ phù nề và tăng huyết áp kèm theo bồn chồn, cáu gắt (đã được mô tả với prednisolon và prednison). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh chặt chẽ về sự xuất hiện các tác dụng độc, và tuỳ trường hợp, cần giảm liều corticoid.

Indinavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ gây tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ sỏi đường tiết niệu và tăng nồng độ bilirubin trong máu không có triệu chứng. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi chức năng thận (định lượng đều đặn creatinin máu) khi cần thiết, giảm liều indinavir.

Macrolid

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển

hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ gây tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ co cứng cơ bụng kèm theo buồn nôn và nôn (đã được mô tả với erythromycin, azithromycin, clarithromycin). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:*
  + Erythromycin: Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện các hiện tượng độc, và khi cần giảm liều kháng sinh.
  + Clarithromycin: Định lượng thường xuyên creatinin trong máu. Không hiệu chỉnh liều lượng nếu chức năng thận bình thường. Khi suy thận, điều chỉnh liều lượng dựa vào độ thanh lọc creatinin.

Meperidin

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với ritonavir, nồng độ meperidin trong huyết thanh giảm, đồng thời nồng độ normeperidin tăng, làm cho hiệu quả điều trị giảm và độc tính với thần kinh tăng. Cơ chế là do ritonavir đẩy mạnh sự chuyển hoá meperidin.
- *Xử lý*: Chống chỉ định ritonavir ở người bệnh đang dùng meperidin.

Methadon

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá thuốc đó, và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ an thần mạnh và suy hô hấp nặng. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh chặt chẽ để xem có xuất hiện các tác dụng độc, và khi cần, giảm liều lượng methadon.

Nevirapin

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với ritonavir hay với nhiều thuốc kháng protease khác, nevirapin có thể làm tăng chuyển hoá các thuốc trên ở gan, thông qua CYP $3A_4$. Hậu quả là nồng độ ritonavir hay các kháng protease khác bị giảm đi, làm giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận nồng độ ritonavir trong huyết tương, theo dõi đáp ứng của người bệnh, khi bắt đầu dùng và khi ngừng nevirapin. Nếu cần, hiệu chỉnh liều ritonavir.

Phenothiazin

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Có nguy

cơ hạ huyết áp, an thần và tăng các tác dụng ngoài tháp (đã được mô tả với thioridazin trong họ này). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh chặt chẽ để xem có xuất hiện các tác dụng độc, và nếu cần giảm liều lượng các thuốc an thần kinh.

Rifabutin

- *Phân tích*: Rifabutin là chất cảm ứng enzym rất mạnh, làm tăng rất nhiều chuyển hoá của ritonavir thông qua isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Kết quả là giảm nồng độ dạng có hoạt tính của ritonavir trong huyết tương, và giảm công hiệu của ritonavir. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc. Ngoài ra, cũng thấy tăng rõ rệt nồng độ rifabutin và chất chuyển hoá của nó (diện tích dưới đường cong (AUC) của chất chuyển hoá có hoạt tính của rifabutin được nhân lên 35 lần), kèm theo giảm tác dụng của ritonavir và tăng độc tính của rifabutin (nguy cơ đau cơ, đau khớp, giảm bạch cầu trung tính).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi lâm sàng đều đặn.

Saquinavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Có nguy cơ tăng độc tính với gan và độc tính về huyết học (thiếu máu tan máu, bệnh bạch cầu tủy cấp tính). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết học đều đặn (huyết đồ). Theo dõi chức năng gan (định lượng đều đặn các enzym gan). Khi cần, giảm liều lượng saquinavir.

Sulfamid chống tiểu đường

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Có nguy cơ hạ glucose máu dẫn tới hôn mê (đã được mô tả với tolbutamid). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Định lượng đều đặn glucose máu và khi cần, giảm liều lượng của sulfamid chống tiểu đường.

Theophylin

- *Phân tích:* Giảm diện tích dưới đường cong (AUC) của theophylin, kèm theo giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý:* Định lượng đều đặn nồng độ theophylin trong huyết tương và khi cần tăng liều lượng.

Thuốc an thần kinh khác nhau

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốcđó, và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ hạ huyết áp, an thần và tăng các tác dụng ngoại tháp (đã được mô tả với risperidon - Risperdal*, trong họ này). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc. Phối hợp nguy hiểm với pimozid.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh chặt chẽ để xem có xuất hiện các tác dụng độc và khi cần giảm liều lượng các thuốc an thần kinh.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, nên có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của các thuốc đó trong huyết tương. Nguy cơ tăng độc tính với gan (đã được mô tả với ketoconazol, itraconazol). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ chức năng gan (định lượng các enzym gan) và khi cần giảm liều lượng thuốc chống nấm.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, nên có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá, gây nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của các thuốc đó trong huyết tương. Nguy cơ an thần, lú lẫn, loạn nhịp tim, và nhất là nguy cơ tác dụng phụ kiểu atropin (được mô tả với imipramin, amitriptylin, nortriptylin). Tương tác dược động học, về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ người bệnh xem có xuất hiện các tác dụng độc và giảm liều thuốc chống trầm cảm nếu cần.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, nên có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của các thuốc đó trong huyết tương. Có tăng nguy cơ chảy máu (được mô tả với warfarin). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Từng thời gian ngắn, xác định tỉ lệ prothrombin (hay tỉ lệ chuẩn hoá quốc tế - INR), và nếu cần, giảm liều lượng warfarin.

Verapamil

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Như vậy, có nguy cơ cạnh tranh cao giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Có nguy cơ hạ huyết áp nặng và choáng do tim đối với verapamil. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh chặt chẽ về sự xuất hiện các tác dụng độc, và nếu cần phải giảm liều các thuốc chẹn kênh calci.

Zolpidem

- *Phân tích*: Dùng cùng với ritonavir, nồng độ của zolpidem trong huyết tương có thể tăng rất nhiều, gây an thần nặng (buồn ngủ, mất tỉnh táo) và suy hô hấp. Cơ chế do ritonavir ức chế chuyển hoá zolpidem ở gan. Tương tác dược động học.
- *Xử lý*: Không dùng đồng thời ritonavir với zolpidem.

RƯỢU

Rượu ethylic dùng ở đây không phải là một hoạt chất, mà chỉ là một tá dược của thuốc (thí dụ rượu thuốc). Nếu cần nêu ra những tương tác giữa thuốc với rượu, thì tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương lại có thể là quan trọng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CÁC LOẠI RƯỢU THUỐC

- Bách tuế tửu
- Nhân sâm dược tửu
- Rượu bát trân đại bổ
- Rượu bổ linh chi sâm
- Rượu bổ sâm dưỡng huyết
- Rượu bổ sâm quy
- Rượu bổ sâm thục
- Rượu cao khỉ
- Rượu cao xương
- Rượu đương quy bổ huyết đặc chế
- Rượu hải mã

- Rượu ngũ gia bì
- Rượu nhân sâm
- Rượu phong tê thấp
- Rượu phong thấp A
- Rượu rắn
- Rượu rắn Hải Phòng
- Rượu tắc kè
- Rượu tắc kè I và II
- Rượu thập toàn đại bổ
- Rượu trường thọ
- Sâm nhung kiện lực tửu
- Xuân xuân ẩm. v.v...

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amantadin hoặc thuốc tương tự; barbituric; benzamid; benzodiazepin; butyrophenon; các thuốc an thần; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; dantrolen; dextropropoxyphen; fluoxetin; fluvoxamin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; methyldopa; mianserin; oxaflozan; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; thuốc chống động kinh không phải barbituric; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; thuốc kháng histamin kháng H_1 có tác dụng an thần; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Với một số thuốc có thể thấy một số tác dụng tâm thần - vận động, đặc biệt trong tuần lễ điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp với các thuốc có rượu và chú ý là người kê đơn không kiểm soát được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ tác dụng an thần đặc biệt nguy hiểm với người lái xe hay người đứng máy. Khuyên không nên uống rượu cùng với các thuốc ghi trong đơn, cũng như không dùng thêm thuốc hoặc đồ uống có rượu.

Biguanid

- *Phân tích*: Rượu tạo thuận lợi cho các thuốc chống tiểu đường gây hạ glucose máu qua một cơ chế chưa biết rõ. Có thể sự tân tạo glycogen ở gan bị ức chế

do rượu. Ngoài ra, với clorpropamid (Diabinese*) và ở mức độ ít hơn với tolbutamid (Dolipol) người ta thấy mặt ửng đỏ và phản ứng này được coi là tác dụng antabuse, do tăng nồng độ acetaldehyd trong máu. Thêm nữa, với chất metformin, thấy tăng nguy cơ nhiễm acid lactic khi nhiễm độc rượu, nhất là khi đói, suy dinh dưỡng, hoặc thiểu năng tế bào gan.

- *Xử lý*: Hạn chế một số người bệnh uống rượu thường là việc khó. Phải cảnh báo cho họ về nguy cơ hạ glucose máu gia tăng, nên cần rất hạn chế uống rượu. Đặc biệt phải tránh uống rượu lúc đói. Nếu đã biết người bệnh nghiện rượu, tránh ghi đơn clorpropamid (Diabinese*) và chọn một sulfonylurê khác.

Các chất chẹn alpha – 1 adrenergic

- *Phân tích:* Nguy cơ hạ huyết áp tăng lên, đặc biệt ở người thiếu hụt aldehyd dehydrogenase (có thể nhận biết những người này ở hiện tượng đỏ mặt ngay khi uống một ít rượu). Có ý kiến giải thích là khi hệ thần kinh giao cảm bị các chất chẹn alpha adrenergic ức chế, thì tác dụng của rượu gây nên hạ huyết áp sẽ tăng lên.
- *Xử lý*: Phải cảnh báo những người dùng các chất chẹn alpha -1 adrenergic không được uống rượu, đặc biệt đối với những người dễ đỏ mặt khi uống rượu.

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol (cefamandol, cefmenoxin, cefoperazon, cefonicid, cefotetan, ceforanid, latamoxef, moxalactam...)

- *Phân tích:* Tác dụng antabuse (kiểu disulfiram), cộng thêm nguy cơ độc với gan. Một hàm lượng bất thường acetaldehyd tích luỹ trong các mô (ức chế enzym) kéo theo một số dấu hiệu lâm sàng, như cơn vận mạch, giãn mạch mạnh, nhịp tim nhanh, nhiệt độ cao, buồn nôn, nôn, ban đỏ ngoài da, đôi khi hạ huyết áp và trụy tim mạch. Các triệu chứng này có thể nặng, nhẹ tùy thuộc lượng rượu uống vào nhiều hay ít. Nguy cơ tác dụng antabuse chỉ thể hiện với cefamandol, latamoxef, cefoperazon và cefmenoxin, do phân tử các chất trên có nhân tetrazol. Tác dụng này xảy ra khi uống rượu sau khi điều trị bằng cephalosporin. Tác dụng có thể xảy ra ngay hoặc có thể sau 5 ngày.
- *Xử lý*: Khi điều trị bằng thuốc này, tránh dùng rượu, do có tác dụng antabuse.

Chất chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Tăng ức chế thần kinh trung ương (tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ) ức chế hô hấp và hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Với người bệnh nghiện rượu phải giảm liều thuốc loại morphin. Chú ý trường hợp ngoại trú, đối với người lái xe hay người đứng máy. Khi kê đơn một chất ức chế hệ thần kinh trung ương, khuyên người bệnh trong thời gian điều trị không uống rượu, không dùng thêm thuốc hoặc đồ uống có rượu.

Citalopram

- *Phân tích*: Tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ của chất ức chế tái thu hồi serotonin.
- *Xử lý:* Tránh kết hợp với các thuốc có rượu và chú ý người kê đơn không đảm bảo được là người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nghiêm trọng đối với người lái xe hoặc đứng máy.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng ác dụng an thần gây buồn ngủ. Một số thuốc trong nhóm clonidin, đặc biệt trong tuần đầu điều trị ta thấy một số tác dụng tâm thần vận động. Đây là tương tác dược lực. Rilmenidin dùng với liều thông thường, thì rượu và thuốc chứa rượu không làm tăng những tác dụng ức chế trên hệ thần kinh trung ương của các thuốc này.
- *Xử lý*: Tốt hơn hết là không kết hợp với các thuốc có rượu và chú ý người kê đơn không phải lúc nào cũng có thể đảm bảo là người bệnh không uống rượu. Nguy cơ tác dụng an thần đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người đứng máy.

Disulfiram

- *Phân tích*: Tác dụng disulfiram (antabuse) cộng thêm nguy cơ độc với gan. Khi người bệnh dùng đồng thời rượu và disulfiram, một lượng lớn lắt thường acetaldehyd sẽ tích luỹ trong mô (ức chế enzym), kéo theo một số dấu hiệu lâm sàng, như các cơn bốc vận mạch (mặt đỏ bừng), giãn mạch mạnh, nhịp tim nhanh, nhiệt độ cao, buồn nôn, nôn, ban đỏ ngoài da, đôi khi hạ huyết áp và trụy tim mạch. Những triệu chứng này nặng hay nhẹ tuỳ thuộc vào lượng rượu uống vào nhiều hay ít. Tác dụng antabuse được dùng để điều trị nghiện rượu, trong những đợt điều trị giải độc.
- *Xử lý*: Trong quá trình điều trị bằng chất này, khuyên người bệnh không nên uống rượu, do tác dụng disulfiram. Cần chú ý đến tất cả các chế phẩm hay các thuốc có chứa rượu.

Furazolidon

- *Phân tích:* Có tác dụng kiểu disulfiram (đỏ mặt, viêm kết mạc, chảy nước mắt, suy nhược khi uống rượu sau khi đã dùng furazolidon). Cơ chế là furazolidon ức chế enzym chuyển hoá acetaldehyd thành acetat.
- *Xử lý*: Nhắc nhở người bệnh không được uống rượu.

Griseofulvin; nitrofuran; phenicol; procarbazin

- *Phân tích:* Tác dụng antabuse (kiểu disulfiram) cộng thêm nguy cơ độc với gan. Một lượng acetaldehyd bất thường tích lũy ở mô (ức chế enzym) kéo

theo một số dấu hiệu lâm sàng, như mặt đỏ bừng, giãn mạch mạnh, tim đập nhanh, nhiệt độ cao, buồn nôn, nôn, ban đỏ ngoài da, đôi khi hạ huyết áp và trụy tim mạch. Các triệu chứng này nặng nhẹ tùy thuộc lượng rượu uống vào nhiều hay ít.

- *Xử lý:* Trong thời gian điều trị bằng chất này, khuyên người bệnh không dùng rượu do tác dụng antabuse. Chú ý đến tất cả các chế phẩm hoặc các thuốc có chứa rượu.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Thông báo cho người bệnh, đặc biệt với người bệnh cao tuổi; khuyên họ không uống rượu.

Insulin

- *Phân tích:* Rượu thuận lợi cho các thuốc chống tiểu đường gây hạ glucose máu theo một cơ chế chưa hoàn toàn biết rõ. Có thể việc tân tạo glycogen ở gan bị rượu ức chế.
- *Xử lý*: Đối với một số người bệnh, rất khó khuyên họ hạn chế uống rượu. Cho nên phải cho họ biết có tăng nguy cơ hạ glucose máu, và phải hạn chế tối đa uống rượu. Tránh uống rượu lúc đói.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng an thần của rượu do tăng thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Tránh ghi đơn các thuốc mà tá dược là rượu. Khuyên người bệnh tránh uống rượu trong khi điều trị cai nghiện, nhất là đối với người lái xe hay điều khiển máy.

Nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp do cộng thêm tác dụng giãn mạch. Tác dụng đặc biệt quan trọng khi dùng thuốc một giờ trước khi uống rượu.
- *Xử lý*: Phải tránh phối hợp này, vì gây phiền toái cho người bệnh. Yêu cầu người bệnh tránh uống rượu trong thời gian điều trị. Tránh tự dùng những thuốc hay đồ uống có chứa rượu.

Nitroimidazol

- *Phân tích*: Hiệu ứng antabuse với những nitroimidazol như metronidazol (Flagyl*) secnidazol (Flagentyl*), ornidazol (Tiberal*, Ornidazol*), tinidazol (Fasigyne*). Antabuse (disulfiram) sẽ tác động đến cơ chế chuyển hoá của

rượu. Một lượng bất thường acetaldehyd sẽ tích luỹ ở các mô (ức chế enzym) kéo theo một số dấu hiệu lâm sàng, như các cơn vận mạch (mặt đỏ bừng), giãn mạch mạnh, nhịp tim nhanh, tăng nhiệt độ, buồn nôn, nôn, ban đỏ ngoài da, đôi khi hạ huyết áp và trụy tim mạch. Những triệu chứng này nặng hoặc nhẹ là tuỳ thuộc lượng rượu uống vào nhiều hay ít.

- *Xử lý:* Trong khi điều trị với thuốc này, khuyên người bệnh không uống rượu hoặc thuốc có tá dược là rượu do hiệu ứng antabuse.

Phenytoin

- *Phân tích:* Giảm nồng độ phenytoin trong huyết thanh do cảm ứng enzym. Phải theo dõi chặt chẽ những người nghiện rượu (có nguy cơ giảm tác dụng chống co giật). Trong cơn say rượu cấp tính, nồng độ phenytoin trong huyết thanh lại tăng.
- *Xử lý:* Tốt hơn hết không nên kết hợp với các thuốc có rượu vì không đảm bảo là người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm đối với người lái xe và người đứng máy.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Rượu tạo thuận lợi cho các thuốc chống tiểu đường gây hạ glucose máu theo một cơ chế chưa hiểu rõ hoàn toàn. Có thể vì sự tân tạo glycogen ở gan bị ức chế do rượu. Thêm vào đó, hiệu ứng antabuse (kiểu disulfiram) với clorpropamid (Diabinese*), và ở mức độ ít hơn với tolbutamid (Dolipo*), glibenclamid (Daonil*, Euglucan*), glipizid (Glibenese*, Minidiab*), do có tác động đến chuyển hoá của rượu. Một lượng bất thường acetaldehyd sẽ tích lũy ở mô (ức chế enzym) gây ra một số dấu hiệu lâm sàng như: cơn vận mạch (mặt đỏ bừng), giãn mạch mạnh, tim đập nhanh, tăng nhiệt độ, buồn nôn, nôn, ban đỏ ngoài da, đôi khi hạ huyết áp và trụy tim mạch. Các triệu chứng này nặng hay nhẹ là tuỳ theo lượng rượu uống vào nhiều hay ít.
- *Xử lý*: Đối với một số người bệnh, luôn luôn có khó khăn trong việc khuyên họ giảm uống rượu. Cần phải nhắc họ cảnh giác với nguy cơ hạ glucose máu sẽ tăng lên và nên uống rượu càng ít càng tốt. Đặc biệt cần tránh uống rượu lúc đói. Nếu đã biết người bệnh nghiện rượu, tránh không ghi đơn chlorpropamid (Diabinese*) và chọn một sulfonylurê khác.

Dacrin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với gan
- *Xử lý:* Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tốt nhất tránh các kết hợp thuốc có nhiều nguy cơ đối với người bệnh cao tuổi.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Tác dụng antabuse (kiểu disulfiram), cộng thêm nguy cơ độc tính với gan. Một hàm lượng bất thường acetaldehyd tích luỹ trong mô (ức chế

enzym), kéo theo một số dấu hiệu lâm sàng, như cơn vận mạch, giãn mạch mạnh, tim nhanh, nhiệt độ cao, buồn nôn, nôn, ban đỏ ngoài da, đôi khi hạ huyết áp và trụy tim mạch. Các triệu chứng này quan trọng ít hay nhiều là tùy lượng rượu uống vào. Ngoài ra với một vài dẫn chất của imidazol chống nấm (ketoconazol), nguy cơ độc với gan tăng cao.

- *Xử lý*: Theo dõi rất chặt chẽ chức năng gan, đặc biệt khi kê đơn ketoconazol. Yêu cầu người bệnh tránh uống rượu trong suốt thời gian điều trị với thuốc chống nấm.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương. Chú ý trường hợp ngoại trú, đối với người lái xe và người đứng máy. Phải theo dõi.
- *Xử lý*: Tốt nhất, không nên phối hợp với các thuốc có rượu và chú ý không phải trường hợp nào người kê đơn cũng can ngăn được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người đứng máy.

Viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương (tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ), tác dụng ức chế hô hấp và hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Đối với người bệnh nghiện rượu, phải giảm liều thuốc chống trầm cảm viloxazin. Chú ý trường hợp ngoại trú, đối với người lái xe và người đứng máy. Khi ghi đơn một thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, khuyên người bệnh tránh uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; clozapin; natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Nếu phải kết hợp thuốc, phải tính đến nguy cơ nói trên khi xác định liều lượng của hai thuốc. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu, không dùng thêm thuốc hoặc đồ uống có chứa rượu.

Buspiron

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Với một vài thuốc loại buspiron, nhất là trong tuần đầu điều trị, ta thấy một số tác dụng tâm thần vận động. Tương tác dược lực.

- *Xử lý*: Tốt nhất là không nên kết hợp với các thuốc có rượu vì không chắc người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần gây buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm đối với người lái xe và người đứng máy.

Cisaprid

- *Phân tích:* Tăng tốc độ hấp thu rượu, do đó nguy cơ tăng ức chế hệ thần kinh trung ương (an thần).
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh không uống rượu suốt thời gian điều trị bằng cisaprid, đặc biệt với người lái xe và người đứng máy do bị giảm tỉnh táo. Chú ý tới những thuốc khuyên dùng hoặc người bệnh tự ý dùng, xem có chứa rượu không.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng độc tính với dạ dày- ruột, đặc biệt ở người nghiện rượu. Rượu làm tăng nồng độ acid uric trong máu, và do đó, có thể làm giảm tác dụng điều trị bệnh thống phong (gút).
- *Xử lý:* Về chế độ dinh dưỡng, khuyên người bệnh thống phong (gút) tránh uống rượu trong thời gian điều trị.

Didanosin

- *Phân tích*: Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: tăng nguy cơ viêm tụy do thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng, và nếu cần, theo dõi sinh học về chức năng tụy (amylase trong máu và trong nước tiểu).

Etretinat hay dẫn chất

- *Phân tích:* Các thuốc này, riêng từng thuốc đã gây tăng triglycerid máu.
- *Xử lý*: Phải chắc chắn rằng người bệnh không uống rượu. Khuyên người bệnh không uống rượu trong suốt thời gian điều trị. Phải theo dõi chặt chẽ hàm lượng triglycerid trong máu, nếu có nghi ngờ.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Người nghiện rượu chuyển hoá isoniazid nhanh hơn, dẫn tới giảm hiệu quả của thuốc. Ngoài ra, còn có hiệu ứng antabuse thêm vào nguy cơ độc với gan.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể hoãn lại một trong hai thứ thuốc. Phải chắc chắn người bệnh không thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Những triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu thấy ban đỏ ngoài da,

ngứa, hạch to... thì có nhiều khả năng do thuốc. Dùng kết quả các test sinh học, phân biệt đúng nguy cơ viêm gan tiêu tế bào không hồi phục với nguy cơ viêm gan tắc mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Methotrexat

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xơ hoá gan vì là hai chất độc với gan.
- *Xử lý*: Phải tính đến mục đích điều trị. Khi bắt đầu điều trị, thường ở bệnh viện, người bệnh không được phép uống rượu nữa. Nếu tiếp tục điều trị ở nhà, yêu cầu người bệnh không được uống rượu.

Nicorandil

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi điều trị phối hợp hai thuốc và khi ngừng dùng một thuốc. Cần đặc biệt chú ý điều này ở người bệnh cao tuổi.

Paracetamol

- *Phân tích*: Tăng tạo thành các chất chuyển hoá độc với gan của paracetamol do cảm ứng enzym của rượu khi người bệnh nghiện rượu.
- *Xử lý:* Tránh kéo dài việc dùng paracetamol ở người bệnh nghiện rượu. Giảm liều thuốc giảm đau, và nếu cần, thay bằng một thuốc giảm đau khác.

Paroxetin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Reserpin

- Phân tích: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- Xử lý: Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu và không dùng chế phẩm có rượu.

Salicylat

- *Phân tích:* Dùng phối hợp hai chất kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá một cách thường xuyên có thể gây chảy máu đường tiêu hoá.

Thuốc chống loét kháng H_2 loại cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin ức chế enzym oxydase của gan (cytochrom P_{450}) xúc tác chuyển hoá một số thuốc. Ngoài ra, nó còn làm giảm lưu lượng máu ở gan. Do đó, nồng độ trong máu của một số thuốc sẽ tăng (nguy cơ quá liều) và ngoài ra, do ức chế một số chuyển hoá sinh học, nên cimetidin phong bế một số cơ chế giải độc. Có nguy cơ tăng nồng độ đỉnh của rượu trong huyết tương, do đó tăng tác dụng gây say. Tương tác này còn đang tranh cãi.
- *Xử lý:* Thông báo tương tác này để các cán bộ y tế có ý thức về vấn đề này và khi cần, có thể chuyển các nhận xét nguy cơ này về Trung tâm cảnh giác dược.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Với người nhiễm độc rượu (say rượu) cấp tính (người bệnh cấp cứu): tăng cường tác dụng gây ngủ do ức chế enzym. Với người nghiện rượu (nhiễm độc rượu mạn tính): đối kháng với tác dụng gây ngủ do cảm ứng enzym, nên đòi hỏi tăng liều thuốc gây mê.
- *Xử lý*: Khi phải phẫu thuật, khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê tất cả những thuốc đã dùng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tăng cường tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Cần phải hiệu chỉnh liều lượng. Lập một kế hoạch dùng thuốc và nhắc nhở người bệnh phải tuân thủ kế hoạch điều trị. Trong thời gian đầu đặt điều trị, nhắc nhở người bệnh đo (hoặc nhờ người đo) huyết áp thường xuyên cho đến khi đạt tới cân bằng trong điều trị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp với các thuốc có rượu, phải tính đến nguy cơ này khi gây mê và khi quyết định liều lượng.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Khi uống lượng lớn rượu sẽ có tác dụng như một chất ức chế enzym, do đó có thể ức chế sự chuyển hoá sinh học của thuốc chống đông máu, dẫn đến làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu. Rượu uống thường xuyên, lại có tính chất cảm ứng enzym, và do đó làm tăng sự chuyển hoá sinh học của thuốc chống đông máu, dẫn đến làm giảm tác dụng của thuốc.

Xử lý: Điều trị người bệnh nghiện rượu bằng thuốc kháng vitamin K rất khó. Những thay đổi của tỉ lệ prothrombin và của tỉ lệ chuẩn hoá quốc tế - INR là đáng lo ngại. Với người bệnh nghiện rượu, phải tính đến tình hình này để giải thích các biến đổi kết quả test thử sinh học và để quyết định liều ban đầu của thuốc kháng vitamin K; sau đó điều chỉnh liều theo kết quả điều trị thu được. Chú ý: Cần điều chỉnh lại liều lượng, nếu người bệnh quyết định ngừng uống rượu trong thời gian điều trị bằng thuốc chống đông máu.

SALICYLAT (DẪN CHẤT)

Thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm ở liều cao, mà thuốc đầu nhóm là aspirin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID ACETYL SALICYLIC

- Alka-Seltzer viên nén sủi bọt 324 mg
- Aspirin Domesco viên bao tan ở ruột 81 mg
- Aspirin pH8 viên bao tan ở ruột 500 mg

GLYCOL SALICYLAT

- Salonpas, Gel-patch cao dán 1,25%

LYSIN ACETYL SALICYLAT bột pha dung dịch uống 500 mg; 100 mg; 1000 mg

- Aspegic bột pha dung dịch uống 500 mg
- Aspegic bột pha dung dịch uống 100 mg
- Aspegic bột pha dung dịch uống 1000 mg

METHYL SALICYLAT

- Deep Heat- kem bôi da
- Salonpas cao dán
- Salonpas gel
- Salonpas liniment

SALICYLIC ACID dung dịch nhỏ mắt 0,1%

- Betnovate-S kem bôi da 3% phối hợp với betamethason
- Sophtal dung dịch nhỏ mắt 0,1% x 10 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh máu**: Bệnh chảy máu do thể tạng hoặc mắc phải, vì tính chất chống kết tập tiểu cầu của salicylat.
- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Các thuốc nhóm salicylat gây tổn thương dạ dày và chảy máu đường tiêu hoá, hay gặp hơn ở người có tiền sử bệnh đường tiêu hoá (loét dạ dày hay tá tràng). Ức chế kết tập tiểu cầu và giải phóng tại chỗ histamin làm chảy máu nặng thêm.

  Các trường hợp khác: Chống chỉ định dùng thuốc nhóm salicylat khi: chảy máu do thể tạng hoặc mắc phải; băng huyết; kinh nguyệt kéo dài; quá mẫn cảm với salicylat.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Salicylat qua được sữa mẹ. Không nên cho con búkhi dùng nhiều lần liên tiếp, do độc tính của chúng đối với trẻ sơ sinh.
- **Thời kỳ mang thai**: Salicylat có thể làm chậm đẻ và gây tai biến chảy máu nặng đối với phụ nữ mang thai cũng như với thai nhi.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy thận:** Nguy cơ hoại tử nhú thận có thể xảy ra, nhất là với liều dùng để có được tác dụng chống viêm (liều vượt quá 4 gam/ ngày).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em**: Trẻ em rất nhạy cảm với những biến đổi chảy máu do salicylat gây ra. Thêm vào đó, rối loạn điện giải do nhiễm độc salicylat rất nặng ở trẻem ít tuổi.
- **Suy hô hấp; hen**: Salicylat, do ức chế tổng hợp prostaglandin, là chất gây giãn phế quản, nên có thể gây hen ở người có tố bẩm với bệnh này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Ketorolac

- *Phân tích*: Kết hợp ketorolac với aspirin hay các salicylat khác sẽ làm tăng các tác dụng phụ nghiêm trọng của ketorolac. Cơ chế là các salicylat có thể đẩy ketorolac khỏi liên kết với protein huyết tương và có tác dụng hiệp đồng về các phản ứng phụ.
- *Xử lý:* Chống chỉ định ketorolac cho người bệnh đang dùng aspirin hay các salicylat khác.

Methotrexat

- *Phân tích*: Tăng tác dụng độc với máu của methotrexat do đẩy thuốc khỏi liên kết với protein huyết tương và/ hoặc do giảm đào thải qua thận. Tác dụng này phụ thuộc vào liều (tác dụng rõ nhất với ketoprofen).
- *Xử lý*: Có thể gặp tương tác này ở bệnh viện. Khi dùng methotrexat liều cao, phải ngừng thuốc chống viêm không steroid 12 đến 24 giờ trước, cho đến lúc nồng độ methotrexat trở về trị số không độc. Dù tương tác này không được mô tả với tất cả các thuốc chống viêm không steroid, nhưng nên tuân theo qui tắc này, tránh dùng hai thuốc đồng thời.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Benzofuran hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Giảm tác dụng đào thải acid uric qua nước tiểu của hai thuốc khi dùng phối hợp. Hình như có tác dụng cạnh tranh trong đào thải acid uric ở thận. Không những có nguy cơ thất bại trong điều trị, mà bệnh cảnh lâm sàng có thể nặng lên.
- *Xử lý:* Nên dùng một thuốc giảm đau, chống viêm khác thay cho các salicylat.

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu, chủ yếu với các cephalosporin chứa nhân thiomethyltetrazol (như: latamoxef, cefoperazon, cefamandol, cefmenoxin, cefotetan). Nhân này tác dụng như một dẫn chất coumarin có hoạt tính chống đông máu (kháng vitamin K), và bổ sung thêm tác dụng của nó vào các tác dụng kháng vitamin K, hoặc tác dụng chống kết tập tiểu cầu của các thuốc salicylat.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp này, nhất là với latamoxef, do tăng nguy cơ chảy máu. Cần cảnh giác đặc biệt khi dùng các kháng sinh này với liều cao.

Dụng cụ đặt trong tử cung (vòng ngừa thai)

- *Phân tích*: Thuốc chống viêm không steroid (nhất là aspirin) làm tăng nguy cơ thất bại trong ngừa thai bằng vòng ngừa thai (ức chế hiện tượng viêm).
- *Xử lý*: Mặc dầu trong y văn còn tranh cãi về nguy cơ thụ thai, nhưng vẫn nên tránh dùng các thuốc chống viêm cho các phụ nữ dùng biện pháp ngừa thai này. Tương tác này còn cần thêm những tài liệu nghiên cứu bổ sung.

Heparin; pentoxyfylin; ticlopidin

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tính kết tập tiểu cầu hay tính chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Nguy cơ này lại tăng thêm do

tính kích ứng của các thuốc chống viêm không steroid trên niêm mạc dạ dày (chảy máu đường tiêu hoá).

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi chặt chẽ bằng các test đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin - kaolin) trong và sau khi điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid. Thay thế liệu pháp khi người bệnh có tiền sử loét đường tiêu hoá.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc không khoa học. Hiệp đồng tác dụng gây loét dạ dày và tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Đơn thuốc thừa vô ích. Thay đổi chiến lược điều trị, vì tương tác này nên tránh.

Mifepriston

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Ngừng điều trị bằng các thuốc chống viêm không steroid 24 giờ trước khi dùng mifepriston.

Probenecid

- *Phân tích*: Salicylat dùng thường xuyên với liều thấp hơn liều bình thường sẽ ức chế hoạt tính đào thải acid uric qua nước tiểu của probenecid. Probenecid ức chế sự đào thải acid uric qua nước tiểu của các salicylat, có thể làm giảm đào thải salicylat và làm xuất hiện độc tính của chất này.
- *Xử lý:* Phối hợp nên tránh. Cần thay đổi chiến lược điều trị.

Sulfinpyrazon

- *Phân tích:* Nếu kết hợp cùng salicylat, tác dụng đào thải acid uric qua nước tiểu của sulfinpyrazon bị ức chế. Các salicylat còn ngăn cản tác dụng ức chế tái hấp thu acid uric ở tiểu quản của sulfinpyrazon.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh dùng sulfinpyrazon với mục đích tăng sự đào thải acid uric không dùng các thuốc có salicylat.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc không hợp lý do hiệp đồng tác dụng gây loét, và tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Kê đơn thừa, vô ích. Cần thay đổi chiến lược điều trị, vì nên tránh phối hợp này.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống đông máu do đẩy thuốc khỏi liên kết với protein huyết tương và hiệp đồng các tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Vì thuốc chống viêm không steroid gây kích ứng niêm mạc dạ dày nên làm tăng nguy cơ loét chảy máu, nhất là ở người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý:* Nên tránh kê đơn phối hợp các thuốc này vì nguy cơ chảy máu. Với aspirin, tuy phối hợp thuốc này có thể gặp trong thực tế, nhưng chỉ với liều thấp (cỡ 200mg). Với liều cao, vẫn chống chỉ định chính thức. Thông báo cho người bệnh biết nguy cơ chảy máu để tránh tự ý dùng thuốc.

Thuốc ức chế anhydrase carbonic

- *Phân tích*: Dùng các thuốc này phối hợp với các salicylat sẽ gây tích luỹ các thuốc ức chế anhydrase carbonic gây độc, bao gồm ức chế hệ thần kinh trung ương và nhiễm acid chuyển hoá. Cơ chế Aspirin đẩy acetazolamid khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương và ức chế sự thanh lọc chất này qua thận. Mặt khác các thuốc ức chế anhydrase carbonic gây nhiễm acid, tạo điều kiện cho các salicylat không ion hoá tăng thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Tránh dùng đồng thời salicylat với các thuốc ức chế anhydrase carbonic. Người bệnh cao tuổi và người bệnh suy thận có tố bẩm dễ tích luỹ acetazolamid. Khi bắt buộc dùng các thuốc ức chế anhydrase carbonic cho người bệnh dùng salicylat, phải theo dõi nồng độ salicylat trong huyết tương, theo dõi các biểu hiện tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương và các thông số acid-base.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Các salicylat dùng dài ngày với liều cao có thể gây độc với tai, và tác dụng này sẽ tăng khi người bệnh dùng thêm một aminosid với liều cao.
- *Xử lý:* Kiểm tra chắc chắn là người bệnh không dùng thường xuyên salicylat. Chú ý đặc biệt đến các thuốc người bệnh tự ý dùng. Tuỳ theo yêu cầu của điều trị, ghi thính lực đồ.

Chất acid hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Tăng nồng độ salicylat trong huyết tương, do giảm đào thải qua nước tiểu bị acid hoá.
- *Xử lý*: Tăng tác dụng dược lý của các salicylat; nếu cần phối hợp thuốc, phải hiệu chỉnh lại liều lượng cho thích hợp. Có thể đo pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị, để biết có cần hiệu chỉnh hay không.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu salicylat qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu cần ghi đơn cả hai thuốc này, khuyên người bệnh uống salicylat hai giờ trước hay bốn giờ sau khi dùng cholestyramin.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng phụ do hiệp đồng các tác dụng gây loét trên niêm mạc dạ dày.
- *Xử lý:* Phải cân nhắc lợi ích/ nguy cơ trước khi kê đơn phối hợp thuốc như vậy. Tăng nguy cơ gây loét nên cần xem lại liệu pháp cho người bệnh cao tuổi và người bệnh có tiền sử loét dạ dày. Nếu cần, nên dùng phối hợp thêm các chất bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Insulin

- *Phân tích*: Liều cao aspirin có thể gây hạ glucose máu và làm tăng tác dụng của insulin.
- *Xử lý:* Khi điều trị dài ngày một số trạng thái viêm bằng các salicylat, phải thông báo cho người bệnh tiểu đường biết nguy cơ để tăng cường tự theo dõi. Hiệu chỉnh lại liều lượng, khi cần, nếu việc điều trị được tiếp tục.

Interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon do salicylat và cũng có thể do các thuốc chống viêm không steroid khác. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý*: Sự giảm hoạt tính này cần được tính tới trước khi phối hợp hai thuốc. Cần cân nhắc nguy cơ/ lợi ích và giá thành/ hiệu quả.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Chỉ được dùng interleukin ở các cơ sở chuyên khoa. Có nguy cơ hiệp đồng các tác dụng độc với thận của hai chất.
- *Xử lý:* Chỉ được thực hiện điều trị interleukin ở các cơ sở chuyên khoa, vì tính chất nghiêm trọng của chỉ định. Khi đó các tương tác cần được cân nhắc theo thể trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn một trong hai thuốc, cần phải theo dõi chặt chẽ ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Lithi

- *Phân tích:* Thuốc chống viêm có thể làm giảm độ thanh lọc của lithi ở thận bằng cách gây tăng tái hấp thu thuốc ở ống thận, có thể dẫn đến quá liều lithi.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều lithi cho thích hợp khi bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị thuốc chống viêm. Nếu cần, phải theo dõi kỹ nồng độ lithi trong máu.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Có thể nhiều cơ chế tham gia ở đây. Hiệp đồng các tác dụng chống kết tập tiểu cầu kèm theo nguy cơ chảy máu; nguy cơ tiềm tàng chảy máu đường tiêu hoá ở người bệnh điều trị bằng các salicylat được tăng cường bởi natri valproat. Các salicylat đẩy natri valproat khỏi liên kết protein huyết tương (tương tác dược động học về phân bố thuốc) kèm theo giảm chuyển hoá và đào thải. Kết quả là tăng natri valproat tự do kèm theo nguy cơ quá liều (hôn mê, giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, giảm hô hấp tự động).
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ natri valproat trong huyết tương, theo dõi lâm sàng. Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp. Nhắc người bệnh dùng natri valproat phối hợp với các salicylat, nếu thấy đau bụng phải báo ngay cho bác sĩ kê đơn biết. Khuyên người bệnh dùng natri valproat không nên tự động uống các salicylat (có thể uống paracetamol, nếu cần).

Phenytoin

- *Phân tích:* Các salicylat có thể đẩy phenytoin khỏi liên kết với protein huyết tương, và như vậy làm tăng nồng độ thuốc chống động kinh trong huyết tương.
- *Xử lý:* Với người động kinh, cần phải có nồng độ phenytoin đủ để có hiệu lực. Hiệu chỉnh liều lượng tuỳ theo nồng độ phenytoin trong máu.

Reserpin

- *Phân tích*: Giảm tác dụng hạ huyết áp. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp ở thận các prostaglandin gây giãn mạch, và/hoặc làm tăng ứ nước và natri. Có nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh bị mất nước.
- *Xử lý*: Phải lưu ý đến tương tác này, đặc biệt khi dùng các salicylat liều cao. Đảm bảo người bệnh được cung cấp đủ nước, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), xác định tính ổn định huyết áp, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị.

Rượu

- *Phân tích:* Dùng đồng thời và thường xuyên hai chất kích ứng niêm mạc dạ dày và ruột có thể gây chảy máu đường tiêu hoá. Các dạng aspirin có tác dụng đệm sẽ không có nhược điểm này.
- *Xử lý*: Nếu người bệnh uống rượu thường xuyên, nên dùng aspirin có tác dụng đệm, nhằm tránh tác dụng gây loét và tránh chảy máu đường tiêu hoá do thương tổn dần dần niêm mạc dạ dày - ruột.

Sulfamid chống tiểu đường

- *Phân tích*: Các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu, nên có thể tăng nguy cơ hạ glucose máu khi phối hợp hai thuốc.

- *Xử lý*: Do có thể có những biến động nhất thời về nồng độ glucose máu trong khi điều trị thuốc chống viêm, nên cần thông báo cho người bệnh tăng cường tự theo dõi.

Tetracosactid

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng gây loét và chảy máu. Nhưng trong một số dạng viêm khớp, phối hợp có thể có ích.
- *Xử lý*: Phải cân nhắc nguy cơ/ lợi ích trước khi kê đơn. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi cẩn thận trên lâm sàng, và phải thông báo nguy cơ cho người bệnh biết để đề phòng.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Sự kiềm hoá nước tiểu làm tăng sự thanh lọc salicylat, làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương, giảm tác dụng điều trị và tác dụng độc. Sự thanh lọc qua thận tăng rất mạnh khi pH nước tiểu vượt quá 7.
- *Xử lý:* Người bệnh dùng các thuốc kiềm hoá nước tiểu đồng thời với các salicylat phải dùng salicylat với liều cao hơn bình thường. Việc xác định liều dựa vào việc theo dõi pH nước tiểu hoặc nồng độ salicylat trong huyết tương.

Thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu

- *Phân tích*: Sử dụng các thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu cùng với các salicylat sẽ làm giảm hấp thu và hoạt tính các salicylat.
- *Xử lý:* Tương tác này có thể tránh được nếu dùng thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Thuốc ức chế bơm proton

- *Phân tích:* Các thuốc ức chế bơm proton làm tăng pH của dịch vị, vì vậy làm cho các viên salicylat, aspirin có vỏ bao dễ tan hơn trong dạ dày, gây ra các tác dụng phụ ở dạ dày.
- *Xử lý*: Tránh dùng các viên thuốc có vỏ bao salicylat cùng với các thuốc ức chế bơm proton.

Verapamil

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính của hai thuốc do bị đẩy khỏi liên kết với protein huyết tương. Đây là tương tác dược động học về phân bố thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil, và hiệu chỉnh liều thuốc chẹn kênh calci này. Theo dõi tác dụng phụ của thuốc salicylat (đau bụng, chảy máu cam, chảy máu lợi, ù tai, nhức đầu).

Zidovudin

- *Phân tích:* Tăng độc tính của mỗi thuốc do ức chế cạnh tranh sự liên hợp với aicd glucuronic trong microsom gan.
- *Xử lý*: Theo dõi tác dụng phụ của aspirin và của zidovudin: theo dõi huyết học (công thức máu) và lâm sàng (suy nhược, buồn nôn, nôn...)

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Clonidin hoặc thuốc tương tự; diazoxid; dihydropyridin; furosemid hoặc thuốc tương tự; methyldopa; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Giảm tác dụng hạ huyết áp. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp ở thận các prostaglandin gây giãn mạch và/ hoặc kéo theo giữ nước và natri. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh bị mất nước.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này khi kê đơn, nhất là khi kê dùng indometacin và các salicylat liều cao. Đảm bảo việc tiếp nước đầy đủ cho người bệnh. Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Kiểm tra tính ổn định của huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh kiểm tra đều đặn huyết áp.

Dipyridamol

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Đến nay, tương tác này được coi như chưa đủ cơ sở, chưa nhận xét nào trên lâm sàng nói lên có nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi chặt chẽ bằng các test đông máu thích hợp trong khi và sau khi điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp: Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp ở thận các prostaglandin gây giãn mạch và/ hoặc kéo theo giữ nước và natri. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý*: Phải tính đến tương tác này khi kê đơn, nhất là khi kê đơn có indometacin và các salicylat liều cao. Đảm bảo cung cấp đầy đủ nước cho người bệnh. Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), và kiểm tra tính ổn định của huyết áp, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh tự kiểm tra đều đặn huyết áp. Phải thận trọng với người bệnh cao tuổi (suy thận sinh lý).

Thuốc kháng acid dùng đường uống hoặc than hoạt tính

- *Phân tích*: Giảm hấp thu đường tiêu hoá và giảm tái hấp thu ở ống thận, do đó giảm nồng độ salicylat ở huyết thanh nếu thuốc kháng acid có tính chất kiềm hoá nước tiểu.
- *Xử lý:* Uống thuốc kháng acid và salicylat cách nhau ít nhất 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn và thức ăn được coi là nguồn gốc tăng bài tiết dịch vị.

Thuốc tan huyết khối

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tính chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Thông thường kê đơn và sử dụng các thuốc tan huyết khối đều do bác sĩ chuyên khoa thực hiện (bác sĩ tim mạch và bác sĩ khoa cấp cứu), vì các chất này có phạm vi điều trị hẹp, và cách dùng thuốc rất tế nhị. Nếu cần phối hợp thuốc này phải theo dõi bằng những test đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin). Tốt hơn, nếu có thể, tìm liệu pháp khác.

SAQUINAVIR

Thuốc kháng protease, dùng trong điều trị bệnh AIDS

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

Saquinavir mesylat nang 200 mg

- Invirase nang 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Vì là thuốc mới, các chống chỉ định của thuốc này còn cần được khẳng định tiếp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Alcaloid nấm cựa gà

- *Phân tích:* Khi dùng cùng với saquinavir hoặc một số kháng protease khác, độc tính của các alcaloid nấm cựa gà có nguy cơ tăng cao (co mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ đầu chi). Lý do là các kháng protease ức chế chuyển hoá của các alcaloid nấm cựa gà ở gan, thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Chống chỉ định dùng đồng thời các kháng protease với các alcaloid nấm cựa gà.

Cisaprid; thuốc kháng histamin H_1 không an thần

- *Phân tích*: Saquinavir, do hiện tượng cạnh tranh ở khâu cytochrom P_{450}, làm các thuốc này giảm chuyển hoá, hậu quả là tăng nồng độ trong huyết tương và tăng độc tính (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Nên tìm một liệu pháp khác thay thế, khi phải dùng đồng thời với saquinavir. Nếu không có cách thay thế nào khác, phải theo dõi kỹ người bệnh về hiện tượng độc với tim (theo dõi điện tâm đồ thường xuyên).

Barbituric; phenytoin; rifabutin; rifampicin

- *Phân tích*: Các chất cảm ứng enzym làm tăng chuyển hoá saquinavir, kéo theo hậu quả là làm giảm nồng độ dạng hoạt động của saquinavir trong huyết tương và làm giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý:* Nên tìm cách điều trị khác, khi phải dùng đồng thời saquinavir. Nếu không có cách thay thế khác, phải tăng liều saquinavir để không làm giảm hoạt tính kháng virus.

Indinavir

- *Phân tích*: Indinavir, do hiện tượng cạnh tranh ở khâu cytochrom P_{450}, làm giảm chuyển hoá các thuốc nào mà bị isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450} chuyển hoá mạnh. Kết quả là tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, do đó tăng độc tính. Có nguy cơ độc với gan và máu (thiếu máu tan máu, bệnh bạch cầu tủy cấp). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết học đều đặn (huyết đồ). Theo dõi chức năng gan (định lượng đều đặn enzym gan). Giảm liều saquinavir, khi cần.

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, nên có nguy cơ cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị isoenzym này chuyển hoá. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá của chúng, và có nguy cơ làm tăng nồng độ của chúng trong huyết tương một cách đáng kể. Nguy cơ tăng độc tính với gan và với máu (thiếu máu tan máu, bệnh bạch cầu tủy cấp). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi đều đặn về máu (huyết đồ). Theo dõi chức năng gan (định lượng thường xuyên các enzym gan). Giảm liều saquinavir khi cần.

Sildenafil

- *Phân tích*: Khi dùng cùng với saquinavir hay một số kháng protease khác như ritonavir, amprenavir, nồng độ sildenafil trong huyết tương có thể tăng đáng kể, gây ra hạ huyết áp nghiêm trọng, có thể dẫn tới tử vong. Cơ chế là các kháng protease ức chế sự chuyển hoá của sildenafil thông qua CYP_3A_4.

- *Xử lý:* Với người bệnh dùng saquinavir hay các kháng protease khác, việc sử dụng sildenafil phải rất thận trọng, với liều ban đầu thấp, không quá 25mg trong 48 giờ.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Interleukin

- *Phân tích*: Interleulin dùng cùng saquinavir hay các kháng protease, làm tăng nồng độ các kháng protease trong huyết tương, gây tăng độc tính. Cơ chế là interleukin ức chế sự chuyển hoá các kháng protease, thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý*: Phải hiệu chỉnh liều các kháng protease khi bắt đầu dùng và khi ngừng interleukin.

Nevirapin

- *Phân tích:* Dùng đồng thời, nevirapin làm giảm nồng độ các kháng protease trong huyết tương, nên làm giảm tác dụng điều trị, do có thể làm tăng sự chuyển hoá các thuốc này ở gan, thông qua CYP_3A_4.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ nồng độ các kháng protease trong huyết tương khi bắt đầu dùng và khi ngừng nevirapin. Hiệu chỉnh liều các kháng protease khi cần.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Ketoconazol ức chế chuyển hoá saquinavir ở gan, nên làm tăng nồng độ saquinavir trong huyết tương (tăng 1,5 lần) và tăng độc tính của thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu liều lượng không vượt quá 200 mg/ ngày đối với ketoconazol và 1,8g/ ngày đối với saquinavir, không cần thay đổi liều lượng saquinavr. Trường hợp trái lại, phải giảm liều lượng saquinavir.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Do cạnh tranh ở khâu cytochrom P_{450}, saquinavir có thể làm giảm chuyển hoá benzodiazepin, nên làm tăng nồng độ trong huyết tương và tăng độc tính của các thuốc đó (đã được mô tả với triazolam và midazolam).
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh chặt chẽ về các tác dụng độc.

Quinidin hoặc dẫn chất; dihydropyridin; diltiazem; verapamil

- *Phân tích*: Do cạnh tranh ở khâu cytochrom P_{450}, saquinavir có thể làm giảm chuyển hoá các thuốc này, nên làm tăng nồng độ trong huyết tương và tăng độc tính của các thuốc đó.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh chặt chẽ về các tác dụng độc.

SERMORELIN

Sermorelin là một peptid tổng hợp, gồm 29 acid amin, có cấu trúc tương tự với GRF (yếu tố giải phóng hormon tăng trưởng), dùng để đánh giá chức năng các tế bào hướng thân của thuỳ trước tuyến yên và để chẩn đoán trường hợp thiếu hụt hormon tăng trưởng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SERMORELIN ống bột đông khô 50 mcg

- Gerel ống bột đông khô 50 mcg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thận trọng.
- **Thời kỳ mang thai**: Do tác dụng của thuốc trên thai nhi.

SOTALOL

Là thuốc chẹn beta, còn có tác dụng chống loạn nhịp tim và thuộc nhóm III của Vaugham - Williams

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SOTALOL viên nén 80 mg; 160 mg

- Darob viên nén 80 mg; 160 mg
- Sotahexal viên nén 80 mg; 160 mg
- Sotalex viên nén 80 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Người bệnh cao tuổi**: Chống chỉ định tuyệt đối ở người bệnh cao tuổi có các hội chứng sau: Bloc nhĩ-thất không lắp máy tạo nhịp, suy tim sung huyết không kiểm soát được, hen, bệnh phổi và phế quản mạn tính nặng có tắc nghẽn, nhịp tim chậm nặng, bệnh Raynaud, sốc do tim, bệnh xoang (nút Keith - Flack), u tế bào ưa crôm không điều trị, huyết áp thấp, đau thắt Prinzmetal.

- **Các trường hợp khác**: Tăng huyết áp do u tế bào ưa crôm: dùng thuốc phải thận trọng. Quá mẫn với các thuốc chẹn beta.

Cân nhắc lợi ích/ nguy cơ: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ. Tránh sử dụng
- **Suy tim**: Tất cả các thuốc chẹn beta đều làm giảm tần số và lưu lượng tim. Điều này là nguồn gốc của nhiều tai biến tim mạch (nhịp tim quá chậm, lạnh các đầu chi, mất bù ở trường hợp suy tim, suy tim sung huyết), nói chung có liên quan đến bệnh tim đã có.
- **Suy hô hấp, hen**: Nguy cơ cơn hen nặng ở người có tố bẩm. Cần theo dõi người bệnh viêm phế quản mạn tính tắc nghẽn.
- **Các trường hợp khác**: Bloc-nhĩ thất không lắp máy tạo nhịp, suy tim sung huyết không kiểm soát được, nhịp tim chậm nặng, bệnh Raynaud, sốc tim, bệnh xoang (nút Keith – Flack), u tế bào ưa crôm không điều trị, hạ huyết áp, đau thắt Prinzmetal.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Suy thận**: Nửa đời của thuốc chẹn beta bị kéo dài, nhất là khi thuốc chuyển hoá chậm và đào thải qua thận, như trường hợp này. Hiệu chỉnh lại liều lượng cho thích hợp.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tiểu đường**: Các thuốc chẹn beta che lấp các dấu hiệu hạ glucose máu (từ đôi khi toát mồ hôi). Đã thấy những tai biến nghiêm trọng kèm theo hôn mê ở người bệnh tiểu đường điều trị bằng các thuốc uống hạ glucose máu hay bằng insulin.
- **Thời kỳ mang thai**: Các thuốc chẹn beta hình như không gây quái thai và có thể dùng điều trị tăng huyết áp do mang thai. Hiếm có tai biến cho thai nhi (nhịp tim chậm, suy dinh dưỡng, hạ glucose máu) do gan chưa trưởng thành.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích:* Trong nhóm benzamid, chỉ có sultoprid (Barnetil*) có thể gây nguy cơ. Tất cả các thuốc có tác dụng hướng cơ âm tính (chất gây chậm nhịp tim) có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh do cộng thêm các tính chất điện sinh lý của sultoprid.

  Xử lý: Chống chỉ định và phải cấm phối hợp thuốc này.

Bretylium; vincamin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài có từ trước (chỉ có thể thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện các xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp thuốc có khả năng gây tử vong này.

Cisaprid

- *Phân tích:* Kết hợp với sotalol hay nhiều thuốc chống loạn nhịp khác có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Nguyên nhân có thể do hiệp đồng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý*: Chống chỉ định dùng cisaprid cho người bệnh đang dùng các thuốc chống loạn nhịp loại Ia và III.

Chất cản quang có iod

- *Phân tích*: Nếu gặp dị ứng, các chất chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) làm giảm bù tim mạch, đặc biệt trong trường hợp hạ huyết áp hay sốc. Sự tiết adrenalin cho phép cơ thể có một đáp ứng sinh lý bình thường trong trường hợp sốc phản vệ. Chính đáp ứng này đã bị phong bế.
- *Xử lý*: Hỏi tiền sử bệnh tật. Có phải đây là lần đầu mà người bệnh được dùng thuốc cản quang có iod. Khi bị sốc, cơ chế bù bị giảm có thể nguy hiểm, và phải chống chỉ định phối hợp này. Không kê đơn cho những người bệnh có tiền sử dị ứng.

Floctafenin

- *Phân tích:* Nếu có phản ứng dị ứng, các chất chẹn beta làm giảm bù tim mạch, đặc biệt trong trường hợp hạ huyết áp hay sốc.
- *Xử lý*: Hỏi tiền sử bệnh tật. Có phải đây là lần đầu mà người bệnh dùng floctafenin không. Trong trường hợp sốc, sự giảm cơ chế bù có thể nguy hiểm, và phải chống chỉ định phối hợp thuốc này. Không xử lý cho người bệnh có tiền sử dị ứng.

Kháng histamin H_1 không an thần

- *Phân tích*: Tương tác này chỉ mới được mô tả với astemizol (Hismanal*), là kháng histamin H_1 được coi là không có tính chất an thần: tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp các thuốc này. Chọn một kháng histamin không có tác dụng an thần khác, không gây xoắn đỉnh (cetirizin, loratadin).

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do tác dụng hiệp đồng. Vấn đề này chỉ được mô tả với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt dưới dạng tiêm tĩnh mạch là có thể gây rối loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ-thất).
- *Xử lý:* Chống chỉ định và không được kê đơn phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này. Ngay khi dùng đơn độc, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng có thể gây loạn nhịp tim. Không nên tiêm thuốc nhanh, mà phải truyền tĩnh mạch nhỏ giọt liên tục hay cách quãng, thời gian truyền thuốc mỗi lần phải kéo dài ít nhất 60 phút.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này. Cần chọn hoặc một fluoroquinolon khác, hoặc một thuốc khác, tùy theo mục đích điều trị. Nếu phối hợp thuốc này tuyệt đối cần thiết, bắt buộc phải theo dõi điện tâm đồ và lâm sàng, đặc biệt chú ý người có tố bẩm cùng với khoảng QT dài.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Phối hợp thuốc không hợp lý. Đối kháng dược lý, dùng trong trường hợp quá liều các thuốc chẹn beta. Cũng thấy tương tác này khi dùng thuốc nhỏ mắt có chứa các thuốc chẹn beta.
- *Xử lý*: Chỉ có thể quản lý được phối hợp này tại bệnh viện, có lưu ý phân biệt các thuốc chẹn beta có hoạt tính cường giao cảm với các thuốc chẹn beta không có hoạt tính cường giao cảm.

Ziprasidon

- *Phân tích:* Kết hợp với sotalol hay nhiều thuốc chống loạn nhịp khác, tăng nguy cơ loạn nhịp tim đe doạ tính mạng, bao gồm xoắn đỉnh. Có thể do hiệp đồng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định ziprasidon với người bệnh dùng sotalol hay nhiều thuốc chống loạn nhịp khác.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích*: Amiodaron làm nặng thêm chứng nhịp tim chậm do thuốc chẹn beta gây ra. Có thể xuất hiện rối loạn nhịp xoang và bloc nhĩ-thất, đặc biệt với những người bệnh có tiền sử rối loạn nhịp xoang.

- *Xử lý*: Nếu buộc phải phối hợp thuốc, điều quan trọng là phải giảm liều và theo dõi điện tâm đồ. Cần nhớ là amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên tác dụng của tương tác có thể tồn tại nhiều tuần sau khi ngừng điều trị.

Corticoid khoáng

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh khi dùng phối hợp thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp này, và dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi liên tục khoảng QT và định lượng đều đặn kali máu. Cần chú ý đến các dấu hiệu lâm sàng báo trước giảm kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Flecainid hoặc thuốc tương tự; propafenon

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc chống loạn nhịp thuộc các nhóm khác nhau có thể dẫn tới tăng nguy cơ tác dụng phụ về tim (ở khâu tính tự động, dẫn truyền tim, nhịp tim và tính hướng cơ).
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ lâm sàng và điện tâm đồ.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Guanethidin là chất phong bế giải phóng noradrenalin ở sau hạch. Tất cả các chất có tính chất chẹn alpha, chẹn beta, nếu phối hợp với guanethidin, có thể làm tăng xuất hiện hạ huyết áp thế đứng và nhịp tim chậm.
- *Xử lý:* Tăng cường theo dõi huyết áp. Nhấn mạnh đến việc tuân thủ điều trị, giờ giấc uống thuốc, từ khi bắt đầu dùng phối hợp hai thuốc. Cần chú ý với người bệnh cao tuổi.

Halofantrin; pentamidin; quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Dùng phối hợp thuốc này có nguy cơ xuất hiện các xoắn đỉnh, nhất là khi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc này, và dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi liên tục (khoảng QT và định lượng đều đặn kali máu). Có thể có các dấu hiệu báo trước hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Prazosin

- *Phân tích*: Kết hợp với sotalol hay nhiều thuốc chẹn beta khác, nguy cơ hạ huyết áp thế đứng sẽ tăng. Cơ chế còn chưa rõ.

- *Xử lý*: Cần cảnh báo cho người bệnh biết là có thể xuất hiện các triệu chứng hạ huyết áp thế đứng ở những thời gian đầu khi kết hợp thuốc.

Reserpin

- *Phân tích:* Sự giảm sút catecholamin do reserpin gây ra có thể làm tăng tác dụng của thuốc chẹn beta (nhịp tim chậm và hạ huyết áp).
- *Xử lý:* Tương tác này có thể xảy ra, về mặt dược lý, nhưng chưa được mô tả trên lâm sàng. Phải thận trọng và khi có điều gì bất thường cần thông báo về Trung tâm cảnh giác thuốc.

Thuốc cường giao cảm alpha-beta

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý (các thuốc cường giao cảm được dùng trong trường hợp quá liều các thuốc chẹn beta).
- *Xử lý:* Sự đối kháng dược lý này, nếu không được theo dõi liên tục (điện tâm đồ và huyết áp) có thể gây tăng huyết áp, nhịp tim chậm nặng kèm theo sốc tim. Phải lưu ý đến các dạng thuốc (dạng dùng tại chỗ, uống hay tiêm) để đánh giá nguy cơ.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với amphotericin B dưới dạng tiêm. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc này với amphotericin B tiêm, phải đề phòng giảm kali máu bằng cách tăng cường theo dõi chặt chẽ và kiểm tra điện tâm đồ. Trong trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng các thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Baclofen

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và hiệu chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng phối hợp thuốc, đặc biệt thận trọng ở người bệnh cao tuổi.

Bepridil

- *Phân tích*: Vì tác dụng hướng cơ âm tính rõ rệt của các thuốc này, có nguy cơ chậm nhịp tim quá đáng, ngừng xoang, rối loạn dẫn truyền xoang, nhĩ-thất và suy tim.
- *Xử lý:* Chỉ có thể phối hợp thuốc nếu theo dõi được điện tâm đồ đều đặn, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi và lúc bắt đầu điều trị. Cần chú ý khi ngừng hai thuốc đối với người bệnh động mạch vành.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, tăng cường theo dõi huyết áp trong khi điều trị và khi ngừng một trong hai thuốc. Có khi phải hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp. Nhấn mạnh kế hoạch điều trị và yêu cầu tuân thủ. Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Chất chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp suốt thời gian phối hợp thuốc. Tuỳ theo thuốc, hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Hiệu chỉnh liều lượng của một hay hai thuốc khi cần. Thiết lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi ở những người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng, khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh liều lượng, nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị.

Clonidin hoặc thuốc tương tự; methyldopa

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp, một phối hợp có thể thực hiện được về mặt dược lý và điều trị. Cần chú ý sotalol hay được dùng làm thuốc chống loạn nhịp tim hơn là thuốc chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong khi điều trị và khi ngừng một trong hai thuốc. Cẩn thận không ngừng đột ngột clonidin, vì nguy cơ tăng áp lực trong sọ và khả năng chảy máu não. Nếu cần, ngừng clonidin rất từ từ. Tiến hành hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp, khi cần. Nhấn mạnh với người bệnh về kế hoạch dùng thuốc và yêu cầu tuân thủ. Cần đặc biệt cảnh giác khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp, và hiệu chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng clozapin.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Dextropropoxyphen có tác dụng hạ huyết áp nhẹ. Phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, sẽ tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Cần phải theo dõi huyết áp khi phối hợp thuốc (trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Hạ huyết áp nặng hay nhẹ tuỳ thuộc thuốc đã dùng. Khi cần, điều chỉnh liều lượng một hoặc hai thuốc cho thích

hợp. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã), và khuyên nên chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh liều lượng, khi thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị.

Diltiazem; verapamil

- *Phân tích:* Vì tác dụng hướng cơ âm tính rõ rệt của các thuốc này, có nguy cơ chậm rõ rệt nhịp tim, ngừng xoang, rối loạn dẫn truyền xoang, nhĩ-thất và suy tim.
- *Xử lý*: Chỉ phối hợp thuốc nếu theo dõi được đều đặn điện tâm đồ, đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi và lúc bắt đầu điều trị. Cần thận trọng khi ngừng hai thuốc ở người bệnh động mạch vành.

Disopyramid

- *Phân tích:* Tăng tác dụng của các thuốc chẹn beta. Nguy cơ xuất hiện rối loạn tính co cơ, làm chậm tần số tim và giảm dẫn truyền tim.
- *Xử lý*: Cần tăng cường theo dõi lâm sàng và theo dõi điện tâm đồ khi phối hợp thuốc.

Ergotamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đây là trường hợp phối hợp hai thuốc co mạch ngoại biên. Phối hợp này gặp trong trường hợp đau nửa đầu dai dẳng. Một số hiếm trường hợp thiếu máu cục bộ ngoại biên nghiêm trọng, kèm theo phải cắt cụt chi đã được mô tả. Cần phải theo dõi thật chặt những phối hợp với propanolol, oxprenolol; methylsergid cũng có thể kể trong số đó.
- *Xử lý*: Có thể thực hiện phối hợp thuốc này, nhưng phải theo dõi lâm sàng, nhất là theo dõi xuất hiện tác dụng phụ lúc bắt đầu và trong những tuần điều trị đầu tiên. Ngừng điều trị ngay lập tức khi thấy bất kỳ dấu hiệu báo động nhỏ nào. Hỏi người bệnh thường xuyên về những cảm giác có thể có ở đầu các chi do tuần hoàn kém.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải đề phòng hạ kali máu thông qua theo dõi chặt chẽ người bệnh, và theo dõi điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp tim. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Glucagon

- *Phân tích*: Glucagon làm tăng tần số tim, và tăng tính co cơ tim (điều trị quá liều thuốc chẹn beta). Ngoài ra, đáp ứng tăng glucose máu mong đợi bằng cách điều trị với glucagon sẽ giảm ở người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta.
- *Xử lý:* Tất cả phụ thuộc vào mục đích điều trị. Phối hợp thuốc có thể được thực hiện, thậm chí được khuyến nghị trong trường hợp thứ nhất (điều trị quá liều thuốc chẹn beta), nhưng không được khuyến nghị với trường hợp thứ hai.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp sotalol với các glucocorticoid, cần dự phòng hạ kali máu thông qua tăng cường theo dõi người bệnh và theo dõi điện tâm đồ. Khi có xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp tim. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Có thể sử dụng hai thuốc này, nhưng còn tranh cãi tùy theo thuốc chẹn beta được dùng, và sinh lý bệnh học của người bệnh. Tăng nguy cơ nhịp tim chậm. Sotalol là thuốc chẹn beta thường được dùng như thuốc chống loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này dành cho bác sĩ chuyên khoa trong một số chỉ định rõ ràng, với điều kiện có thể theo dõi được những tác dụng của phối hợp hai thuốc này (điện tâm đồ).

Insulin; sulfamid chống tiểu đường

- *Phân tích*: Thuốc chẹn beta có thể che lấp triệu chứng hạ glucose máu, và làm tăng tác dụng của các sulfamid chống tiểu đường và của insulin trong tiểu đường. Điều này có thể dẫn tới hôn mê hạ glucose máu mà không có những dấu hiệu báo trước.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, thông báo cho người bệnh biết về nguy cơ có thể xuất hiện những dấu hiệu hạ glucose máu (nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, run, hồi hộp, cảm giác đói, lo âu...). Để điều trị tăng huyết áp ở người tiểu đường, nên chọn các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

Nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích:* Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.

- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi dùng và khi ngừng một trong hai thuốc, đặc biệt chú ý đối với người bệnh cao tuổi.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn quan trọng của các thuốc an thần kinh dẫn xuất của phenothiazin.
- *Xử lý:* Mặc dầu sotalol được kê đơn như một thuốc chống loạn nhịp tim, hơn là một thuốc hạ huyết áp; nếu cần phối hợp thuốc này vẫn phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp. Nhấn mạnh đến kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ trong điều trị. Cần cảnh giác đặc biệt khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn tới những biến động quan trọng về huyết áp.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO hiếm khi được sử dụng, tương tác rất nhiều, do đó hiếm có những đơn ghi thuốc này, nên có ít nhận xét về cảnh giác thuốc. Cũng vẫn nên thận trọng sau khi ngừng thuốc, phải đợi một thời gian từ 2 đến 3 tuần lễ mới dùng các thuốc ức chế MAO.

Tacrin

- *Phân tích:* Tác dụng gây chậm nhịp tim của tacrin có nguy cơ cộng thêm vào với tác dụng của các chất chẹn beta.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp thuốc này, phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ đều đặn. Khuyên người bệnh báo cho bác sĩ khi có cảm giác khó chịu về tim.

Tetracosactid

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, chậm nhịp tim, và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp giữa tetracosactid và sotalol, phải dự phòng hạ kali máu bằng tăng cường theo dõi, và kiểm tra điện tâm đồ. Khi có xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Ức chế phosphodiesterase do theophylin và các dẫn chất của nó sẽ kéo theo kích thích các thụ thể beta adrenergic, do đó có tác dụng đối kháng.

- *Xử lý*: Theo dõi tác dụng đối kháng có thể xảy ra khi bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị. Hỏi người bệnh khi cấp phát lại đơn thuốc. Tương tác này đã được mô tả, nhưng còn cần thu thập thêm tài liệu. Bác sĩ kê đơn và người phát thuốc cần luôn luôn cảnh giác. Chuyển về Trung tâm cảnh giác thuốc những nhận xét thu thập được.

Thuốc an thần kinh khác nhau

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, tăng cường theo dõi huyết áp trong khi điều trị, và khi ngừng một trong hai thuốc. Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp khi cần. Nhấn mạnh đến kế hoạch dùng thuốc và tuân thủ điều trị. Cần đặc biệt cảnh giác khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Có thể kéo dài tình trạng hạ huyết áp, vì làm mất phản xạ đáp ứng của tim do cảm ứng các thụ thể beta - adrenergic. Nhược điểm này có thể khắc phục bằng cách dùng dobutamin, dopamin hay isoproterenol... một cách rất thận trọng.
- *Xử lý:* Bác sĩ gây mê phải theo dõi đầy đủ (máy theo dõi liên tục) để có thể can thiệp bất kỳ lúc nào.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích:* Tương tác tùy thuộc tác dụng đối với tim và gây chậm nhịp tim của một số thuốc chẹn beta.
- *Xử lý:* Khi phải phẫu thuật, khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đã dùng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Cần hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp; xây dựng kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh người bệnh phải tuân thủ. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo (hay nhờ đo) đều đặn huyết áp cho tới khi đạt được cân bằng trong điều trị.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt tính

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá và gây giảm tác dụng của thuốc phối hợp. Tương tác này xuất hiện khi dùng atenolol, metoprolol, propranolol.
- *Xử lý*: Dùng thuốc kháng acid và thuốc phối hợp phải cách nhau ít nhất 2 giờ. Cần nhớ các thuốc kháng acid thường được dùng 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp. Thường sotalol chỉ dùng làm thuốc chống loạn nhịp.
- *Xử lý*: Cần phải hiệu chỉnh liều cho thích hợp; xây dựng một kế hoạch dùng thuốc, và yêu cầu người bệnh tuân thủ. Lúc bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo (hay nhờ đo) huyết áp đều đặn cho đến khi có cân bằng trong điều trị.

Thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh (rối loạn nhịp thất) khi phối hợp một thuốc lợi tiểu thải kali với thuốc chống loạn nhịp. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp một thuốc lợi tiểu thải kali với thuốc chống loạn nhịp tim này, phải dự phòng hạ kali máu bằng cách bổ sung kali và khi cần thì phải làm điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Thuốc nhuận tràng làm trơn dùng lâu dài có thể dẫn tới hạ kali máu, do đó tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp với sotalol. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Phải theo dõi khi phối hợp thuốc này. Tốt nhất hoặc ngừng thuốc nhuận tràng, hoặc dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích*: Có nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Giảm kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Tốt hơn hết là ngừng dùng thuốc nhuận tràng. Nếu cần phối hợp, phải dự phòng hạ kali máu thông qua tăng cường theo dõi, và theo dõi điện tâm đồ. Nếu xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp tim. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác dược lực; tăng tác dụng alpha adrenergic với các hậu quả như hạ huyết áp, nhịp tim chậm và có thể bloc tim.

- *Xử lý:* Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp và theo dõi chặt chẽ huyết áp. Khuyên người bệnh tự theo dõi huyết áp.

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp. Nhưng sotalol thường được dùng làm thuốc chống loạn nhịp tim hơn là thuốc chống tăng huyết áp. Có thể phối hợp dihydropyridin với các thuốc chẹn beta với điều kiện phải chọn đúng thuốc dihydropyridin, và có chỉ định đúng.
- *Xử lý*: Hiếm khi sotalol được dùng làm thuốc chống tăng huyết áp, nhưng mục đích điều trị có thể là chữa đồng thời tăng huyết áp và loạn nhịp tim. Trong trường hợp này, cần lập kế hoạch dùng thuốc và yêu cầu tuân thủ. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo (hay nhờ đo) huyết áp đều đặn cho đến khi có kết quả ổn định trong điều trị. Hiệu chỉnh liều lượng, nếu cần.

Indometacin hoặc dẫn chất pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp ở thận prostaglandin gây giãn mạch và/ hoặc kéo theo giữ nước và natri. Có nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý:* Phải lưu ý tương tác này khi kê đơn, đặc biệt với indometacin và các salicylat liều cao. đảm bảo cung cấp nước đầy đủ cho người bệnh. Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Xác định tính ổn định của huyết áp, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh thường xuyên tự theo dõi huyết áp.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Hiệu chỉnh liều lượng khi cần. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ điều trị. Cần đặc biệt cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hay thuốc có thể gây hạ huyết áp với các thuốc gây mê barbituric có thể gây hạ huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Chỉ sử dụng các thuốc gây mê ở bệnh viện và có theo dõi người bệnh chặt chẽ. Khi khám trước phẫu thuật, bác sĩ gây mê phải lưu ý các tương tác nói trên để tính liều thuốc gây mê cần thiết.

SPARFLOXACIN

Kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolon

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MOXIFLOXACIN

- Avelox viên bao phin 400 mg

GREPAFLOXACIN

- Raxar

SPARFLOXACIN viên nén 200 mg; viên nén bao phim 200 mg ; Zagam

- Flospar viên nén bọc 200 mg
- Genspar viên nén bọc 200 mg
- Omniflox viên nén bọc 200 mg
- Sparbact viên nén bọc 200 mg
- Spardac viên nén bọc 200 mg
- Spartin viên nén bọc 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Các quinolon qua được sữa mẹ.
- **Thiếu hụt G_6PD**: Các quinolon gây các cơn tan máu cấp tính trong trường hợp thiếu hụt G_6PD trong hồng cầu.
- **Trẻ nhỏ - trẻ còn bú**: Tác dụng trên sụn nối.
- **Thời kỳ mang thai**: Không được dùng các quinolon cho người mang thai. Vì không chứng minh được các quinolon chỉ có tác dụng hạn chế trên ADN của vi khuẩn, nên cần tránh dùng trong khi mang thai.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với nhóm thuốc này. Phơi nắng hay chiếu tia tử ngoại: Độc tính nặng với ánh sáng. Tiền sử bệnh về gân.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Động kinh**: Acid nalidixic có thể gây các cơn co giật.
- **Suy gan**: Do chậm bất hoạt thuốc.
- **Suy thận**: Do các quinolon đào thải chủ yếu qua thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Cấm phối hợp hai thuốc này. Cần chọn một thuốc chống loạn nhịp tim khác, hay một fluoroquinolon khác.

Benzamid; bretylium; disopyramid; halofantrin; pentamidin; procainamid; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol; vincamin;

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc. Nên chọn một fluoroquinolon khác, hoặc một thuốc khác, tuỳ mục tiêu điều trị. Nếu phối hợp thuốc thật sự cần thiết, thì bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ, đặc biệt ở người có yếu tố bẩm sinh với khoảng QT dài.

Bepridil

- *Phân tích*: Kết hợp với một số quinolon như sparfloxacin, grepafloxacin, nguy cơ có loạn nhịp nặng có thể gây tử vong, kể cả xoắn đỉnh sẽ tăng. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Sparfloxacin chống chỉ định ở người bệnh điều trị với những thuốc kéo dài khoảng QT, như bepridil. Tương tự, grepafloxacin cũng chống chỉ định trong trường hợp này, trừ khi có theo dõi chức năng tim liên tục (trong bệnh viện). Các quinolon khác không kéo dài khoảng QT hay không bị CYP_3A_4 chuyển hoá có thể dùng để thay thế.

Cisaprid

- *Phân tích*: Các tác dụng phụ về tim mạch của cisaprid tăng và tác dụng dược lý của sparfloxacin cũng tăng khi kết hợp hai thuốc này. Cơ chế: Tốc độ hấp thu sparfloxacin tăng khi kết hợp hai thuốc.
- *Xử lý*: Chống chỉ định sparfloxacin với người bệnh đang dùng các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT, hoặc các thuốc đã biết trước là có thể gây xoắn đỉnh như cisaprid. Nguy cơ gây các tác dụng phụ về tim mạch đặc biệt cần lưu ý ở người bệnh có bệnh tim từ trước, có khoảng QT kéo dài, có loạn nhịp hay mất cân bằng điện giải.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Việc phối hợp với sparfloxacin, grepafloxacin làm tăng nguy cơ loạn nhịp đe doạ tính mạng bao gồm xoắn đỉnh. Cơ chế còn chưa rõ.

- *Xử lý*: Chống chỉ định sparfloxacin, grepafloxacin ở người bệnh đang dùng các thuốc kéo dài khoảng QT hoặc không bị chuyển hoá bởi isoenzym CYP_3A_4.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng

- *Phân tích:* Việc phối hợp với sparfloxacin hay một vài quinolon khác (grepafloxacin) làm tăng nguy cơ loạn nhịp nặng, kể cả xoắn đỉnh có thể dẫn đến tử vong. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Chống chỉ định sparfloxacin, grefloxacin ở người bệnh dùng các thuốc kéo dài khoảng QT, như các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Những quindon không có tác dụng kéo dài khoảng QT hoặc không bị chuyển hoá bởi isoenzym CYP_3A_4 có thể dùng để thay thế sparfloxacin, grepafloxacin.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác này mới chỉ được mô tả với một kháng histamin H là astemizol (Hismanal). Tăng nguy cơ xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp thuốc. Nên chọn một fluoroquinolon khác, hoặc là một kháng histamin không an thần khác không gây xoắn đỉnh (cetirizin, loratadin).

Ziprasidon

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với sparfloxacin, moxifloxacin thì nguy cơ loạn nhịp đe doạ tính mạng bao gồm cả xoắn đỉnh. Có thể là do hiệp đồng các tác dụng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng ziprasidon ở người bệnh đang dùng sparfloxacin hay moxifloxacin.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amphotericin B; corticoid - khoáng; glucocorticoid; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc nhuận tràng kích thích; tetracosactid

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc này làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc. Nên dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Furosemid

- *Phân tích*: Chỉ thấy tương tác này khi phối hợp với sparfloxacin (Zagam*): Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng các tác dụng điện sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh.

- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc này. Nên dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Macrolid

- *Phân tích*: Chỉ thấy tương tác này khi phối hợp với sparfloxacin (Zagam*). Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng các tác dụng điện sinh lý khi dùng cùng với erythromycin tiêm tĩnh mạch (chưa có tài liệu nói tới các macrolid khác). Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện cho xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp này. Nên dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi liên tục khoảng QT và phải kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Didanosid

- *Phân tích:* Tăng pH ở dạ dày, do có chất kháng acid trong viên nén didanosid, có thể làm giảm hấp thu theo đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Tương tác này có thể gây thất bại trong điều trị bằng kháng sinh trị liệu nếu hai thuốc được dùng đồng thời. Khuyên người bệnh nên dùng hai thuốc này cách nhau 2 giờ.

Sắt

- *Phân tích*: Các quinolon nói chung và các fluoroquinolon nói riêng, khi uống sẽ tạo phức với các cation hoá trị 2 và 3 như nhôm, magnesi, calci, sắt và kẽm v.v... Tôn trọng triệt để khoảng cách trên 2 giờ giữa các lần uống hai thuốc.
- *Xử lý*: Phải lưu ý đến tương tác và khuyên người bệnh tôn trọng khoảng cách giữa uống hai thuốc ít nhất 2 giờ.

Sucralfat

- *Phân tích*: Dùng quinolon cùng sucralfat, tác dụng dược lý của các quinolon, như sparfloxacin sẽ giảm, do sự hấp thu ở ống tiêu hoá giảm.
- *Xử lý*: Nếu không tránh được kết hợp hai thuốc này, thì dùng sucralfat ít nhất 6 giờ kể từ lúc dùng quinolon.

Theophylin hoặc các dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng nửa đời của theophylin, có thể do ức chế cạnh tranh ở vị trí liên kết với cytochrom P_{450} (đặc biệt với ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin,

pefloxacin). Tăng nồng độ trong huyết thanh và độc tính với thần kinh của xanthin.

- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng, và nếu cần, hiệu chỉnh liều lượng theo nồng độ theophylin trong huyết thanh trong khi dùng và khi ngừng dùng các quinolon nói trên. Cũng có thể thay đổi chiến lược điều trị với kháng sinh theo nguy cơ quá liều theophylin.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt tính

- *Phân tích*: Các quinolon nói chung và các fluoroquinolon nói riêng khi uống sẽ tạo phức với các cation hoá trị 2 hay 3, như nhôm, magnesi, calci, sắt và kẽm v.v... làm giảm hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Cần cách nhau ít nhất 2 giờ giữa lần uống thuốc kháng acid với lần uống thuốc này. Nhớ là thuốc kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, và ăn là nguyên nhân của tăng tiết dịch vị.

STEROID GÂY ĐỒNG HOÁ, ALKYL HOÁ Ở C17

Dẫn chất androgen, trên lý thuyết ít tác dụng nam hoá, đồng thời gây đồng hoá mạnh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MESTEROLON

- Provironum viên nén 25 mg

NANDROLON ống tiêm 10 mg/1mL; 20 mg/2mL; 25 mg/1mL

- Durabolin ống tiêm 10 mg/1mL
- Extraboline ống tiêm 20 mg/2mL
- Metabol 25 ống tiêm 25 mg/1mL

NANDROLON DECANOAT ống tiêm 50 mg/1mL; 25 mg/1mL

- Deca - Durabolin ống tiêm 50 mg/1mL
- Matader 25 ống tiêm 25 mg/1mL

TESTOSTERON

- Androgel gel bôi da 50 mg/5g

TESTOSTERON DECANOAT ống tiêm 250 mg/1mL

- Sustanon 250 ống tiêm 250 mg/1mL

TESTOSTERON UNDECANOAT

- Andriol nang 40 mg

TESTOSTERON heptylat ống tiêm 50 mg/1mL; 100 mg/1mL; 250 mg/1mL

- Heptylat de testosteron ống tiêm 50 mg/1mL; 100 mg/1mL; 250 mg/1 mL

TESTOSTERON ENANTHAT ống tiêm 250 mg/1mL

- Testosteron enanthate ống tiêm 250 mg/1mL
- Testoviron Depot ống tiêm 250 mg/1mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Do các steroid qua được sữa mẹ.
- **Trẻ em:** Việc dùng các thuốc gây đồng hóa cho trẻ nhỏ là vấn đề còn đang tranh cãi. Ngoài những tác dụng nam hóa, thuốc có thể gây những rối loạn nghiêm trọng và vĩnh viễn về tăng trưởng. Đối với trẻ em gái chưa đến tuổi dậy thì, tuyệt đối chống chỉ định loại thuốc này.
- **Thời kỳ mang thai:** Thuốc đồng hoá gây nam hóa thai nhi nữ, có thể gây tính ái nam ái nữ giả ở các mức độ khác nhau, tùy thời gian bắt đầu dùng thuốc.
- **Phì đại tuyến tiền liệt; u tuyến tiền liệt**: Chống chỉ định kinh điển, vì testosteron kích thích tăng sinh các khối u tuyến tiền liệt có từ trước.
- **Suy gan:** Thuốc đồng hóa độc với gan, có thể gây vàng da do ứ mật trong gan.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy tim:** Thuốc đồng hoá có thể gây phù nề, giữ natri và nước, phải tránh sử dụng ở những người suy tim.
- **Suy thận**: Thuốc đồng hoá có thể gây phù nề, giữ natri và nước, phải tránh sử dụng ở những người suy thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Corticoid - khoáng; glucocorticoid; tetracosactid

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện phù nề. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Cân nhắc xem có cần ghi đơn cả hai thuốc không? Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp và theo dõi ion đồ. Cần chú ý đến việc sử dụng "giấu diếm" các steroid đồng hoá (ở những vận động viên).

Cyclosporin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ cyclosporin trong huyết tương do tăng hấp thu hặc do ức chế chuyển hoá ở gan.
- *Xử lý*: Do có khác nhau lớn giữa các cá thể, cho nên lúc đầu chỉ dùng nửa liều (50% liều dùng), và thường xuyên hiệu chỉnh liều cyclosporin khi lắt đầu, trong khi và khi ngừng dùng chất đồng hoá.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tác dụng chống đông máu tăng do một cơ chế chưa được gải thích rõ ràng. Có thể do giảm lượng các tiền yếu tố đông máu, hay do dị hoá và do tăng ái lực của các thụ thể với chất chống đông máu.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều lượng lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị, chú ý đến trình tự thời gian dùng mỗi thứ thuốc. Theo dõi người bệnh bằng đo tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) hay tỉ lệ prothrombin (TP).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Biguanid; insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Steroid đồng hoá có thể làm hạ glucose máu. Tương tác này lã được xác nhận với một số steroid đồng hoá.
- *Xử lý*: Cần tăng cường theo dõi glucose máu, thông báo cho người bệnh bết nguy cơ (dấu hiệu hạ glucose máu) và hiệu chỉnh liều cho thích hợp. Các dấu hiệu hạ glucose máu bao gồm: các dấu hiệu do tiết quá nhiều adrenalin như đổ mồ hôi, run rẩy, nhịp tim nhanh, lo âu, đói; các dấu hiệu do loạn chức năng hệ thần kinh trung ương như cảm giác khó chịu, nhức đầu, rối loạn thị giác, giảm sự sắc sảo về trí tuệ, lú lẫn, ứng xử bất thường, co giật, mất ý thức.

SUCCINIMID

Thuốc kháng oxalat niệu (làm giảm đào thải acid oxalic ra nước tiểu)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SUCCINIMID gói bột uống 3g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Không dùng cho người mang thai hay nghi ngờ mang thã.

SUCRALFAT

Chất chống loét, tác dụng chủ yếu là bảo vệ các niêm mạc đường tiêu hoá bị tổn thương

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SUCRALFAT viên nén 1g; hỗn dịch uống 1g; gói bột 1g

- Sucrabes viên nén 1g
- Sucrace viên nén; hỗn dịch uống 1g
- Ulcar gói bột; viên nén 1g
- Sucrafar 1g
- Sucrat gel 1g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy thận**: Nguy cơ tích lũy nhôm trong các mô (bệnh não) trong trường hợp suy thận kéo dài.
- **Các trường hợp khác**: Tránh dùng lâu dài trong cường tuyến cận giáp và bệnh còi xương loạn dưỡng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Giảm hấp thu digoxin.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải tôn trọng uống mỗi thuốc cách nhau 2 giờ.

Kháng sinh nhóm quinolon

- *Phân tích*: Giảm hấp thu, đã được mô tả với ciprofloxacin, norfloxacin và lomefloxacin.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải tôn trọng uống mỗi thuốc cách nhau 2 giờ.

Penicilamin

- *Phân tích:* Dùng cùng với sucralfat thì hiệu quả của penicilamin giảm thiểu hoặc mất đi. Có thể là do sucralfat giải phóng một lượng nhỏ ion

nhôm tự do trong dạ dày, sẽ tạo phức với penicilamin và ngăn cản sự hấp thu của chất này.

- *Xử lý:* Dùng hai thuốc cách xa nhau. Nếu cần dùng đồng thời, phải hiệu chỉnh liều penicilamin.

Phenytoin; vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các thuốc này khi có mặt sucralfat, do tương tác dược động học về hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Tôn trọng khoảng cách 2 giờ giữa hai lần uống hai thuốc này. Chất kháng acid tốt nhất được uống sau bữa ăn (có tăng tiết acid khi ăn).

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt tính

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc này có thể có lợi, tuy nhiên việc dùng đồng thời hai thuốc sẽ làm giảm liên kết giữa sucralfat với niêm mạc.
- *Xử lý*: Phải có một khoảng cách ít nhất 2 giờ giữa hai lần uống chất kháng acid và lần uống thuốc. Nhớ là các thuốc kháng acid thường được dùng 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, và ăn-uống là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

Thuốc kháng giáp tổng hợp

- *Phân tích*: Giảm hấp thu thyroxin làm giảm hoạt tính của nó. Tương tác dược động học về hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống mỗi thuốc cách nhau 2 giờ.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các thuốc này khi có mặt sucralfat (tương tác dược động học về hấp thu thuốc).
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh phải tôn trọng uống mỗi thuốc cách nhau 2 giờ.

Vitamin A

- *Phân tích:* Dùng đồng thời các thuốc này làm giảm hấp thu và giảm hoạt tính của các thuốc do tương tác dược động học về hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh tránh dùng hai thuốc này đồng thời, dùng vitamin A hai giờ trước hoặc bốn giờ sau khi dùng sucralfat.

SULFAMID CHỐNG TIỂU ĐƯỜNG

Sulfamid kích thích tiết insulin nội sinh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CLORPROPAMID viên nén 250 mg

- Apo- Chlorpropamide viên nén 250 mg
- Diabinese viên nén 250 mg

GLIBENCLAMID viên nén 3,5 mg; viên nén 5 mg

- Apo-Glyburide viên nén 5mg
- Betanase viên nén 5 mg
- Clamide viên nén 5 mg
- Daonil viên nén 5 mg
- Glibenclamide viên nén 5 mg
- Glibenhexal viên nén 3,5 mg
- Maninil viên nén 1,75 mg; 3,5 mg; 5mg

GLICLAZID viên nén 80 mg

- Clibite viên nén 80 mg
- Diamicron viên nén 80 mg
- Glidabet viên nén 80 mg
- Predian viên nén 80 mg
- Reclide viên nén 80 mg
- Zidenol viên nén 80 mg

GLIPIZID viên nén tác dụng chậm 5 mg; viên nén 5 mg

- Dibizide viên nén 5 mg
- Glucotrol XL viên nén tác dụng chậm 5 mg
- Glibenese viên nén 5 mg
- Minidiab viên nén 2,5 mg; 5 mg

GLIQUIDON viên nén 30 mg

- Glurenorm viên nén 30 mg

TOLBUTAMID viên nén 500 mg

- Tolbutamid viên nén 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Có nguy cơ thuốc qua được sữa mẹ (được mô tả với clorpropamid), có thể gây hạ glucose máu ở trẻ bú mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Sulfamid hạ glucose máu gây quái thai ở một số loài động vật và được coi là nguyên nhân gây sẩy thai và các dị tật. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ có bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin hay trở thành tiểu đường trong lúc mang thai, bắt buộc phải điều trị bằng insulin.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em:** Bệnh tiểu đường týp I ở trẻ em hoặc thiếu niên không phải là một chỉ định của các sulfamid chống tiểu đường.
- **Suy gan, suy thận:** Dùng liều thấp.
- **Các trường hợp khác:** Quá mẫn cảm với sulfamid.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Uống rượu**: Bản thân rượu có tính chất hạ glucose máu, nên làm tăng tác dụng của các sulfamid chống tiểu đường.
- **Người bệnh cao tuổi**: Người bệnh cao tuổi đặc biệt nhạy cảm với các tai biến do hạ glucose máu, và tình trạng quá liều thường hay gặp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Probenecid

- *Phân tích:* Probenecid ức chế bài tiết các sulfamid qua thận. Tương tác này có thể được sử dụng để giảm liều lượng các sulfamid, nhưng độc tính của bản thân sulfamid làm cho liệu pháp nguy hiểm, khi vô ý phối hợp thuốc (nguy cơ hạ glucose máu).
- *Xử lý*: Sử dụng probenecid để làm chậm đào thải nhiều thuốc có thể và đã được thực hiện để làm giảm liều lượng một số thuốc. Vấn đề là phải rất cảnh giác về nguy cơ tiềm tàng của biện pháp và độc tính của thuốc phối hợp. Cần xem xét bối cảnh sinh lý bệnh học cụ thể.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Tăng đáng kể tác dụng hạ glucose máu do các dẫn chất imidazol ức chế cytochrom P_{450}. Theo dõi glucose máu. Tương tác này chủ yếu được mô tả với miconazol và fluconazol.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải báo trước cho người bệnh nguy cơ hạ glucose máu để tăng cường tự theo dõi. Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp, lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Danazol

- *Phân tích*: Danazol làm tăng glucose máu và tăng sự kháng insulin.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose máu. Khuyên người bệnh tăng cường tự theo dõi và khi cần, hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp bắt đầu, khi đang và khi ngừng điều trị với danazol.

Glucagon

- *Phân tích*: Tương tác dược lực học. Glucagon tạo điều kiện đồng thời cho sự tân tạo glucose và sự thủy phân glycogen, bằng cách cảm ứng adenylcyclase để sinh AMP vòng. Hậu quả là tăng nồng độ glucose trong huyết tương.
- *Xử lý*: Phối hợp glucagon với các thuốc hạ glucose máu là không hợp lý, trừ trường hợp cần đối kháng dược lý.

Glucocorticoid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của các sulfamid chống tiểu đường do tính chất tăng glucose máu gián tiếp của thuốc này. Giảm tính dung nạp glucid do corticoid và có nguy cơ nhiễm ceton.
- *Xử lý*: Phải tính tới tác dụng của các corticoid khi điều trị với các thuốc chống tiểu đường. Cần lập cân bằng nồng độ glucose trong máu lúc bắt đầu, lúc đang và sau khi điều trị với corticoid. Thông báo cho người bệnh về những biến động glucose máu, và lập kế hoạch dùng thuốc.

Methenamin

- *Phân tích*: Trong nước tiểu acid, methenamin giáng hoá thành formol gây nguy cơ kết tủa các sulfamid ít hoà tan, có thể dẫn đến tinh thể niệu và sỏi thận.
- *Xử lý:* Tốt hơn là nên thay đổi thuốc.

Pyrazol

- *Phân tích*: Các prostaglandin tham gia cơ chế điều hoà glucose máu, do đó làm tăng nguy cơ hạ glucose máu. Ngoài ra, các thuốc chống viêm không steroid liên kết mạnh với các protein huyết tương, nên có nguy cơ đẩy sulfamid khỏi liên kết với protein huyết tương.

- *Xử lý*: Có thể thấy những biến động nhẹ glucose máu, đòi hỏi phải hệu chỉnh liều lượng lúc bắt đầu, trong khi và sau khi ngừng điều trị với các pyrazol. Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi và lập một chương trình dùng thuốc đều đặn.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}. Có nguy cơ quan trọng trong cạnh tranh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này gây giảm chuyển hoá các thuốc đó, và có nguy cơ gây tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ hạ glucose máu có thể dẫn tới hôn mê do hạ glucose máu (đã được mô tả với tolbutamid). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Đo đều đặn glucose máu, và nếu cần thì giảm liều lượng sulfanid chống tiểu đường.

Rượu

- *Phân tích*: Rượu làm tăng tác dụng hạ glucose máu của các thuốc chống tiểu đường do một cơ chế chưa hoàn toàn sáng tỏ. Có thể sự tân tạo glucose ở gan bị rượu ức chế. Với clorpropamid (Diabinese*) và ở mức độ thấp hơn, với tolbutamid (Dolipol*), glibenclamid (Daonil*, Euglucan*), glipizid (Glibenese*, Minidiab*), có nguy cơ gây tác dụng antabuse (kiểu disulfiram) do có tương tác với cơ chế của rượu: có một tỉ lệ bất thường acetaldehyd tích lũy ở mô (ức chế enzym) kéo theo một số dấu hiệu lâm sàng, như các cơn vận mạch, giãn mạch mạnh, nhịp tim nhanh, nhiệt độ cao, buồn nôn, nôn, phát ban ngoài da, đôi khi hạ huyết áp và trụy tim mạch. Các triệu chứng này nặng hay nhẹ tùy lượng rượu đã uống.
- *Xử lý*: Ở một số người, rất khó kiểm soát lượng rượu uống. Cần làm cho họ có ý thức cảnh giác trước nguy cơ hạ glucose máu, và hạn chế đến mức tối đa lượng rượu uống. Đặc biệt tránh uống rượu lúc đói. Nếu đã biết người bệnh uống rượu thì tránh không dùng clorpropamid (Diabinese*). Chọn một sulfonylurea khác.

Tetracosactid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của insulin do tính chất kích thích bài tiết corticoid làm tăng glucose máu gián tiếp. Giảm dung nạp glucid do corticoid và có nguy cơ nhiễm ceton.
- *Xử lý*: Cần tính tới các tác dụng của tetracosactid làm tăng corticoid khi điều trị với các thuốc chống tiểu đường. Cần thiết lập cân bằng glucose máu lúc bắt đầu, trong khi và sau khi điều trị với tetracosactid. Thông báo cho người bệnh các nguy cơ về biến động glucose máu và lập kế hoạch dùng thuốc đều đặn.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Các thuốc có tác dụng kiềm hoá nước tiểu làm tăng sự đào thải clorpropamid (Diabinese). Cơ chế là do khi pH của nước tiểu tăng, thì sự thanh lọc clorpropamid qua thận cũng tăng.
- *Xử lý:* Việc kiềm hoá nước tiểu là có ích để điều trị nhiễm độc clorpropamid. Nhưng khi người bệnh dùng clorpropamid bình thường, lại dùng thêm thuốc có tác dụng kiềm hoá nước tiểu như natribicarbonat, thì phải theo dõi nồng độ glucose máu, và nếu cần, phải tăng liều clorpromamid.

Thuốc lợi tiểu thiazid

- *Phân tích*: Thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng glucose máu khi đói và làm giảm tác dụng hạ glucose máu của sulfonylurê. Tác dụng này xuất hiện cùng hiện tượng hạ natri máu sau khi uống thuốc lợi tiểu thiazid vài ngày đến vài tháng. Cơ chế các thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm tính nhạy cảm của mô với insulin, làm giảm tiết insulin hoặc làm tăng đào thải kali, gây tăng glucose máu.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ glucose máu ở người bệnh có glucose máu tăng cao, có thể tăng liều sulfonylurea.

Thuốc ức chế monoamino oxidase (MAOI)

- *Phân tích*: Các thuốc ức chế MAO làm tăng tác dụng hạ glucose máu của sulfonylurea. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu bắt buộc phải kết hợp sulfonylurea với các thuốc ức chế MAO, phải theo dõi cẩn thận người bệnh. Nếu glucose máu bị hạ quá thấp, phải hiệu chỉnh liều các thuốc.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Alopurinol có thể ức chế clopropamid tiết qua ống thận, dẫn tới nguy cơ hạ glucose máu nghiêm trọng do tăng nửa đời của clorpropamid.
- *Xử lý*: Đặc biệt cảnh giác khi sử dụng những thuốc này ở người suy thận khi dùng hai thuốc này. Theo dõi chặt chẽ glucose máu lúc bắt đầu, trong khi và sau khi ngừng điều trị alopurinol. Tương tác này mới chỉ được mô tả với clorpropamid và không nói tới các sulfamid chống tiểu đường khác. Như vậy, tốt hơn nên dùng một thuốc chống tiểu đường khác nếu có thể.

Asparaginase

- *Phân tích*: Asparaginase có thể làm rối loạn cân bằng glucose máu do tính chất gây tăng glucose máu.

- *Xử lý:* Theo dõi glucose máu, đặc biệt ở những người bệnh tiểu đường, trong và sau khi điều trị với asparaginase.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Làm giảm hấp thu sulfamid chống tiểu đường qua đường tiêu hoá
- *Xử lý*: Nếu cần kê đơn cả hai thuốc, khuyên nên uống sulfamid chống tiểu đường hoặc hai giờ trước, hoặc bốn giờ sau khi dùng cholestyramin

Diazoxyd

- *Phân tích:* Tương tác dược lực giữa một thuốc hạ glucose máu với một thuốc tăng glucose máu. Có đối kháng dược lý.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này, trong trường hợp bệnh tiểu đường không cân bằng hoặc cân bằng không tốt. Việc sử dụng diazoxyl thường chỉ thực hiện ở cơ sở chuyên khoa có khả năng theo dõi liên tục.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích:* Có thể có những biến động bất thường về glucose máu, do tính chất tăng glucose máu nhẹ của loại thuốc này; ghi nhận có sự giảm tác dụng của insulin.
- *Xử lý:* Thông báo cho người bệnh về khả năng có biến động glucose máu. Hiệu chỉnh liều lượng insulin, theo đáp ứng sinh học.

Fibrat

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ glucose máu do đẩy thuốc chống tiểu đường khỏi các liên kết với protein huyết tương. Có khả năng tăng nửa đời của thuốc chống tiểu đường (đã được mô tả với clorpropamid), và giảm tính kháng insulin.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải định lượng đều đặn glucose máu khi bắt đầu điều trị với thuốc chống tiểu đường hay fibrat, trong khi điều trị và khi ngừng điều trị bằng fibrat. Trình tự thời gian dùng thuốc là quan trọng để hiểu các biến động về glucose máu xảy ra, và để hiệu chỉnh liều lượng thuốc chống tiểu đường cho thích hợp. Nhắc nhở người bệnh tăng cường tự theo dõi bệnh.

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Các thuốc lợi tiểu quai có thể, trong một số hiếm trường hợp làm tăng glucose máu hoặc cản trở tác dụng hạ glucose máu của thuốc chống tiểu đường.
- *Xử lý*: Khi khó cân bằng glucose máu, phải tính tới khả năng có tương tác này. Nhắc nhở người bệnh tăng cường tự theo dõi; hiệu chỉnh liều trong khi điều trị và khi ngừng điều trị với thuốc lợi tiểu quai.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Aminogluthetimid tác dụng như một chất gây cảm ứng enzym có thể làm tăng chuyển hoá các sulfamid chống tiểu đường và làm cho điều trị chống tiểu đường mất cân bằng.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều trong và sau khi điều trị với aminogluthetimid. Thông báo cho người bệnh cần tăng cường tự theo dõi khi phối hợp hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc chính xác.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Guanethidin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hạ glucose máu bằng cách đẩy chúng ra khỏi liên kết với protein huyết tương.
- *Xử lý*: Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi, và nếu cần, hiệu chỉnh liều lượng lúc bắt đầu và khi ngừng thuốc guanethidin dựa theo glucose máu.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích*: Dùng hormon tuyến giáp có thể làm mất cân bằng trong điều trị bệnh tiểu đường do tăng nhu cầu insulin hay tăng nhu cầu thuốc hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều lượng. Thông báo cho người bệnh cần phải tăng cường tự theo dõi khi thay đổi liều lượng các hormon tuyến giáp.

Indometacin hoặc dẫn chất; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu, nên tăng nguy cơ hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Trong khi điều trị với các thuốc chống viêm có thể có biến động tạm thời glucose máu. Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi.

Octreotid

- *Phân tích*: Dùng các thuốc chống tiểu đường trong khi đang điều trị với octreotid có thể gây hạ glucose máu hay tăng glucose máu.
- *Xử lý*: Do cách sử dụng và chỉ định của octreotid, điều trị thường phải tiến hành ở cơ sở chuyên khoa. Với người bệnh tiểu đường được điều trị, cần theo dõi glucose máu cẩn thận và từ đó, hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp.

Phenicol

- *Phân tích*: Tương tác đã được xác định rõ với tolbutamid và clorpropamid. Tác dụng chống tiểu đường tăng lên, có thể do cloramphenicol ức chế chuyển

hoá ở gan. Các người bệnh đều ít nhiều nhạy cảm với phối hợp thuốc này, và hậu quả có thể ít nhiều quan trọng.

- *Xử lý:* Có nguy cơ hạ glucose máu. Những biến động giữa các cá thể người bệnh bắt buộc bác sĩ phải theo dõi glucose máu và thông báo cho người bệnh cần tăng cường tự theo dõi.

Phenothiazin

- *Phân tích:* Với liều cao (100 mg/ ngày), clorpromazin gây tăng glucose máu do giảm giải phóng insulin.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều lượng lúc bắt đầu, trong khi điều trị và sau khi ngừng dùng clorpromazin. Thông báo cho người bệnh tăng cường tự theo dõi khi điều trị với clorpromazin.

Progestogen hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Các dạng liều cao progestogen có tính chất gây tiểu đường và có thể đối kháng với các thuốc chống tiểu đường.
- *Xử lý:* Thông báo cho người bệnh nguy cơ về những biến động glucose máu. Khuyên tăng cường tự theo dõi. Tùy theo kết quả, hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu và sau khi điều trị với các chất progestogen. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khi có vấn đề, khuyên người bệnh đi khám lại.

Rifampicin

- *Phân tích:* Tương tác đã được mô tả với tolbutamid. Giảm nồng độ tolbutamid trong huyết tương do cảm ứng enzym trên cytochrom P_{450}. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Cần tăng liều tolbutamid. Tự theo dõi glucose máu thực hiện trong khi điều trị và sau khi ngừng thuốc.

Sotalol

- *Phân tích:* Chất chẹn beta có thể che lấp những triệu chứng hạ glucose máu và làm tăng tác dụng của các sulfamid chống tiểu đường và của insulin trong bệnh tiểu đường. Điều này có thể dẫn tới hôn mê do hạ glucose máu mà không có dấu hiệu báo trước.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc này, phải thông báo cho người bệnh về nguy cơ có thể thấy những dấu hiệu hạ glucose máu (nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, run, đánh trống ngực, cảm giác đói, lo âu...). Trong việc điều trị tăng huyết áp ở người tiểu đường, nên chọn các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

Sulfasalazin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Sulfamid đẩy thuốc này khỏi những liên kết với protein huyết tương và/ hoặc ức chế dị hoá, làm tăng nửa đời và nồng độ thuốc đó trong huyết thanh.
- *Xử lý*: Cần thiết phải hiệu chỉnh liều lượng trong khi và sau khi điều trị với sulfasalazin. Khuyên người bệnh tăng cường tự theo dõi bệnh tiểu đường, nếu cần.

Thuốc acid hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Việc dùng các thuốc acid hoá nước tiểu như amoni clorid, natri hay kali dihydrophosphat sẽ làm tăng sinh khả dụng của clorpropamid (Diabinese), nên tác dụng hạ glucose máu được tăng cường. Cơ chế là do khi pH của nước tiểu giảm, sự thanh lọc của clorpropamid qua chuyển hoá sẽ vượt trội sự thanh lọc qua thận.
- *Xử lý*: Nếu người bệnh dùng kết hợp thuốc, phải theo dõi thường xuyên glucose máu. Nếu nồng độ glucose máu hạ nhiều, có thể phải giảm liều clorpropamid.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Thuốc chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) có thể che lấp các triệu chứng hạ glucose máu, và làm tăng tác dụng của các sulfamid hạ glucose máu trong bệnh tiểu đường. Điều này có thể dẫn tới hôn mê do hạ glucose máu không có dấu hiệu báo trước.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải thông báo cho người bệnh chú ý đến những dấu hiệu hạ glucose máu có thể xuất hiện (nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, run, hồi hộp, cảm giác đói, lo âu...). Trong điều trị tăng huyết áp, đối với người bệnh tiểu đường, nên chọn các thuốc ức chế enzym chuyển đổi.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của các thuốc chống tiểu đường nói chung do tính chất tăng glucose máu của các thuốc cường giao cảm beta (đặc biệt rõ với ephedrin).
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ glucose máu, và thông báo cho người bệnh biết nguy cơ. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích:* Tương tác đã được mô tả với captopril và enalapril. Hãn hữu phối hợp thuốc này có thể gây hạ glucose máu ở người bệnh tiểu đường điều trị bằng insulin hay bằng sulfamid chống tiểu đường.
- *Xử lý*: Phối hợp này kinh điển, và chọn dùng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin cho người bệnh tiểu đường là thông thường. Hãn hữu có

khó chịu do hạ glucose máu. Thông báo cho người bệnh để nếu cần, họ tự theo dõi glucose máu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Desmopressin

- *Phân tích:* Tác dụng chưa được sáng tỏ: giảm tác dụng chống lợi niệu khi phối hợp với glibenclamid, tăng tác dụng chống lợi tiểu khi phối hợp với clorpropamid.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và hiệu chỉnh liều lượng desmopressin theo các kết quả lâm sàng và sinh học.

Steroid đồng hoá alkyl hoá ở C17

- *Phân tích*: Steroid đồng hoá có thể gây hạ glucose máu. Tương tác này đã được xác định với một số steroid đồng hoá.
- *Xử lý*: Cần tăng cường theo dõi glucose máu, thông báo cho người bệnh nguy cơ này (những dấu hiệu hạ glucose máu) và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Do liên kết mạnh với protein huyết tương, thuốc phối hợp có thể đẩy các thuốc kháng vitamin K ra khỏi liên kết với protein-huyết tương. Có nguy cơ chảy máu. Cũng nhận thấy tăng nguy cơ hạ glucose máu, có thể dẫn đến hôn mê do hạ glucose máu. Điều này đã được mô tả với các chất: dicoumarol và tolbutamid (Dolipol*); dicoumarol và clorpropamid (Diabinese*), acenocoumarol (Sintrom*) và clorpropamid (Diabinese*) warfarin (Coumadine*) và glibenclamid (Daonil).
- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hoá quốc tế - INR, và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi điều trị và trong vòng 8 ngày sau khi ngừng thuốc.

SULFAMID KHÁNG KHUẨN

Thuốc kháng khuẩn - Trong số đó có những thuốc ít hoặc không được hấp thu ở ống tiêu hoá, và được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn đường ruột

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SULFACETAMID (NATRI) dung dịch nhỏ mắt; dung dịch nhỏ mũi

- Meko-sulfableu dung dịch nhỏ mắt
- Sulfableu dung dịch nhỏ mắt

- Sulfarin dung dịch nhỏ mũi
- Sulfadiazin bạc kem bôi da
- Silvirin kem bôi da

SULFAGUANIDIN viên nén 500 mg

- Ganidan viên nén 500 mg
- Guanidine viên nén 500 mg
- Sulfaguanidin viên nén 0,5 g

SULFAMETHOXAZOL phối hợp với trimethoprim viên nén 480 mg; viên nén 960 mg

- Biseptol viên nén 480 mg
- Cotrim fort viên nén 960 mg
- Co- trimoxazol viên nén 480 mg; 960 mg
- Trimazol viên nén 480 mg
- Trimoxazol viên nén 480 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Chống chỉ định dùng sulfamid cho người mang thai, vì nguy cơ gây quái thai và do gan thai nhi chưa trưởng thành vào cuối thai kỳ.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với thuốc này.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Sulfamid qua được sữa mẹ và có thể đẩy bilirubin khỏi các vị trí liên kết với protein của huyết tương.
- **Thiếu hụt G_6PD**: Sulfamid gây thiếu máu tan máu ở người bệnh thiếu hụt G_6PD.
- **Trẻ em**: Sulfamid có thể đẩy bilirubin khỏi các vị trí liên kết với protein của huyết tương. Tăng nguy cơ vàng da nhân não ở trẻ đẻ non và trẻ mới sinh, do gan và hàng rào máu - não chưa trưởng thành. Bilirubin có tính độc, sẽ gắn vào những nhân não xám trung tâm.
- **Suy gan**: Sulfamid bị bất hoạt bằng cách acetyl hoá ở gan. Phải giảm liều lượng ở người suy gan.
- **Suy thận**: Sulfamid có thể là nguyên nhân của viêm cầu thận hay viêm kẽ. Ngoài ra khi suy thận, những dẫn chất acetyl hoá do chậm đào thải sẽ gây ra tích luỹ và nguy cơ kết tinh, dẫn đến sỏi thận, có thể tránh nhờ tăng lượng nước tiểu và kiềm hoá nước tiểu.

Thận trọng: mức độ 2

- **Sỏi thận**: Nguy cơ kết tinh và làm bệnh sỏi thận nặng lên. Khuyên nên tăng lượng nước tiểu bằng cách uống nhiều nước và giữ nước tiểu kiềm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Acid ascorbic

- *Phân tích*: Nguy cơ kết tủa ở đường tiết niệu khi dùng vitamin C liều cao (vượt quá 2g). Tương tác lý hoá học về lý thuyết; còn phải chứng minh trong thực tế.
- *Xử lý:* Trong một vài hoàn cảnh điều trị, theo dõi pH nước tiểu là có ích. Đo pH bằng giấy chỉ thị để kiểm tra tính acid hay tính kiềm của nước tiểu. Tất cả phụ thuộc vào mục đích điều trị. Nếu mong muốn nước tiểu có tính kiềm, nên tránh dùng đồng thời với vitamin C. Thông báo để người bệnh biết, không tự dùng vitamin C liều cao khi điều trị bằng sulfamid.

Probenecid

- *Phân tích:* Ức chế bài tiết sulfamid qua thận do probenecid. Có thể sử dụng phối hợp thuốc này để giảm liều lượng sulfamid, nhưng sulfamid có độc tính nên biện pháp này trở nên nguy hiểm, khi vô ý phối hợp.
- *Xử lý:* Sử dụng probenecid để làm chậm đào thải nhiều loại thuốc đã được và có thể được thực hiện để giảm liều lượng. Cần phải rất cảnh giác về những nguy cơ tiềm tàng, tăng độc tính của thuốc phối hợp. Phải xem xét bối cảnh sinh lý bệnh học cụ thể.

Thuốc acid hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Qua phản ứng hoá - lý, có thể giải thích được nguy cơ kết tinh sulfamid tại ống thận, gây tổn thương thực thể ở thận. Kết tủa này lại càng rõ ràng khi pH vào khoảng 5. Tương tác này nói riêng đã được thông báo trong y văn khi phối hợp với methenamin.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp thuốc. Nếu bắt buộc phối hợp phải theo dõi pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cyclosporin

- *Phân tích*: Việc kết hợp cyclosporin với các sulfamid kháng khuẩn làm giảm tác dụng của cyclosporin, đồng thời làm tăng nguy cơ độc với thận của sulfamid dùng đường uống. Cơ chế còn chưa rõ.

- *Xử lý*: Nếu không thể tránh được kết hợp thuốc này, phải thường xuyên kiểm tra nồng độ cyclosporin trong huyết tương, và hiệu chỉnh liều dùng cyclosporin nếu cần, đồng thời kiểm tra nồng độ creatinin trong huyết thanh.

Methenamin

- *Phân tích:* Trong nước tiểu acid, methenamin giáng hoá thành formol gây nguy cơ kết tủa với các sulfamid ít hoà tan, dẫn đến tinh thể niệu và sỏi thận.
- *Xử lý:* Tốt nhất, thay đổi thuốc.

Methotrexat

- *Phân tích:* Tăng tác dụng độc với máu của methotrexat do đẩy chất này khỏi các vị trí liên kết với protein huyết tương.
- *Xử lý*: Nếu cần, định lượng nồng độ methotrexat trong huyết thanh. Hiệu chỉnh liều trong khi và lúc ngừng dùng sulfamid kháng khuẩn.

Penicilin

- *Phân tích*: Tác dụng kìm khuẩn của sulfamid kháng khuẩn có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của penicilin. Tác dụng diệt khuẩn này thể hiện ở các vi khuẩn trong giai đoạn phát triển theo hàm mũ. Tính đối kháng này có thể có hại trong điều trị viêm màng não, khi cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Tính tới nguy cơ này tuỳ theo tình hình sinh lý bệnh cụ thể, có thể phối hợp thuốc tuỳ theo từng loại thuốc và loại vi khuẩn gây bệnh (có lưu ý tới nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Phenytoin

- *Phân tích:* Tương tác dược động học: Tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương do ức chế enzym và do đẩy khỏi những liên kết với protein huyết tương, có thể gây ra những dấu hiệu quá liều.
- *Xử lý:* Chọn một thuốc khác không thuộc nhóm sulfamid. Nếu cần phối hợp, phải quản lý chặt chẽ liều lượng phenytoin.

Sulfonylurea

- *Phân tích*: Việc dùng kết hợp sulfonylurea chống tiểu đường với sulfamid kháng khuẩn có thể làm tăng nửa đời của sulfonylurea hạ glucose máu có thể xảy ra. Cơ chế có thể do các sulfamid cản trở chuyển hoá các sulfonylurea ở gan.
- *Xử lý*: Theo dõi glucose máu. Có thể cần phải giảm liều sulfonylurea. Glyburid không có tương tác này và có thể dùng để thay thế loại sulfonylurea đang dùng.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Didanosin

- *Phân tích*: Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn: tăng nguy cơ viêm tuỵ do thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng, và nếu cần, trước cảm giác đau đường tiêu hoá, phải xét nghiệm sinh học chức năng tuyến tuỵ (xác định amylase máu và amylase trong nước tiểu).

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein huyết tương, thuốc phối hợp có thể đẩy các thuốc kháng vitamin K, đặc biệt là warfarin (Coumadine) khỏi các liên kết với protein huyết tương. Có nguy cơ chảy máu. Cơ chế còn chưa rõ, cũng có thể do giảm tổng hợp vitamin K ở ruột do sulfamid gây ra.
- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR, và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, lúc đang điều trị và trong 8 ngày sau khi ngừng điều trị.

Zidovudin

- *Phân tích*: Có thể phối hợp thuốc. Tăng độc tính với máu do hiệp đồng tác dụng ức chế dihydrofolat reductase (chỉ với trimethoprim).
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi người bệnh về huyết học, và xem xét tình hình sinh lý bệnh học cụ thể.

SULFASALAZIN

Sulfamid đường ruột, khi thuỷ phân giải phóng acid 5-aminosalicylic và sulfapyridin. Dùng trong các bệnh viêm đường tiêu hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SULFASALAZIN viên nén 500 mg

- Salazopyrine viên nén 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Sulfapyridin qua được sữa mẹ với lượng thấp, chỉ gây những phiền phức nếu trẻ mới sinh bị thiếu hụt G_6PD.

- **Thiếu hụt G_6PD**: Nguy cơ tan máu.
- **Trẻ em, trẻ còn bú**: Chỉ với trẻ dưới 2 tuổi, do chưa trưởng thành về mặt enzym, có nguy cơ vàng da nhân não.
- **Thời kỳ mang thai**: Giảm liều lượng, nhưng không ngừng điều trị, do nguy cơ có những cơn viêm đại-trực tràng.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với các sulfamid và với các salicylat.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Do chuyển hoá thuốc ở gan (đã mô tả các trường hợp viêm gan).
- **Suy thận**: Nguy cơ giảm đào thải thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Probenecid

- *Phân tích:* Probenecid ức chế bài tiết sulfamid qua thận. Có thể dùng tương tác này để giảm liều lượng sulfamid, nhưng do độc tính của sulfamid nên phối hợp thuốc sẽ trở thành nguy hiểm, nếu vô ý dùng.
- *Xử lý*: Dùng probenecid để làm chậm đào thải nhiều thuốc có thể và đã được thực hiện để giảm bớt liều lượng. Nhưng phải rất cảnh giác với những nguy cơ tiềm tàng do độc tính của phối hợp thuốc. Phải nghiên cứu tình hình sinh lý bệnh cụ thể của mỗi trường hợp.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Methenamin

- *Phân tích*: Trong nước tiểu có tính acid, methenamin giáng hoá thành formol, gây nguy cơ tạo tủa với sulfamid ít hoà tan, dẫn đến tinh thể niệu và sỏi thận.
- *Xử lý:* Tốt hơn là nên thay thế thuốc.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Salazosulfapyridin làm giảm hấp thu acid folic (khoảng một phần ba). Đã mô tả các dấu hiệu thiếu hụt folat, như tỉ lệ folat thấp trong huyết thanh, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và chứng đại hồng cầu và chứng tăng hồng cầu lưới. Cơ chế có thể do ức chế hấp thu folat ở ruột.
- *Xử lý:* Nếu thấy thiếu hụt folat, về mặt lâm sàng hay sinh học, cần bổ sung cho người bệnh acid folic hay acid folinic.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Tương tác dược động học chỉ riêng với chất digoxin. Salazosulfapyridin làm giảm hấp thu digoxin, kéo theo giảm nồng độ chất này trong huyết thanh, có thể tới 50%.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, điều quan trọng là phải hiệu chỉnh liều lượng theo nồng độ digoxin trong máu khi điều trị và khi ngừng sulfasalazin.

Methotrexat; phenytoin

- *Phân tích:* Sulfamid đẩy các thuốc này khỏi các liên kết với protein huyết tương và/ hoặc ức chế dị hoá, làm tăng nửa đời và nồng độ các thuốc đó trong huyết thanh.
- *Xử lý:* Cần phải hiệu chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị bằng sulfasalazin.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích:* Dùng sulfajalazin đồng thời với sulfonylurea có thể làm tăng nửa đời của sulfonylurea và hạ glucose máu có thể xảy ra. Cơ chế do sulfasalazin có thể cản trở chuyển hoá của sulfonylurea ở gan hoặc đẩy chúng ra khỏi liên kết với protein huyết tương.
- *Xử lý:* Theo dõi glucose máu. Có thể phải giảm liều của sulfonylurea. Glyburid có thể là thuốc thay thế không bị ảnh hưởng của tương tác.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein huyết tương, thuốc phối hợp có thể đẩy các chất kháng vitamin K, đặc biệt là acenocoumarol (Sintrom) ra khỏi liên kết với protein huyết tương. Có nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế- (INR) và hiệu chỉnh liều cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi điều trị và trong vòng tám ngày sau khi điều trị.

SUMATRIPTAN

Thuốc co mạch, chủ vận đặc hiệu và chọn lọc của các thụ thể 5HT1 với serotonin, và dùng trong điều trị cấp cơn đau nửa đầu, hoặc trong điều trị cấp cơn đau do mạch ở mặt

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SUMATRIPTAN

- Imigrane dung dịch tiêm dưới da 6 mg
- Imitrex viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trẻ em; người bệnh cao tuổi**: Do không có thông tin.
- **Tăng huyết áp**: Tăng huyết áp không kiểm soát được.
- **Suy tim**: Tiền sử nhồi máu cơ tim.
- **Suy mạch vành**: Đau thắt ngực do gắng sức và/hoặc lúc nghỉ (kiểu Prinzmetal).
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với thuốc hoặc với sulfamid (dị ứng chéo). Hội chứng hay bệnh Raynaud. Tiền sử nhồi máu não.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa ở động vật mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Do chưa có tài liệu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Citalopram; paroxetin

- *Phân tích:* Tương tác dược lực do hiệp đồng các tác dụng serotoninergic có thể gây tăng huyết áp và co động mạch vành.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp, phải đảm bảo một khoảng cách 7 ngày từ lúc ngừng dùng thuốc chống trầm cảm đến khi dùng sumatriptan.

Ergotamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Hai thuốc này có thể kê đơn riêng rẽ khi đau nửa đầu dai dẳng. Người bệnh đau nửa đầu có thể vô tình dùng hai thuốc này trộn với nhau và gây tương tác dược lý vì đây là phối hợp hai thuốc co mạch mạnh, nhất là khi sumatriptan lại dùng theo đường tiêm.
- *Xử lý*: Cấm phối hợp hai thuốc này, do nguy cơ co động mạch vành (đau ngực) và/ hoặc động mạch phổi. Thay đổi chiến lược điều trị. Nhắc người bệnh không được tự ý phối hợp thuốc.

Fluoxetin; fluvoxamin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng huyết áp và co thắt mạch vành.
- *Xử lý*: Đảm bảo một khoảng cách 5 tuần lễ kể từ lúc ngừng dùng fluoxetin hay fluvoxamin đến lúc dùng sumatriptan.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Tương tác dược lực do hiệp đồng các tác dụng serotoninergic với nguy cơ xuất hiện lú lẫn, kích động, nhiệt độ cao, co giật, co thắt mạch và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Do nguy cơ dược lý, không nên phối hợp hai thuốc này và phải đợi ít nhất 2 tuần lễ, từ lúc ngừng dùng thuốc ức chế MAO không chọn lọc đến lúc dùng sumatriptan.

Thuốc ức chế MAO typ A hoặc typ B

- *Phân tích*: Tương tác dược lực do hiệp đồng các tác dụng serotoninergic với nguy cơ xuất hiện lú lẫn, kích động, nhiệt độ cao, co giật, co thắt mạch và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Do nguy cơ dược lý, không nên phối hợp các thuốc này và phải đợi ít nhất 24 giờ, kể từ lúc ngừng dùng thuốc ức chế MAO đến lúc dùng sumatriptan.

SYNERGISTIN

Thuốc kháng sinh kìm khuẩn

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PRISTINAMYCIN viên nén 500 mg

- Pyostacine viên nén 500 mg

VIRGINIAMYCIN viên nén 250 mg; gói bột uống 100 mg

- Staphylomycine viên nén 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với các synergistin.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú**: Khi nhiễm khuẩn ở vú với những dạng thuốc dùng tại chỗ, do trẻ bú có thể có nguy cơ đứa bé hấp thu chất này. Ngoài ra thuốc dùng toàn thân còn qua được sữa mẹ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol; cephalosporin hoặc thuốc tương tự; penicillin; phenicol

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của các synergistin có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của các thuốc này. Tác dụng diệt khuẩn này thể hiện ở vi khuẩn giai đoạn tạo thành vách tế bào vi khuẩn phát triển theo hàm mũ. Sự đối kháng này có thể có hại trong điều trị viêm màng não, cần can thiệp nhanh và mạnh.
- *Xử lý*: Tính tới nguy cơ này theo tình hình sinh lý bệnh cụ thể. Sự phối hợp thuốc có thể thực hiện tuỳ theo thuốc dùng và vi khuẩn gây bệnh (nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Ciclosporin

- *Phân tích:* Tương tác này được mô tả với pristinamycin. Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, có thể do ức chế dị hoá ciclosporin ở gan.
- *Xử lý:* Theo dõi chức năng thận qua độ thanh lọc creatinin. Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp trong và sau khi điều trị pristinamycin.

TACRIN

Thuốc dùng trong điều trị bệnh Alzheimer, có những tính chất gần giống acetylcholin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TACRIN nang 10 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg

- Cognex nang 10 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Thời kỳ mang thai: Cần có biện pháp ngừa thai khi dùng thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy gan:** Nguy cơ tăng transaminase.

- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Loét không điều trị là một chống chỉ định do tính chất giống acetylcholin của thuốc.
- **Các trường hợp khác:** Quá mẫn với tacrin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; dantrolen; estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen; furosemid hoặc thuốc tương tự; griseofulvin; isoniazid hoặc thuốc tương tự; macrolid; mercaptopurin; methotrexat; natri valproat hoặc dẫn chất; niridazol; noramidopyrin hoặc dẫn chất; paracetamol; rượu; thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích*: Có nguy cơ tăng độc tính với gan.
- *Xử lý*: Nếu cần, tăng cường theo dõi gan. Tránh các phối hợp thuốc có nguy hại cho người bệnh cao tuổi.

Fluvoxamin

- *Phân tích*: Dùng kết hợp với fluvoxamin, nồng độ tacrin trong huyết tương tăng, do đó tác dụng dược lý cùng với các tác dụng phụ cũng tăng. Cơ chế có thể do fluvoxamin ức chế chuyển hoá tacrin thông qua cytochrom P_{450} $1A_2$.
- *Xử lý:* Nếu không thể tránh được phối hợp thuốc này, cần phải theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện các tác dụng phụ, trong đó có độc tính với gan, khi người bệnh đang dùng tacrin bắt đầu dùng thêm fluvoxamin, hoặc khi bắt đầu dùng đồng thời cả hai thuốc. Chất ức chế chọn lọc tái nhập serotonin khác là fluoxetin không bị cytochrom P_{450} $1A_2$ chuyển hoá có thể dùng thay thế trong trường hợp này.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng dược lý.
- *Xử lý*: Nếu có thể, hoãn kê đơn thuốc kháng cholinergic phối hợp với tacrin. Nguy cơ điều trị thất bại hoàn toàn.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc chẹn beta; sotalol

- *Phân tích*: Tác dụng làm chậm nhịp tim của tacrin có thể cộng thêm với tác dụng này của các chất chẹn beta.
- *Xử lý*: Theo dõi điện tâm đồ và lâm sàng đều đặn nếu cần phối hợp thuốc.

Mexiletin; propafenon; quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ nhịp tim chậm quá sức, do hiệp đồng các tác dụng làm chậm nhịp tim.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng đều đặn.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Các chất cholinergic

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Có hiệp đồng tác dụng cholinergic.
- *Xử lý*: Tăng các tác dụng không mong muốn, và nếu có thể hoãn kê đơn chất cholinergic phối hợp với tacrin.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác dược lý, giảm độ thanh lọc theophylin huyết tương, kéo theo nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi nồng độ theophylin trong máu và giảm liều lượng chất này; theo dõi lâm sàng.

Thuốc chống loét kháng H_2 typ cimetidin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ tacrin trong huyết tương, có thể do ức chế chuyển hoá của nó.
- *Xử lý*: Chọn một thuốc kháng H_2 khác.

TACROLIMUS

Chất ức chế miễn dịch mạnh, dùng sau ghép cơ quan

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TACROLIMUS nang 1 mg; 5 mg

- Prograf nang 0,5 mg; 1 mg; 5 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Do không có thông tin.
- **Thời kỳ mang thai:** Gây quái thai ở súc vật.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với các macrolid hay với thuốc này.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Suy tim/ suy gan/ suy thận**: Vì các tác dụng phụ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Ciclosporin

- *Phân tích*: Theo một số công trình nghiên cứu, có tăng nồng độ ciclosporin hay tacrolimus trong huyết tương do ức chế chuyển hoá của chúng ở ruột hay ở gan. Có thể thuốc nọ làm chậm chuyển hoá thuốc kia. Ngoài ra có tác dụng hiệp đồng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý:* Cấm phối hợp hai thuốc này, nếu không sẽ xuất hiện những dấu hiệu quan trọng độc với thận. Khuyến nghị nên đợi ít nhất 24 giờ sau liều ciclosporin cuối cùng mới dùng liều tacrolimus đầu tiên.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Macrolid

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrolimus và creatinin trong huyết thanh khi phối hợp tacrolimus với erythromycin, clarithromycin, josamycin (và triacetyloleandomycin), có thể do ức chế chuyển hoá tacrolimus ở gan và ruột. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Nên giảm liều lượng của tacrolimus và theo dõi chức năng thận qua định lượng creatinin trong máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong khi điều trị và sau khi ngừng thuốc.

Mycophenolat mofetil

- *Phân tích:* Dùng cùng với tacrolimus, nồng độ mycophenolat trong huyết tương tăng, làm tăng nguy cơ xuất hiện các tác dụng phụ. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ mycophenolat trong huyết tương, hiệu chỉnh liều dùng thuốc này nếu cần.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của cytochrom P_{450}, nên có nguy cơ cạnh tranh quan trọng giữa ritonavir với các thuốc bị isoenzym này chuyển hoá. Sự cạnh tranh này làm các thuốc đó giảm chuyển hoá, và tăng nồng độ trong huyết tương một cách đáng kể. Có nguy cơ tăng độc tính với thận của hai thuốc này. Có nguy cơ ức chế miễn dịch quá mức, dẫn đến nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Có nguy cơ thiếu máu, giảm tiểu cầu do tacrolimus. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:* Theo dõi điều trị thông qua định lượng thuốc ức chế miễn dịch, có khi phải giảm liều lượng thuốc ức chế miễn dịch tùy theo nồng độ của nó trong huyết tương.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Có thể làm giảm nồng độ tacrolimus, do tính không bền vững của tacrolimus trong môi trường kiềm hoặc do hiện tượng hấp phụ, và điều này xảy ra trong vòng hai giờ. Tương tác dược động học về hấp thu thuốc, được mô tả với thuốc có muối nhôm (hydroxyd hay oxyd). Sự kiềm hoá cũng xảy ra khi dùng thuốc có muối calci và magnesi.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc này.

Thuốc lợi tiểu giữ kali; kali

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng kali máu có thể gây tử vong, do hiệp đồng các tác dụng tăng kali máu của hai thuốc (đặc biệt trong trường hợp suy thận. Cần cẩn thận với người bệnh cao tuổi). Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Nếu không thể tránh được phối hợp thuốc này, phải theo dõi đều đặn kali máu.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin do tacrolimus ức chế miễn dịch.
- *Xử lý:* Hai thuốc phải dùng cách nhau từ 3 tháng đến một năm; khoảng cách này dài ngắn tuỳ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric

- *Phân tích*: Kéo dài tác dụng của thuốc, chỉ thấy với pentobarbital, khi điều trị dài ngày với tacrolimus, do cơ chế còn chưa rõ. Có thể do tacrolimus ức chế chuyển hoá pentobarbital.
- *Xử lý*: Cần giảm liều lượng của tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi ngừng điều trị.

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrolimus trong huyết tương, thấy riêng với midazolam (Hypnovel*) in vitro. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Nên giảm liều lượng tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi ngừng điều trị.

Danazol

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh, kèm theo run và tăng nồng độ creatinin trong huyết thanh; có thể do ức chế chuyển hoá tacrolimus. Tương tác dược động về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Cần giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi ngừng điều trị.

Dihydropyridin

- *Phân tích:* Có khả năng ức chế chuyển hoá tacrolimus ở gan làm nồng độ thuốc trong huyết tương tăng (tương tác dược động về chuyển hoá thuốc). Tương tác này đã được mô tả với nicardipin và nifedipin, tuy nhiên cũng vẫn phải quan tâm xét đến khi dùng các dihydropyridin khác.
- *Xử lý*: Cần giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi ngừng điều trị.

Diltiazem; verapamil

- *Phân tích*: Có khả năng ức chế chuyển hoá tacrolimus ở gan (tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc).
- *Xử lý:* Cần giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi ngừng điều trị.

Doxorubicin hoặc dẫn chất; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng nồng độ thuốc chống ung thư trong nội bào và tăng tác dụng của nó, do ức chế glycoprotein G. Glycoprotein G lúc thường làm cho tế bào có khả năng kháng lại điều trị, có tác dụng như một bơm, phụ thuộc ATP, có thể loại thuốc ra ngoài tế bào. Tác dụng này đã được quan sát in vitro, và chưa được khai thác trên lâm sàng.
- *Xử lý*: Tương tác này hình như chưa mang lại lợi ích trước mắt trên lâm sàng, nhưng cần phải tính tới khi kháng thuốc.

Griseofulvin

- *Phân tích:* Giảm nồng độ tacrolimus trong huyết thanh do kích thích dị hoá bằng enzym.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ tacrolimus trong huyết thanh, và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu và sau khi ngừng điều trị với griseofulvin.

Omeprazol

- *Phân tích*: Có thể nồng độ tacrolimus trong huyết tương tăng, do ức chế chuyển hoá thông qua các cytochrom P_{450}. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Cần giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong và sau khi ngừng điều trị.

Phenytoin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương, do đẩy phenytoin khỏi vị trí liên kết với albumin huyết tương. Tương tác dược động về phân bố thuốc.
- *Xử lý*: Cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương trong thời gian điều trị với tacrolimus và khi ngừng dùng thuốc này.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Giảm nồng độ tacrolimus trong huyết thanh do kích thích dị hoá bằng enzym.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết thanh, và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu điều trị và sau khi ngừng điều trị với primidon hay dẫn chất.

Rifampicin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ tacrolimus trong huyết tương, do cảm ứng enzym trên cytochrom P_{450}. Tương tác dược động về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Cần tăng liều tacrolimus. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong khi điều trị và sau khi ngừng thuốc.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Tăng nồng độ tacrolimus trong huyết tương do ức chế chuyển hoá tacrolimus ở gan và/ hoặc ở ruột. Tương tác này đã được mô tả với clotrimazol, fluconazol, miconazol và ketoconazol. Với chuyển hoá ở ruột, sinh khả dụng của tacrolimus tăng, nhưng loại tương tác này sẽ không xảy ra khi chất chống nấm được dùng theo đường tĩnh mạch. Ngoài ra, đối với fluconazol tương tác này phụ thuộc liều lượng.
- *Xử lý*: Cần giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận thông qua định lượng creatinin trong máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong khi điều trị và sau khi ngừng thuốc.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với thận khi phối hợp hai chất có độc tính tiền tàng với thận. Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý:* Loại phối hợp này thường gặp ở bệnh viện; mặc dầu cách dùng một lần độc nhất trong ngày sẽ hạn chế độc tính với tai và với thận, nhưng khi cần phối hợp thuốc, vẫn nên hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Theo dõi đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Tăng creatinin niệu. Hiệp đồng các tác dụng độc với thận.
- *Xử lý*: Phải lưu ý tương tác này, khi cần phối hợp hai thuốc. Phải theo dõi chặt chẽ độ thanh lọc creatinin và ion đồ.

Các globulin miễn dịch kháng lympho bào

- *Phân tích*: Phối hợp hai chất ức chế miễn dịch, có thể dẫn tới phát triển u limpho bào giả. Dùng liều cao, có nguy cơ độc với thận.
- *Xử lý:* Phải tính tới nguy cơ này trong trạng thái sinh lý bệnh của người bệnh.

TAMOXIFEN

Thuốc kháng estrogen không steroid dùng trong điều trị ung thư biểu mô vú

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TAMOXIFEN viên nén 10 mg; 20 mg

- Nolvadex viên nén 10 mg
- Nolvadex D viên nén 20 mg
- Tamofen viên nén 10 mg; 20 mg
- Tamoxifen "Ebewe" viên nén 10; 20 mg
- Tamoxifen Citrate viên nén 10 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Do ung thư vú, không được cho bú

- **Thời kỳ mang thai**: Phải loại trừ khả năng mang thai trước khi kê đơn thuốc và đến 2 tháng sau khi điều trị

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Theo dõi chức năng gan

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý giữa một liệu pháp kháng estrogen với một estrogen.
- *Xử lý:* Tamoxifen thường được dùng ở một cơ sở chuyên khoa. Về điều trị, phối hợp này không hợp lý.

Rifamycin

- *Phân tích:* Các rifamycin như rifabutin, rifampicin khi dùng đồng thời với tamoxifen, làm giảm nồng độ tamoxifen trong huyết tương, làm giảm tác dụng kháng estrogen của thuốc. Cơ chế do rifamycin gây cảm ứng CYP_3A_4, làm tăng cường chuyển hoá tamoxifen.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Có thể phải tăng liều tamoxifen khi dùng đồng thời với rifamycin.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng đáng kể nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Theo dõi đều đặn thời gian Quick và/ hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế- (INR), đặc biệt lúc bắt đầu, trong khi và lúc ngừng phối hợp thuốc này. Hiệu chỉnh liều lượng theo các kết quả thử sinh học.

TEICOPLANIN

Kháng sinh glycopeptid

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TEICOPLANIN lọ bột đông khô pha tiêm 200 mg; 400 mg

- Targocid lọ bột đông khô pha tiêm 200 mg; 400 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Tránh dùng thuốc này cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú
- **Trẻ em**: Do thận trọng, vì chưa có thông tin.
- **Thời kỳ mang thai**: Đã thấy phôi chết khi nghiên cứu trên động vật. Ở người hiện chưa đủ tư liệu.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với teicoplanin

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Suy thận, người bệnh cao tuổi:** Cần hiệu chỉnh liều cho thích hợp.

TERBINAFIN

Thuốc chống nấm dùng trong điều trị bệnh nấm ngoài da và nấm móng chân tay

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TERBINAFIN viên nén 125 mg; 250 mg; kem 1%

- Exifine viên nén 125 mg; 250 mg
- Exifine kem 1 %
- Lamisil kem bôi da 1%
- Lamisil viên nén 125 mg; 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ
- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng vì thiếu thông tin.
- **Suy gan**: Bắt đầu điều trị với liều thấp hơn
- **Suy thận**: Bắt đầu điều trị với liều thấp hơn. Tránh dùng khi suy thận nặng, do thuốc đào thải chậm hơn.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với thuốc.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em:** Do thận trọng vì thiếu thông tin.

TETRACOSACTID

Chất corticostimulin (ACTH) tổng hợp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TETRACOSACTID ống tiêm 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg

- Synacthene ống tiêm 0,25 mg
- Synacthene retard ống tiêm 0,5 mg; 1 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Do tác dụng của các glucocorticoid
- **Suy tim**: Do các tác dụng không mong muốn
- **Suy hô hấp-hen**: Hen phế quản.
- **Loét dạ dày-tá tràng; viêm dạ dày**: Các corticoid có tác dụng gây loét (tăng tiết acid clohydric ở dạ dày, giảm sức chống đỡ của niêm mạc, có thể bộc lộ một vết loét tiềm ẩn ở đường tiêu hoá, hoặc làm nặng thêm một vết loét có sẵn). Liệu pháp corticoid dài ngày đòi hỏi phải phát hiện có hệ thống các vết loét và đôi khi cần phải kê đơn đồng thời các thuốc chống loét.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với ACTH, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh Cushing, hội chứng thượng thận - sinh dục, suy vỏ tuyến thượng thận, loạn tâm thần cấp.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Tránh cho con bú trong thời gian điều trị (nguy cơ chậm phát triển).
- **Tiểu đường**: Các glucocorticoid tăng tân tạo glucose ở gan. Điều này làm tăng glucose máu, giảm nhạy cảm với insulin và xuất hiện trạng thái tiền tiểu đường ở người bình thường. Do đó phải tăng cường theo dõi và tăng liều các thuốc hạ glucose máu ở người tiểu đường.
- **Tăng huyết áp**: Giữ nước và natri do tác dụng corticoid - khoáng của các glucocorticoid làm nặng thêm bệnh tăng huyết áp sẵn có. Ở người tăng huyết áp, phối hợp thuốc lợi tiểu với chế độ kiêng muối có thể có ích.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Benzamid

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc này. Chú ý là tương tác mới chỉ được mô tả với sultoprid(Barnetil), trong nhóm các benzamid. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Các thuốc gây hạ kali máu tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng cùng các thuốc không chống loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt,yếu cơ, chuột rút.

Bepridil; pentamidin

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh, có thể phát triển thành rung thất.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp thuốc. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Biguanid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng của biguanid do tác dụng tăng glucose máu gián tiếp của thuốc. Giảm tính dung nạp với glucid do corticoid và nguy cơ nhiễm ceton.
- *Xử lý:* Phải lưu ý đến tác dụng của corticoid khi điều trị bằng các thuốc chống tiểu đường. Cần cân bằng glucose máu khi bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng corticoid. Thông báo cho người bệnh nguy cơ biến động glucose máu, và lập một kế hoạch dùng thuốc.

Halofantrin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc, nhất là khi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều

đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Heparin

- *Phân tích:* Phối hợp một corticoid có tính gây loét với một thuốc chống đông máu hay một thuốc chống kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh về tiền sử loét dạ dày. Nếu có, phải tránh phối hợp thuốc. Nếu có thể phối hợp thuốc phải theo dõi bằng những xét nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell và thời gian cephalin-kaolin). Tuy nhiên, nên chọn một liệu pháp khác thay thế.

Insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích:* Giảm tác dụng của insulin do tác dụng tăng glucose máu gián tiếp của các corticoid. Giảm tính dung nạp glucid do corticoid, và nguy cơ nhiễm ceton.
- *Xử lý*: Phải tính đến các tác dụng của corticoid khi điều trị bằng các thuốc hạ glucose máu. Phải cân bằng glucose máu lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị với corticoid. Thông báo cho người bệnh biết những biến động về glucose máu và lập một kế hoạch sử dụng thuốc.

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác chỉ được ghi nhận với một thuốc kháng histamin không an thần là astemisol (Hismanal). Hạ kali máu (và cả tiêu chảy kéo dài có thể gây mất nước và điện giải) là yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh. Nguy cơ tăng khi các thuốc hạ kali máu được phối hợp với các thuốc khác có thể gây xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp. Cần thay đổi chiến lược điều trị và chọn các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi kali máu, và bổ sung kali.

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng các tác dụng.Tương tác mới chỉ được mô tả với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi xuất hiện xoắn đỉnh. Trong nhóm macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ-thất).
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này là chống chỉ định và không được kê đơn. Ngay cả khi dùng đơn độc, erythromycin tiêm tĩnh mạch

có thể gây loạn nhịp tim. Thuốc này không được tiêm cả liều một lúc, mà phải tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc gián đoạn, với thời gian truyền mỗi lần ít nhất là 60 phút.

Sparfloxacin

- *Phân tích:* Chỉ thấy tương tác khi phối hợp với một fluoroquinolon là sparfloxacin (Zagam*). Tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn do chủng của vaccin vì tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Dùng hai thuốc cách nhau từ 3 tháng đến một năm, khoảng cách này dài ngắn tuỳ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Vincamin

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi xuất hiện xoắn đỉnh. Có thể phát triển thành rung thất gây tử vong.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra thường xuyên kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amiodaron

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh dễ xảy ra khi hạ kali máu. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp các thuốc có thể gây hạ kali máu với amiodaron, phải dự phòng hạ kali máu bằng cách tăng cường theo dõi chặt chẽ và kiểm tra điện tâm đồ. Trong trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Tác dụng hạ kali máu tăng khi dùng dạng tiêm. Amphotericin B rất ít được hấp thu khi dùng theo đường uống hay dùng tại chỗ, trong điều kiện bình thường.
- *Xử lý*: Theo dõi kali máu. Phải đánh giá những nguy cơ tương tác thuốc theo đường dùng amphotericin B

Asparaginase

- *Phân tích*: Tác dụng tăng glucose máu gia tăng và có nguy cơ bệnh thần kinh và rối loạn tạo hồng cầu.
- *Xử lý:* Chỉ bác sĩ chuyên khoa mới thực hiện phối hợp thuốc này và tại bệnh viện. Độc tính sẽ giảm nếu dùng asparaginase sau corticoid, so với dùng trước hay dùng cùng.

Barbituric; carbamazepin; phenytoin; rifampicin

- *Phân tích:* Tăng dị hoá adrenocorticoid do các thuốc cảm ứng enzym (barbituric). Cảm ứng enzym chỉ biểu hiện sau nhiều ngày, kể từ lúc bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thì. Khi điều trị với một thuốc cảm ứng enzym dài hạn hay trung hạn phải tính tới nguy cơ giảm tác dụng điều trị. Hiệu chỉnh liều lượng trong khi điều trị và sau khi ngừng chất cảm ứng enzym.

Các thuốc loại cura

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng phong bế thần kinh-cơ do giảm kali máu, nhất là với các thuốc curar không khử cực.
- *Xử lý*: Có thể cần phải định lượng kali trước khi dùng một thuốc curar không khử cực.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Hiệu quả của thuốc chống tăng huyết áp bị giảm, có thể do tác dụng giữ natri của steroid.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong điều trị và khi ngừng dùng một trong hai thuốc. Có khi phải hiệu chỉnh liều lượng. Nhấn mạnh kế hoạch dùng thuốc, và yêu cầu tuân thủ trong điều trị. Cần đặc biệt cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Corticoid khoáng; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc thải kali, gây tăng nguy cơ hạ kali máu và xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Theo dõi kali máu và khi cần điều chỉnh bằng bổ sung muối kali. Hạ kali máu được biểu hiện trên lâm sàng qua mệt mỏi, thậm chí chuột rút, và đôi khi loạn nhịp tim. Cần chú ý đến hiện tượng mất nước quá mức (khi gắng sức, hoặc quá nóng hoặc tiêu chảy dai dẳng), làm tăng thêm mất kali.

Disopyramid

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp thuốc, phải dự phòng hạ kali máu bằng tăng cường theo dõi và kiểm tra điện tâm đồ. Trong trường hợp xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, thậm chí chuột rút.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Estrogen có thể làm rối loạn sự chuyển hoá và sự liên kết với protein huyết tương của các glucocorticoid, gây tăng thời gian bán thải và tăng tác dụng điều trị cùng tác dụng độc của các glucocorticoid
- *Xử lý:* Còn phải khẳng định tương tác dược động học này bằng những quan sát trên lâm sàng. Bác sĩ kê đơn phải cảnh giác về liều lượng các glucocorticoid và đánh giá nguy cơ theo liều lượng estrogen đã dùng.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Tetracosatid gây hạ kali máu, kéo theo yếu cơ có thể làm tăng tác dụng của các chất cura không khử cực (là những chất phong bế chỗ nối thần kinh - cơ) và làm tăng độc tính thuốc digitalis. Các glycosid trợ tim ức chế Na^+/ K^+ ATPase, enzym này tham gia vào vận chuyển các ion Na^+ và K^+ qua màng tế bào cơ tim. Cơ chế chính xác vẫn chưa được rõ hoàn toàn, chưa có những công trình trong y văn nhằm khẳng định giả thuyết dược lý này. Hạ kali máu nặng có thể gây ngoại tâm thu thất hay nhĩ, loạn nhịp nhanh thất hay nhĩ, và những rối loạn quan trọng trong dẫn truyền nhĩ - thất; ở người bệnh dùng digitalis cũng thấy những rối loạn tương tự khi kali máu giảm ít hơn.
- *Xử lý:* Trước khi bắt đầu điều trị đồng thời các thuốc này, cần phải định lượng nồng độ kali trong huyết thanh, phải điều trị hạ kali máu nếu có, và phải theo dõi kali máu thường xuyên. Tương tác này dựa vào những chứng cứ dược lý học. Khi thực hiện phối hợp thuốc, người kê đơn và người cấp thuốc cần tập trung theo dõi, để khi có hoàn cảnh, thu thập những nhận xét

lâm sàng cho phép khẳng định giả thuyết này. Cần chú ý là về lâm sàng, hạ kali máu có thể bắt đầu bằng yếu cơ, chuột rút và dẫn đến những triệu chứng nghiêm trọng hơn như loạn nhịp tim và liệt hô hấp. Cần dè chừng hạ kali máu do ra quá nhiều mồ hôi và tiêu chảy dai dẳng, khó chữa.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Nguy cơ gây loét chảy máu tăng. Nhưng trong một số dạng viêm khớp, phối hợp thuốc có thể có lợi.
- *Xử lý:* Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích, trước khi kê đơn phối hợp thuốc. Thông báo cho người bệnh biết nguy cơ và theo dõi lâm sàng

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng chuyển hoá isoniazid ở gan, làm giảm tác dụng của nó. Cũng giảm tác dụng của corticoid.
- *Xử lý:* Nguy cơ thất bại trong điều trị với isoniazid, nếu điều trị với tetracosatid kéo dài. Trong trường hợp này, phải tính tới hậu quả trong điều trị do tương tác gây ra để tiếp tục phối hợp thuốc hay ngừng lại. Với các corticoid khác, vẫn cần phải cảnh giác.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng dị hoá thuốc phối hợp do primidon gây cảm ứng enzym. Cảm ứng enzym chỉ thể hiện sau 10 đến 12 ngày, kể từ lúc bắt đầu điều trị.
- *Xử lý*: Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thì. Việc điều trị với một thuốc cảm ứng enzym dài hạn hay trung hạn đòi hỏi phải tính đến nguy cơ giảm hiệu quả của thuốc phối hợp. Hiệu chỉnh liều lượng trong khi điều trị và sau khi ngừng chất cảm ứng enzym.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp một thuốc hạ kali máu với một thuốc chống loạn nhịp thuộc nhóm I của Vaughan - Williams. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp corticoid với thuốc này, phải dự phòng hạ kali máu bằng cách bổ sung một lượng kali đã được tính toán, và nếu cần thì làm điện tâm đồ. Khi có xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, thậm chí chuột rút.

Sotalol

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố thuận lợi cho xoắn đỉnh.

- *Xử lý*: Nếu phối hợp tetracosactid với thuốc này, phải dự phòng hạ kali máu bằng tăng cường theo dõi và kiểm tra điện tâm đồ. Trong trường hợp xuất hiện xoắn đỉnh, không được dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Thuốc đồng hoá steroid, alkyl hoá ở C17

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc có thể làm tăng nguy cơ phù nề. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Cân nhắc xem có cần phải kê đơn hai thuốc không, và nếu cần, hiệu chỉnh liều lượng và theo dõi ion đồ. Cần phải chú ý đến việc sử dụng dấu diếm các thuốc đồng hoá steroid (vận động viên thể thao) và cho người bệnh biết nguy cơ xảy ra nếu dùng hai thuốc đồng thời.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá, nên làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Phải uống hai thuốc cách nhau 1 đến 2 giờ. Nhớ là các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc hạ kali máu làm tăng thêm nguy cơ hạ kali máu, nhất là khi thuốc nhuận tràng dùng lâu dài.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu, và nếu cần điều chỉnh bằng bổ sung muối kali. Hạ kali máu thể hiện trên lâm sàng qua mệt mỏi, thậm chí chuột rút và đôi khi loạn nhịp tim. Cần chú ý đến mất nước nhiều (khi gắng sức, hoặc quá nóng hoặc tiêu chảy dai dẳng), làm mất kali nặng thêm.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tác dụng gây loét của corticoid làm tăng nguy cơ loét chảy máu, nhất là ở người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh về tiền sử loét dạ dày, và tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học nếu phối hợp thuốc.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Dihydropyridin

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp. Các thuốc chống viêm ức chế tổng hợp ở thận các prostaglandin gây giãn mạch và / hoặc kéo theo giữ nước và natri. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh bị mất nước.

- *Xử lý*: Phải đảm bảo người bệnh được cung cấp nước tốt. Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Kiểm tra tính ổn định của huyết áp, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp.

Guanethidin hoặc dẫn chất; reserpin; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm do các glucocorticoid gây giữ nước và natri.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị bằng các corticoid. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn và yêu cầu tuân thủ. Khuyên người bệnh tăng cường tự theo dõi trong quá trình điều trị với corticoid và nếu có những biến động quan trọng về huyết áp, khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị.

Interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon, được mô tả với prednison, và cũng có giá trị với các corticoid khác. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Cần phải tính tới sự giảm tác dụng này trước khi kê đơn phối hợp thuốc. Cân nhắc nguy cơ / lợi ích và giá thành / hiệu quả.

Methyldopa

- *Phân tích:* Tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm do các glucocorticoid gây giữ nước và natri.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị bằng corticoid. Thông tin cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi trong thời gian điều trị corticoid. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn và yêu cầu tuân thủ trong khi điều trị. Nếu có biến động quan trọng về huyết áp, khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị.

TETRACYCLIN

Các kháng sinh kìm khuẩn hoạt phổ rộng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DOXYCYCLIN nang 50 mg; 100 mg; viên nén 100 mg; dung dịch tiêm 100 mg/5 ml

- Apo-Doxy nang 100 mg
- Doxat nang 100 mg
- Doxi nang 100 mg

- Doxycyclin Domesco nang 100 mg
- Lyka-Lydox nang 100 mg
- Medomycin nang 100 mg
- Unidox nang 100 mg

TETRACYCLIN viên nén bọc đường 250 mg; 500 mg

- Polycyclin

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Các tetracyclin rất ưa lipid, qua được sữa mẹ, nên cần tránh dùng, ngay cả khi chúng tạo với calci trong sữa các phức chất ít được hấp thu.
- **Trẻ em**: Các tetracyclin có thể làm cho răng vàng nâu, vì đọng lại dưới dạng muối phức chất ở những vùng ngấm khoáng của răng sữa cũng như răng vĩnh viễn. Vì vậy, cần tránh dùng cho trẻ em dưới chín tuổi.
- **Thời kỳ mang thai**: Các tetracyclin có thể làm cho răng của trẻ nhỏ có màu vàng nâu nếu người mẹ dùng thuốc này trong thai kỳ (tạo một muối phức calci ở vùng ngấm khoáng của răng), và làm chậm cốt hoá tạm thời do gắn vào xương.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với các cyclin. Tránh ánh nắng và tia tử ngoại

Thận trọng: mức độ 2

- **Cường tuyến giáp**: Tránh điều trị lâu dài với các tetracyclin ở người có rối loạn chức năng tuyến giáp.
- **Nhược cơ**: Nguy cơ làm nặng thêm những triệu chứng nhược cơ nghiêm trọng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Ở người bệnh suy gan, các tetracyclin có thể tích luỹ và gây thoái hoá mỡ ở gan.
- **Suy thận**: Tetracyclin đào thải qua thận, trừ clortetracyclin và doxycyclin đào thải theo đường mật - tiêu hoá là chủ yếu. Tất cả các trường hợp loạn chức năng thận đều làm tăng nguy cơ gây biến chứng gan do chậm đào thải.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Digoxin

- *Phân tích*: Việc sử dụng đồng thời tetracyclin với digoxin có thể gây tăng nồng độ digoxin trong máu ở một số ít người bệnh (khoảng 10%). Tác dụng độc có thể xảy ra và kéo dài nhiều tháng sau khi ngừng tetracyclin. Cơ chế: ở khoảng 10% số người bệnh, một lượng lớn digoxin được vi khuẩn ruột chuyển hoá thành sản phẩm khử không có hoạt tính. Tetracyclin tác động trên vi khuẩn ruột nên ngăn cản sự chuyển hoá này, làm cho có nhiều digoxin được hấp thu hơn và nồng độ digoxin trong huyết thanh tăng.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh về sự tăng nồng độ digoxin và những dấu hiệu độc tính. Có thể cần phải giảm liều digoxin, hoặc dùng chế phẩm nang có tác dụng giảm thiểu sự tạo thành sản phẩm khử do làm tăng sinh khả dụng.

Etretinat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có thể làm xuất hiện nhức đầu, chóng mặt, rối loạn thị giác do tăng áp lực nội sọ (hiệp đồng tác dụng tăng áp lực nội sọ của mỗi thuốc).
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp thuốc này, và phải tìm một liệu pháp dùng kháng sinh khác (xem với một số macrolid)

Methoxyfluran

- *Phân tích:* Dùng cùng với tetracyclin, thì độc tính với thận tăng lên. Cơ chế: có thể do tetracyclin kích thích sự biến đổi sinh học methoxyfluran thành các chất chuyển hoá độc và ức chế sự bài tiết các chất chuyển hoá đó qua thận.
- *Xử lý:* Không phối hợp hai thuốc này và chọn các thuốc thay thế.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol; cephalosporin hoặc thuốc tương tự; penicillin

- *Phân tích:* Tác dụng kìm khuẩn của các tetracyclin có thể đối kháng với tác dụng diệt khuẩn của các cephalosporin và các penicilin. Tác dụng diệt khuẩn này thể hiện trên những vi khuẩn ở giai đoạn phát triển theo hàm mũ. Tương tác này có thể có hại trong điều trị viêm màng não mà ta cần can thiệp nhanh và mạnh
- *Xử lý*: Phải tính tới nguy cơ này trong tình hình sinh lý bệnh học cụ thể. Phối hợp này có thể thực hiện tùy theo thuốc dùng và mầm gây bệnh (chú ý tới nồng độ tối thiểu ức chế-MIC).

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Phối hợp tetracyclin với các thuốc kiềm hoá nước tiểu làm tăng sự đào thải tetracyclin và hạ thấp nồng độ thuốc trong huyết thanh. Do đó hiệu quả điều trị có thể giảm. Một số báo cáo khác lại mâu thuẫn. Cơ chế: có thể do sự tái hấp thu tetracyclin qua các tiểu quản thận bị giảm khi nước tiểu mang tính kiềm. Đồng thời khi pH dịch vị tăng cũng làm cho tetracyclin khó hấp thu.
- *Xử lý*: Dùng hai loại thuốc trên cách nhau 3 đến 4 giờ. Tuy nhiên, nếu pH nước tiểu tăng cao do các thuốc kiềm hoá nước tiểu thì sẽ không có hiệu quả để giảm thiểu tương tác. Có thể cần phải tăng liều tetracyclin.

Vitamin A

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ tăng áp lực nội sọ lành tính (nhức đầu, giảm thị lực) giống nguy cơ chính khi tương tác với các retinoid.
- *Xử lý*: Chưa thấy có thống kê về nguy cơ đối với vitamin A, nhưng do giống nhau về mặt dược lý, cần phải rất thận trọng.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric; carbamazepin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng dị hoá doxycyclin ở gan do cảm ứng enzym. Mặc dầu hiện tượng này chưa được xác lập với các tetracyclin không đào thải qua nước tiểu, nhưng vẫn cần thận trọng.
- *Xử lý:* Tương tác này đòi hỏi phải điều trị nhiều ngày mới có thể có được cảm ứng enzym. Nguy cơ thất bại trong điều trị sẽ xảy ra nếu nồng độ tối thiểu ức chế của kháng sinh không đủ đối với vi khuẩn đang xét. Cần chú ý đến nguy cơ này và khi cần, chọn một phác đồ dùng kháng sinh khác.

Calci; sắt; magnesi; kẽm

- *Phân tích*: Tương tác lý hoá. Tạo phức giữa các cation với các tetracyclin, kéo theo giảm hấp thu tetracyclin và có nguy cơ thất bại trong điều trị (Fe, Al, Ca, Zn)
- *Xử lý*: Nguy cơ này lớn hơn với các tetracyclin thế hệ 1 (terramycin...), giảm hấp thu tới 75%. Với các tetracyclin thế hệ 2 giảm hấp thu khoảng 20% và có thể không có ý nghĩa lâm sàng.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu các tetracyclin theo đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu hai thuốc này được kê đơn, khuyên nên dùng tetracyclin hai giờ trước, hoặc bốn giờ sau khi dùng cholestyramin.

Didanosin

- *Phân tích:* Citrat trong thành phần tá dược của thuốc didanosin dạng uống, làm giảm hấp thu thuốc phối hợp, làm giảm hiệu quả của chúng.
- *Xử lý:* Dùng thuốc phối hợp hai giờ trước khi dùng didanosin hoặc sáu giờ sau.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Liệu pháp kháng sinh làm giảm hệ vi khuẩn đường ruột (giả thuyết), nên có thể làm giảm tái hấp thu các steroid ở chu trình gan - ruột. Có nguy cơ không thường xuyên về giảm tác dụng của estroprogestogen. Chưa có thể đưa ra những điều dự báo.
- *Xử lý*: Nguy cơ này tuỳ thuộc thời gian điều trị và mức độ tổn hại đến hệ vi khuẩn đường ruột. Điều quan trọng là phải xem người phụ nữ dùng các estroprogestogen có bị tiêu chảy không.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng ure máu ở người suy thận, do một cơ chế còn chưa rõ. Chỉ riêng tetracyclin cũng có thể gây tăng ure máu. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này không lớn.
- *Xử lý*: Tăng ure có thể do một thuốc, hoặc cả hai thuốc.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá nên làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Thuốc kháng acid và thuốc phối hợp phải uống cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Nhớ rằng các thuốc kháng acid thường được uống sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch vị.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Nguy cơ chảy máu theo một cơ chế chưa rõ. Tương tác này được nói rất ít trong y văn.
- *Xử lý*: Theo dõi thời gian prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR), và hiệu chỉnh liều lượng lúc bắt đầu, trong khi điều trị và trong vòng tám ngày kể từ khi ngừng điều trị.

THEOPHYLIN HOẶC DẪN CHẤT

Dẫn chất xanthin, giãn phế quản và hồi sức hô hấp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMINOPHYLLIN dung dịch tiêm 25 mg/mL; dung dịch tiêm tĩnh mạch 4,8%

- Aminophylline dung dịch tiêm 25 mg/mL
- Diaphyllin dung dịch tiêm tĩnh mạch 4,8% x 5mL

THEOPHYLLIN nang 100 mg ; 200 mg ; siro 1% x 200 mL ; viên nén 100 mg; 175 mg; viên nén giải phóng chậm 100 mg

- Asmacort viên nén 65mg (phối hợp với dexamethason và phenobarbital)
- Dilatrane nang 100 mg ; 200 mg ; siro 1% x 200 mL
- Theolair LP viên nén 100 mg; 175 mg
- Theostat viên nén giải phóng chậm 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Theophylin qua được sữa; trẻ em bú sữa sẽ nhận được 10% đến 15% liều dùng của người mẹ, nên có thể bị kích thích và mất ngủ.
- **Trẻ em**: Theophylin có phạm vi điều trị hẹp và tai biến quá liều hay gặp là tăng kích thích, vật vã, co giật, nôn, có thể để lại những di chứng thần kinh vĩnh viễn. Tránh dùng cho trẻ dưới 30 tháng tuổi, trừ trường hợp dùng để dự phòng cơn ngừng thở nguyên phát của trẻ sơ sinh thiếu tháng.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với theophylin.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống - rượu**: Khi ngộ độc rượu, nửa đời của theophylin sẽ tăng do ức chế enzym.
- **Thời kỳ mang thai**: Có thể dùng theophylin cho người mang thai, nhưng nếu dùng ở cuối thai kỳ, có thể thấy nhịp tim nhanh, kích thích ở trẻ mới sinh.
- **Phì đại tuyến tiền liệt; u tuyến tiền liệt**: Nguy cơ bí tiểu tiện.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Động kinh**: Do nguy cơ co giật khi quá liều

- **Tăng năng tuyến giáp**: Do rối loạn tim mạch (nhịp tim nhanh) khi quá liều.
- **Suy tim**: Suy tim làm tăng nửa đời và làm giảm tốc độ đào thải theophylin, vì vậy cần giảm liều.
- **Suy mạch vành**: Do rối loạn tim mạch (nhịp tim nhanh) khi quá liều.
- **Suy gan**: Theophylin chuyển hoá ở gan (khử metyl và oxy hoá, chủ yếu tạo thành acid dimethyl 1 - 3 uric). Cần lưu ý đến tình trạng chức năng gan để ấn định liều lượng.
- **Suy thận**: Suy thận đòi hỏi phải giảm liều lượng để tránh nguy cơ quá liều.
- **Người bệnh cao tuổi**: Cần theo dõi điều trị chính xác, vì phạm vi điều trị hẹp và nguy cơ tăng các tác dụng phụ.
- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Ở động vật, theophylin kích thích tiết dịch vị. Dùng thuốc này cho người loét dạ dày phải thận trọng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Acyclovir

- *Phân tích:* Phối hợp với acyclovir, nồng độ theophylin trong huyết tương tăng lên, làm tăng tác dụng dược lý và các tác dụng phụ. Có thể là acyclovir đã ức chế sự chuyển hoá oxy hoá của theophylin.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt nồng độ theophylin trong huyết tương và các tác dụng phụ có thể xảy ra ở người bệnh khi dùng đồng thời với acyclovir. Nếu cần thì hiệu chỉnh liều dùng theophylin.

Adenosin

- *Phân tích:* Theophylin với các tác dụng của adenosin trên tim mạch cơ chế chưa rõ, nhưng người ta biết là theophylin đối kháng với thụ thể của adenosin.
- *Xử lý:* Do hiệu quả của adenosin dùng với liều tiêu chuẩn trên điều trị nhịp nhanh thất bị giảm, nên cần đánh giá đáp ứng với thuốc và nếu cần phải dùng với liều cao hơn.

Disulfiram

- *Phân tích:* Disulfiram làm tăng tác dụng dược lý và độc tính của theophylin thông qua việc ức chế quá trình hydroxyl hoá và khử methyl trong chuyển hoá theophylin.
- *Xử lý*: Với người bệnh đang dùng theophylin, khi bắt đầu dùng và khi thôi dùng disulfiram, phải theo dõi nồng độ theophylin trong huyết tương và sự giảm tác dụng của theophylin. Cần điều chỉnh lại liều lượng theophylin.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích*: Ở người bệnh thiểu năng tuyến giáp, thường có hiện tượng giản độ thanh lọc theophylin. Sự thanh lọc này trở về mức độ thường khi chức năng tuyến giáp bình thường hoá trở lại. Có mối tương quan dương tính giữa nồng độ thyroxin trong huyết tương với sự thanh lọc theophylin. Những người bệnh tăng năng hoặc giảm năng tuyến giáp đều bị ảnh hưởng của sự thanh lọc theophylin.
- *Xử lý:* Đưa chức năng tuyến giáp trở về bình thường là cần để kiểm soát được sự thanh lọc theophylin. Theo dõi nồng độ theophylin và hiệu chỉnh liều nếu cần.

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nồng độ theophylin trong máu, kèm nguy cơ quá liều, nhất là ở trẻ em (chưa có tài liệu viết về spiramycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin, midecamycin, dirithromycin).
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều lượng theo kết quả định lượng theophylin. Nếu không, phải thay đổi kháng sinh.

Than hoạt tính

- *Phân tích*: Than hoạt tính làm giảm sự hấp thụ nhiều loại thuốc, cụ thể như theophylin và còn có khả năng "loại bớt" các thuốc đó ra khỏi tuần hoàn. Tuỳ bệnh cảnh, điều này có thể làm giảm hiệu quả hoặc giảm độc tính của thuốc.
- *Xử lý:* Trong nhiễm độc, dùng 30-100g than hoạt càng sớm càng tốt. Nếu đầy hơi, tiêu chảy mà có dùng theophylin, thay than hoạt bằng thuốc khác.

Thuốc giãn cơ không khử cực

- *Phân tích*: Tác dụng giữa loại thuốc này với theophylin có đối kháng.
- *Xử lý*: Khi dùng phối hợp với theophylin, cần phải dùng các thuốc giãn cơ không khử cực với liều cao hơn bình thường.

Thuốc kháng giáp trạng (thioamin)

- *Phân tích*: Dùng cùng với theophylin, thuốc kháng giáp trạng có ảnh hưởng đến sự thanh lọc của thuốc này. Cơ chế: do sự thanh lọc theophylin tăng ở người bệnh tăng năng tuyến giáp. Khi chức năng tuyến giáp trở về mức bình thường, sự thanh lọc cũng trở lại giá trị thường lệ. Có mối tương quan dương tính giữa nồng độ thyroxin trong huyết tương với độ thanh lọc theophylin.
- *Xử lý:* Đưa chức năng tuyến giáp về trạng thái bình thường là điều cơ bản để kiểm soát sự thanh lọc theophylin. Theo dõi nồng độ theophylin trong huyết tương, để hiệu chỉnh liều nếu cần.

Thuốc ngừa thai uống

- *Phân tích:* Thuốc ngừa thai dùng đường uống làm giảm sự thoái biến oxy hoá của theophylin thông qua cytochrom P_{448}. Do đó có thể xảy ra trường hợp ngộ độc theophylin do giảm thải thuốc.
- *Xử lý*: Đối với người bệnh dùng đồng thời hai thuốc này, phải theo dõi về lâm sàng và định kỳ định lượng theophylin trong huyết thanh. Hiệu chỉnh lại liều theophylin nếu cần.

Ritonavir

- *Phân tích*: Giảm diện tích dưới đường cong (AUC) của theophylin, kèm theo giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Định lượng đều đặn theophylin trong huyết tương, và nếu cần, tăng liều lượng.

Viloxazin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh do giảm dị hoá theophylin ở gan.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi lâm sàng và theo dõi đặc biệt nồng độ theophylin trong máu. Hiệu chỉnh liều lượng theophylin khi cần, nếu điều trị bằng viloxazin không thể ngừng hay thay đổi được. Dấu hiệu lâm sàng về nhiễm độc theophylin gồm có: buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị; nhức đầu, kích thích, mất ngủ; nhịp tim nhanh. Co giật thường là một dấu hiệu khẳng định nhiễm độc, nhưng cũng có thể là dấu hiệu đầu tiên (đặc biệt với trẻ em). Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy dấu hiệu nhiễm độc. Cần nhớ theophylin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Điều trị bằng alopurinol liều cao (ít nhất 600 mg/ ngày) cùng với theophylin gây giảm độ thanh lọc theophylin qua thận, và tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh.
- *Xử lý:* Cần theo dõi chặt nồng độ theophylin trong huyết thanh và dựa vào đó, hiệu chỉnh liều lượng. Các dấu hiệu ngộ độc theophylin trên lâm sàng gồm: buồn nôn, nôn, đau thượng vị; nhức đầu, trường hợp kích thích mất ngủ; nhịp tim nhanh. Co giật thường là dấu hiệu khẳng định ngộ độc thuốc này, nhưng cũng có thể là dấu hiệu đầu tiên (đặc biệt ở trẻ em). Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy dấu hiệu ngộ độc. Cần nhớ theophylin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp.

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Cần thận trọng trong phối hợp amantadin với các thuốc kích thích tâm thần, nhằm tránh các tác dụng hưng thần kiểu kích động, mất ngủ, thậm chí loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Cần thận trọng và cảnh giác với phối hợp thuốc này, cần chuyển các nhận xét đến các Trung tâm cảnh giác thuốc.

Barbituric; carbamazepin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích*: Phối hợp với một thuốc cảm ứng enzym như kể trên. Sau 10 đến 12 ngày, chất cảm ứng kích thích chuyển hoá theophylin ở gan, làm giảm nồng độ theophylin trong huyết tương và do đó làm giảm tác dụng điều trị.

Benzodiazepin

- *Phân tích:* Theophylin đối kháng với tác dụng an thần của các benzodiazepin. Tác dụng đối kháng này có thể là do cạnh tranh liên kết với các thụ thể adenosin ở trong não.
- *Xử lý*: Theo dõi tình trạng người bệnh trên lâm sàng và hiệu chỉnh liều của benzodiazepin nếu cần.

Diltiazem; mexiletin

- *Phân tích:* Tương tác còn đang tranh luận. Hình như mexiletin và diltiazem có thể làm giảm thanh lọc và tăng nửa đời của theophylin.
- *Xử lý*: Cần cảnh giác. Dù ý nghĩa lâm sàng của tương tác không thật quan trọng, nhưng nửa đời của theophylin có thể tăng lên. Nếu điều trị dài ngày, phải theo dõi nồng độ theophylin trong huyết thanh, và chuyển các nhận xét đến Trung tâm cảnh giác thuốc.

Fluvoxamin

- *Phân tích*: Fluvoxamin ức chế chuyển hoá theophylin ở gan, có thể gây ra quá liều. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng, nếu cần kiểm tra nồng độ theophylin trong máu, và hiệu chỉnh liều lượng trong và sau khi điều trị với fluvoxamin.

Lansoprazol

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Cần thận trọng với những thuốc bị chuyển hoá bởi cytochrom P_{450}, vì có nguy cơ giảm hoạt tính của chúng do lansoprazol gây cảm ứng enzym, có thể dẫn tới thất bại trong điều trị.
- *Xử lý*: Lansoprazol là thuốc tương đối mới, nên còn thiếu những nhận xét lâm sàng. Có thể xảy ra những tương tác, và nên chuyển những nhận xét

lâm sàng đến Trung tâm cảnh giác thuốc. Hiệu chỉnh liều lượng theo nồng độ theophylin trong máu khi bắt đầu và khi ngừng điều trị với lansoprazol. Xem xét nguy cơ trong bối cảnh điều trị cụ thể và thông báo cho người bệnh biết. Khuyên người bệnh đến khám lại, nếu không đỡ.

Lithi

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Tăng đào thải lithi qua nước tiểu.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng. Nếu cần, điều chỉnh liều lượng theo nồng độ lithi trong máu.

Nicotin

- *Phân tích*: Nicotin gây cảm ứng enzym; vì vậy có thể kích thích chuyển hoá một số chất, và làm giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý:* Cần cảnh giác với những thuốc có phạm vi điều trị hẹp trong khi điều trị bằng nicotin, và nếu cần xem lại liều lượng trong và sau khi điều trị. Cần nhớ cảm ứng enzym là một hiện tượng chỉ xuất hiện sau khoảng 10 ngày, khác với ức chế enzym là hiện tượng tức thì.

Nilutamid; verapamil

- *Phân tích:* Có thể do tác dụng ức chế enzym của thuốc phối hợp, mà có nguy cơ quá liều theophylin.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và sinh học (đo nồng độ theophylin trong huyết thanh). Hiệu chỉnh liều lượng theo các kết quả lâm sàng và / hoặc sinh học. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy dấu hiệu ngộ độc theophylin (buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh, nhức đầu, nguy cơ co giật).

Quinolon; sparfloxacin

- *Phân tích*: Tăng nửa đời của theophylin, có thể do ức chế cạnh tranh ở vị trí liên kết trên cytochrom P_{450} (đặc biệt với ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin và pefloxacin). Tăng nồng độ trong huyết thanh và tăng độc tính với thần kinh của xanthin.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng, và nếu cần hiệu chỉnh liều lượng theo nồng độ theophylin trong huyết thanh, trong khi điều trị và khi ngừng điều trị với các quinolon đã kể trên. Cũng có thể, tùy theo nguy cơ quá liều theophylin mà thay đổi chiến lược điều trị bằng kháng sinh.

Ticlopidin

- *Phân tích*: Tương tác dược động học về đào thải thuốc. Tăng nồng độ theophylin trong máu. Nguy cơ quá liều do giảm độ thanh lọc theophylin ở huyết tương.

- *Xử lý*: Nguy cơ quá liều. Hiệu chỉnh lại liều theo nồng độ theophylin hữu hiệu trong máu. Nồng độ này nằm trong khoảng 5 đến 15 mg/lít. Dựa trên kết quả phòng thí nghiệm đo được để hiệu chỉnh liều lượng. Cần nhắc lại những dấu hiệu lâm sàng về quá liều theophylin ở người lớn là: co giật, sốt cao, ngừng tim; ở trẻ em là: kích động, nói nhiều, lú lẫn, nôn liên tiếp, sốt cao, nhịp tim nhanh, rung thất, co giật, hạ huyết áp, rối loạn hô hấp, sau đó suy hô hấp.

Thuốc chẹn beta; sotalol

- *Phân tích*: Theophylin và các dẫn chất ức chế enzym phosphodiesterase dẫn đến kích thích các thụ thể beta adrenergic, do đó có thể gây tác dụng đối kháng.
- *Xử lý*: Theo dõi những tác dụng đối kháng có thể xảy ra lúc bắt đầu, trong khi và khi ngừng điều trị. Tương tác này đã được mô tả nhưng còn cần thêm tài liệu. Chuyển về Trung tâm cảnh giác thuốc những nhận xét thu được.

Thuốc chống loét kháng H_2 typ cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin là chất ức chế các enzym oxydase của gan (cytochrom P_{450}) chịu trách nhiệm chuyển hoá một số thuốc. Ngoài ra, còn làm giảm lưu lượng máu qua gan. Do đó, nồng độ một số thuốc trong huyết tương tăng lên (có nguy cơ quá liều). Do ức chế được một số chuyển hóa sinh học, cimetidin phong bế một số cơ chế giải độc.
- *Xử lý*: Theophylin là thuốc có phạm vi điều trị hẹp; khi ức chế chuyển hoá của nó dẫn đến nguy cơ quá liều. Phải tăng cường theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương khi dấu hiệu quá liều xuất hiện, hoặc phải đổi thuốc chống loét. Những dấu hiệu lâm sàng khi quá liều theophylin ở người lớn là: co giật, sốt cao, ngừng tim; ở trẻ em là: vật vã, nói nhiều, lú lẫn tâm thần, nôn liên tục, sốt cao, nhịp tim nhanh, rung thất, co giật, hạ huyết áp, rối loạn hô hấp, thở nhiều sau đó suy hô hấp.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng hưng thần, có thể dẫn đến kích động, mất ngủ, và hiếm hơn là co giật và loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, chủ yếu phải theo dõi lâm sàng. Đánh giá nguy cơ theo dạng bào chế của thuốc.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ loạn nhịp tim, đặc biệt với halothan.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này được thực hiện ở cơ sở bệnh viện. Nhắc nhở người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc mình dùng. Bác sĩ gây mê phải lưu ý nguy cơ này và phải theo dõi nhịp tim người bệnh.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật thông báo cho bác sĩ gây mê những thứ thuốc mình dùng.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Có thể có tương tác đặc hiệu với vaccin chống cúm. Cơ chế tác dụng cần được xác nhận về mặt sinh hoá và dược động học của chuyển hoá theophylin. Mặc dầu còn tranh luận về tương tác này, người ta cho rằng vaccin chống cúm làm giảm đào thải các thuốc bị cytochrom P_{450} chuyển hoá ở gan, và làm tăng nồng độ và nửa đời của theophylin và các dẫn chất trong huyết thanh. Cũng có ý kiến cho rằng tương tác này không xảy ra với các vaccin có độ tinh khiết cao, làm cho ta nghĩ đến vai trò của một tạp chất nào đó trong một số vaccin.
- *Xử lý*: Như vậy, cần phải thận trọng nếu phải tiến hành điều trị song song hai thuốc này, mặc dầu chưa có tai biến điều trị thực sự nào được công bố trên y văn. Với sự hiểu biết hiện tại của chúng ta, có thể có hai thái độ: Giảm liều theophylin khoảng 50% trong 24 giờ sau khi tiêm; chủng hướng tới dùng các vaccin có độ tinh khiết cao. Nếu những thay đổi dược động học của thuốc biểu thị ra những dấu hiệu ngộ độc trên lâm sàng, nên chuyển các nhận xét về Trung tâm cảnh giác thuốc.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Tacrin

- *Phân tích*: Tương tác dược động học, làm giảm độ thanh lọc theophylin trong huyết tương, kéo theo nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi nồng độ theophylin trong máu và giảm liều lượng theophylin. Phải theo dõi lâm sàng.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Trong các thuốc chống nấm dẫn chất của imidazol, chỉ có fluconazol được ghi nhận là làm giảm độ thanh lọc theophylin. Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải lưu ý đến tương tác này trước khi kê đơn theophylin, và phải hiệu chỉnh lại liều lượng trong và sau khi điều trị. Theo dõi lâm sàng và sinh học (đo nồng độ theophylin trong máu).

THIOTEPA

Chất kìm tế bào alcoyl hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

THIOTEPA ống tiêm 15 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Sử dụng thuốc này đòi hỏi bác sĩ kê đơn phải có trình độ chuyên khoa. Do đó, chống chỉ định cần được xét tùy theo tình trạng của người bệnh và phải được bác sĩ chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích; mức độ 3

Thuốc ức chế HMG - CoA reductase

- *Phân tích*: Dùng đồng thời với những chất ức chế miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện chứng tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý:* Mặc dầu những trường hợp được thông báo chỉ liên quan đến lovastatin, vẫn có nguy cơ tiềm tàng với simvastatin và pravastatin. Nên tránh phối hợp thuốc này.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích:* Có nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với chủng của vaccin do hoạt tính ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Hai thuốc này phải dùng cách nhau từ 3 tháng đến 1 năm; khoảng cách thời gian này dài ngắn này tuỳ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tủy khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu và các rối loạn máu khác.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và khi cần, phải giảm liều lượng.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomycin; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro -5 - uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; pentostatin; procarbazin; thuốc kháng ung thư các loại; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu vì ức chế tủy xương do tác dụng hiệp động, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp thuốc này, nếu có thể. Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp với mỗi chất và theo dõi cẩn thận huyết đồ. Phối hợp thuốc này phải do các bác sĩ chuyên khoa thực hiện và các phác đồ điều trị thường được định rõ.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch. Do ức chế miễn dịch quá lớn, nên có nguy cơ xuất hiện các u lympho giả.
- *Xử lý:* Cần suy nghĩ kỹ khi phối hợp hai thuốc ức chế miễn dịch, phải cân nhắc nguy cơ/ lợi ích theo mục đích điều trị. Chỉ có thể tiến hành phối hợp thuốc ở cơ sở chuyên khoa, và phải theo dõi người bệnh chặt chẽ.

Clozapin

- *Phân tích:* Có nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt. Chỉ với clozapin dùng đơn độc, có thể có hiện tượng mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí dẫn tới tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không có gì cho phép tiên đoán mất bạch cầu hạt khi dùng clozapin. Việc theo dõi cẩn thận huyết đồ, thực hiện một cách bình thường khi dùng một thuốc kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, cần báo trước cho người bệnh biết chỉ sốt nhẹ, viêm họng, loét miệng là phải ngừng dùng clozapin.

Colchicin hay dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng đồng thời một chất kìm tế bào với một thuốc chống bệnh thống phong (gút) làm tăng nồng độ acid uric. Ngoài ra, còn tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý*: Tốt nhất là nên tránh dùng hai thuốc đồng thời, vì có thể liệu pháp chống bệnh thống phong thất bại. Nên dùng alopurinol (chất ức chế tổng hợp acid uric), thay cho các chất gây acid uric niệu để tránh bệnh về thận.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Phối hợp với một chất kìm tế bào làm giảm hấp thu các thuốc digitalis khoảng 50%, do tổn thương niêm mạc ruột hồi phục được.

- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ nồng độ các thuốc digitalis trong huyết thanh suốt thời gian điều trị.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai chất ức chế tủy xương.
- *Xử lý*: Chỉ được dùng interleukin tại cơ sở chuyên khoa, do tính nghiêm trọng của bệnh lý. Các tương tác lúc đó phải cân nhắc, vì tất cả các chức năng của cơ thể đều cần theo dõi liên tục. Theo dõi huyết đồ bao giờ cũng bắt buộc.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương do hiệp đồng tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt. Chỉ với các phenicol dùng đơn độc, có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng mỗi thuốc với liều lượng thấp. Không có gì báo trước mất bạch cầu hạt với các phenicol. Việc theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Nhưng người bệnh cần được báo trước là nếu chỉ sốt nhẹ, viêm họng, loét miệng, thì phải ngừng dùng phenicol.

Vàng

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng hư hại các dòng tế bào máu (bất sản tủy).
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc đòi hỏi phải theo dõi sinh học (huyết học) ở những người bệnh có nguy cơ.

Zidovudin

- *Phân tích:* Phối hợp zidovudin với các chất độc với tủy khác đòi hỏi phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn khác về máu.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ, và khi cần phải giảm liều lượng.

THUỐC AN THẦN KINH CÁC LOẠI

Các thioxanthen thuộc nhóm này. Thuốc dùng để điều trị các chứng rối loạn tâm thần. Cần phân biệt: các thuốc an thần kinh họ benzamid, các butyrophenon, các thuốc an thần kinh họ phenothiazin. Mỗi loại tạo thành một nhóm riêng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

FLUPENTIXOL viên nén 1 mg; 3 mg; ống tiêm 20 mg

- Fluanxol viên nén 1 mg; 3 mg
- Fluanxol LP ống tiêm 20 mg

LOXAPIN viên nén 25 mg; 50 mg; ống tiêm 50 mg

- Loxapac viên nén 25 mg; 50 mg
- Loxapac ống tiêm 50 mg

PIMOZID viên nén 1 mg; 4 mg; thuốc uống giọt 45 mg/1mL

- Orap viên nén 1 mg; 4 mg
- Orap thuốc uống giọt 45 mg/1mL

ZUCLOPENTIXOL viên nén 10 mg; 25 mg

- Clopixol viên nén 10 mg; 25 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Glocom:** Nguy cơ tăng nhãn áp do khép góc.
- **Phì đại tuyến tiền liệt - u tuyến tiền liệt**: Nguy cơ bí tiểu tiện liên quan đến rối loạn niệu đạo - tuyến tiền liệt.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Ăn uống - rượu:** Rượu làm tăng tác dụng an thần của các thuốc an thần kinh.
- **Thời kỳ cho con bú:** Các thuốc an thần kinh qua được sữa mẹ gây nguy cơ an thần ở trẻ còn bú.
- **Trẻ em - người bệnh cao tuổi:** Trẻ em và người bệnh cao tuổi nhạy cảm hơn với những tác dụng không mong muốn (hội chứng Parkinson giả, rối loạn tim mạch, hạ huyết áp thế đứng, lú lẫn). Liều lượng phải thấp và tăng dần.
- **Động kinh:** Các thuốc an thần kinh làm giảm ngưỡng gây động kinh và có thể khởi động một cơn động kinh.
- **Thời kỳ mang thai:** Phải tránh dùng các thuốc an thần kinh ở đầu thai kỳ, chưa xác định được tính an toàn sử dụng đối với phần lớn các thuốc này.
- **Suy gan - suy thận:** Độc tính của các thuốc an thần kinh tăng ở người suy gan hoặc suy thận. Liều lượng phải giảm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Levodopa

- *Phân tích:* Phối hợp levodopa với một số thuốc có tác dụng đối kháng dopaminergic có thể dẫn đến những tác dụng đối kháng.

- *Xử lý*: : Chống chỉ định phối hợp này, ngoại trừ để tìm kiếm một sự đối kháng dược lý (được tiến hành ở cơ sở chuyên khoa).

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn levodopa cùng với thuốc ức chế MAO typ B. Phối hợp thuốc này có các tương tác thuốc giống tương tác thuốc của levodopa. Phối hợp levodopa với một số thuốc có tác dụng đối kháng dopaminergic có thể dẫn đến các tác dụng đối kháng.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp levodopa và thuốc ức chế MAO typ B với thuốc an thần kinh thuộc họ này, ngoại trừ để tìm kiếm một sự đối kháng dược lý (thực hiện ở cơ sở chuyên khoa).

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, làm giảm bằng cách cạnh tranh, chuyển hoá của các thuốc được chuyển hoá mạnh bởi các cytochrom P_{450}. Như vậy, nồng độ của những thuốc này trong huyết tương sẽ tăng và có nguy cơ tăng độc tính của chúng. Nguy cơ tăng độc tính tim cùng với khoảng QT kéo dài và xuất hiện xoắn đỉnh (chỉ mô tả duy nhất với pimozid: Orap). Tương tác dược động học về chuyển hóa thuốc. Cần tránh tương tác với risperidon.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này. Cần thay thế thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin; dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp do ức chế tái nhập guanethidin ở tế bào thần kinh bởi các thuốc an thần kinh các loại.
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị bằng cách chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Phối hợp nên tránh.

Lithi

- *Phân tích:* Tai biến độc thần kinh thuộc loại hội chứng lú lẫn ở những người bệnh dùng phối hợp này đã được thông báo.

- *Xử lý:* Phối hợp cần tránh. Thay đổi chiến lược điều trị, ngoại trừ người bệnh ở trong một cơ sở chuyên khoa, tại đó người bệnh được theo dõi liên tục.

Methyldopa

- *Phân tích:* Với các thuốc an thần kinh nói chung, có nguy cơ làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp do chẹn tái nhập các chất chuyển hoá của methyldopa trong các nơrôn adrenergic. Nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng cũng gia tăng với mọi thuốc an thần kinh.
- *Xử lý*: Khi muốn cân bằng huyết áp, người kê đơn phải lưu ý nguy cơ biến đổi huyết áp với các thuốc an thần kinh và chọn cách điều trị. Thông tin cho người bệnh, nếu cần phối hợp, dùng thuốc đều đặn vào giờ nhất định và tăng cường tự theo dõi. Nếu không, thay đổi chiến lược điều trị. Khuyên người bệnh đến bác sĩ khám lại nếu thấy biến đổi huyết áp.

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực cao với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}. Có nguy cơ quan trọng cạnh tranh giữa ritonavir và các thuốc khác được chuyển hoá hoặc nghi được chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này sẽ gây giảm chuyển hoá và nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của thuốc an thần kinh phối hợp trong huyết tương. Nguy cơ hạ huyết áp, an thần và tăng các tác dụng ngoại tháp (mô tả với risperidon, Risperdal, trong họ này). Tương tác dược động học về chuyển hoá. Phải cấm phối hợp với pimozid.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện độc tính và giảm liều của thuốc an thần kinh, nếu cần.

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Một số tác dụng tâm thần vận động có thể được ghi nhận với một số thuốc, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác kiểu dược lực.
- *Xử lý*: Tốt nhất không dùng thuốc này, vì không kiểm soát được việc người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần buồn ngủ nguy hiểm nhất là với người lái xe và người điều khiển máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.

- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Benzamid; butyrophenon; reserpin

- *Phân tích*: Cộng hợp các tác dụng không mong muốn, thể hiện bằng nguy cơ các tác dụng ngoại tháp nặng lên.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều. Theo dõi lâm sàng.

Buspiron

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Một số tác dụng tâm thần vận động có thể được ghi nhận với một số thuốc, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Tốt nhất không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không kiểm soát được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần buồn ngủ nguy hiểm nhất đối với người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên người bệnh không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu, khi điều trị.

Carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; dantrolen; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; paroxetin; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại;

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu , không dùng chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Cần lưu ý hai nguy cơ: tăng tác dụng chống tăng huyết áp (vẫn là một tác dụng không mong muốn của các thuốc an thần kinh); tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác kiểu dược lực. Nên nhớ rằng rilmenidin, với liều thông thường, không làm tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của những thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý những nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp. Nghĩ đến sự giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc phối hợp trong và sau khi ngừng điều trị clozapin. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nguy cơ an thần buồn ngủ nguy hiểm nhất là ở người lái xe và người vận hành máy; tránh phối hợp thuốc. Khuyên người bệnh không dùng các đồ uống hoặc các thuốc có rượu.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Natri valproat và các dẫn chất, ngoài thêm các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, còn làm tăng hàm lượng trong huyết tương của những thuốc an thần kinh (thioxanten), có lẽ do ức chế enzym và giảm dị hoá của chúng.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải giảm liều của những thuốc an thần kinh loại thioxanten. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và nếu người bệnh tự dùng thuốc, kiểm tra tá dược của những thuốc này không được có rượu.

Phenothiazin

- *Phân tích:* Các phenothiazin có thể dùng trong điều trị như những thuốc kháng histamin, hoặc thuốc an thần kinh. Dùng làm thuốc an thần kinh khi chúng được phối hợp với các thuốc an thần kinh khác, có cộng hợp các tác dụng không mong muốn, thể hiện bằng nguy cơ làm nặng thêm các tác dụng ngoại tháp.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều. Theo dõi lâm sàng.

Sotalol; thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều nếu cần. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen ; thuốc gây mê các loại

- Phân tích: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- Xử lý: Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa thông tin cho người gây mê những thuốc mà họ dùng.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tương tác gây tăng tác dụng hạ huyết áp của những thuốc có tính chất an thần kinh và gây thứ phát hạ huyết áp.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều nếu cần. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid uống làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá và làm giảm tác dụng của thuốc được phối hợp.
- *Xử lý:* Cần uống hai thuốc cách nhau ít nhất từ một đến hai giờ. Nên nhớ rằng các kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Thuốc lợi tiểu thải kali máu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp. Tùy theo thuốc, huyết áp có thể hạ nhiều hay ít. Điều chỉnh liều của một trong hai thuốc nếu cần. Xây dựng kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã), và khuyên chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh lại liều, nếu thấy chóng mặt lúc đầu điều trị.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích:* Tương tác gây tăng tác dụng giảm huyết áp của các thuốc có tính an thần kinh và thứ phát gây hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi ngừng điều trị bằng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều nếu cần. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Barbituric; fluoxetin; fluvoxamin; thuốc kháng histamin kháng H_1 - an thần; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.

- *Xử lý:* Lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và các chế phẩm có rượu.

Citalopram

- *Phân tích*: Tăng tác dụng an thần của chất ức chế tái nhập serotonin.
- *Xử lý:* Chú ý không uống rượu cùng, nhất là ở người lái xe và người vận hành máy.

Oxaflozan; viloxazin; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc nếu cần phối hợp này. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Ngoài ra, nếu có sự phụ thuộc thuốc, phối hợp hai thuốc có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và lựa chọn liều.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Tăng các tính chất kháng cholinergic của phần lớn các thuốc an thần kinh do hiệp đồng tác dụng không mong muốn. Những tác dụng này biểu hiện bằng tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Các tác dụng không mong muốn của loại thuốc này cần được lưu ý. Nếu phối hợp này phải làm theo mục tiêu điều trị, thông báo cho người bệnh về những tác dụng không mong muốn có thể có. Tránh phối hợp thuốc ở người có bệnh tuyến tiền liệt và người bị tăng nhãn áp.

THUỐC BẢO VỆ CHỐNG ÁNH SÁNG

Là những chất bảo vệ chống các tia tử ngoại A và B, do tác dụng lọc hay phản xạ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TITAN DIOXID kem bôi da

- Mastu S Forte thuốc đạn
- Mastu S thuốc mỡ
- Sunplay kem bôi da

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Các trạng thái khác:** Dị ứng với acid paraaminobenzoic.

THUỐC CẢM ỨNG GÂY RỤNG TRỨNG LOẠI CLOMIFEN

Các chất tổng hợp cảm ứng gây rụng trứng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CLOMIPHEN viên nén 50 mg

- Clomhexal 50 viên nén 50 mg
- Clostilbegyt 50 viên nén 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Nghi ngờ có tác dụng gây quái thai ở phụ nữ mang thai. Trước khi kê đơn cần xác minh người bệnh không mang thai.
- **Suy gan:** Tránh sử dụng cho trường hợp bệnh gan nặng hoặc mới mắc.
- **Trường hợp khác:** Ung thư cơ quan sinh dục, u nang buồng trứng, rối loạn thị giác, chảy máu phụ khoa không rõ nguyên nhân.

THUỐC CẦM MÁU

Các chế phẩm dùng đắp tại chỗ để cầm máu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BĂNG GẠC TẠI CHỖ

- Urgo băng cá nhân
- Uniplas băng cá nhân

PECTIN dung dịch uống

- Arhemapectine dung dịch uống

CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- Không đắp trên những vết thương hoặc các hốc bị nhiễm khuẩn. Tránh tiếp xúc với mắt.

THUỐC CHẸN ALPHA

Là những chất có tác dụng phong bế thụ thể alpha adrenergic

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALFUZOSIN viên nén bao phim 2,5 mg; 5 mg

- Xatral viên nén bao phim 2,5 mg
- Xatral SR viên nén bao phim 5 mg

IFENPRODIL viên nén bọc 20 mg; ống tiêm 2 mL/ 5 mg

- Vadilex viên nén bọc 20 mg
- Vadilex ống tiêm 2 mL/ 5 mg

INDORAMIN viên nén 25 mg

- Wydora viên nén 25 mg

MOXISYLIT viên nén 30 mg; dung dịch tiêm 10 mg; 20 mg

- Carlytine viên nén 30 mg
- Icavex dung dịch tiêm 10 mg; 20 mg

NICERGOLIN nang 5 mg; 10 mg; ống tiêm 1 mL/4 mg

- Sermion nang 5 mg; 10 mg
- Sermion ống tiêm 1 mL/4 mg

RAUBASIN viên nén (phối hợp với dihydroergotamin) 0,6 mg; 1,2 mg; viên nén (phối hợp với almitrin) 10 mg

- Duxil: viên nén 10 mg (phối hợp với almitrin)
- Iskedyl forte: viên nén 1,2 mg (phối hợp với dihydroergotamin)
- Iskedyl viên nén 0,6 mg (phối hợp với dihydroergotamin)

URAPIDIL nang 30 mg; 60 mg

- Mediatensyl nang 30 mg và 60 mg

YOHIMBIN viên nén 2 mg

- Yohimbine Hondé viên nén 2 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy gan:** Trong nhóm thuốc này, chỉ có liên quan đến yohimbin và sự kết hợp cần được theo dõi khi bị suy gan.
- **Suy thận**: Trong họ thuốc này chỉ có liên quan đến yohimbin và sự kết hợp cần được theo dõi khi suy thận.

Thận trọng: mức độ 2

- **Các trạng thái khác:** Trường hợp co thắt mạch máu não hoặc võng mạc. Huyết áp tâm thu dưới 100 mmHg. Nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng. Phải theo dõi chặt chẽ huyết áp, nhất là trong giai đoạn đầu điều trị.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy mạch vành**: Nếu các cơn lại xuất hiện hoặc nặng lên, phải ngừng điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý nên làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin (giống alpha adrenergic) và giảm tác dụng các thuốc cường giao cảm alpha (kết hợp không hợp lý).

- *Xử lý:* Khuyên không nên dùng phối hợp này, do tính đối kháng dược lý, có thể dẫn tới thất bại trong điều trị, nếu mục đích chính của liệu pháp là điều trị bệnh tăng huyết áp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Bepridil; verapamil

- *Phân tích*: Kết hợp hai thuốc chống tăng huyết áp, có thể dẫn tới những nguy cơ tụt huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý:* Có thể phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp, coi như một biện pháp thứ hai. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ hạ huyết áp và đề xuất một kế hoạch dùng thuốc trải đều trong ngày, có tính tới dược động học của các thuốc nếu cần. Khuyên người bệnh tự theo dõi đều đặn khi dùng thêm thuốc thứ hai, và khi ngừng dùng một trong hai thuốc.

Dihydropyridin; diltiazem

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý:* Phải theo dõi huyết áp trong khi kết hợp hai thuốc. Tùy theo thuốc phối hợp, hạ huyết áp có thể nghiêm trọng ít hay nhiều. Có khi phải điều chỉnh liều của một hay hai thuốc. Lập một chương trình dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh lại liều dùng, nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu dùng phối hợp thuốc. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ thế nằm hay ngồi sang tư thế đứng.

Rượu (ethanol)

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ giảm huyết áp, đặc biệt ở người thiếu hụt aldehyd dehydrogenase (người bị đỏ mặt khi uống rượu). Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế nghi là hệ thần kinh giao cảm bị thuốc chẹn alpha ức chế, nên làm tăng nguy cơ giảm huyết áp do rượu.
- *Xử lý*: Khuyên tránh uống rượu khi dùng thuốc chẹn alpha.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích:* Có khả năng phong bế tác dụng tăng huyết áp của chất cường giao cảm và kéo theo hạ huyết áp nghiêm trọng tuỳ theo liều dùng.
- *Xử lý:* Trước khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha-1, hãy đợi lúc tác dụng dược lý của thuốc cường giao cảm hết đã, trừ khi muốn có đối kháng giữa hai thuốc. Phải tính tới các dạng bào chế để đánh giá nguy cơ (dùng ngoài, uống hoặc tiêm). Nên nhớ là các dạng thuốc dùng ngoài có thể gây một tác dụng toàn thân tùy theo điều kiện và hoàn cảnh dùng liệu pháp.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê tên của tất cả các thuốc đã dùng trước khi phẫu thuật.

Thuốc gây mê các loại (ngoài barbituric và thuốc gây mê bay hơi chứa halogen)

- *Phân tích*: Có thể giảm tác dụng co mạch.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê tên của tất cả các thuốc đã dùng trước khi phẫu thuật.

Thuốc lợi tiểu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp; tăng nguy cơ hạ huyết áp liều đầu tiên của prazosin.
- *Xử lý:* Người suy tim xung huyết khi đã điều trị mạnh bằng thuốc lợi tiểu thì phải dùng prazosin lúc đầu tiên với liều thấp nhất (500 microgam, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày).

Thuốc ức chế enzym chuyển: enalapril + bunazosin

- *Phân tích*: Hạ huyết áp nặng xảy ra khi cho liều đầu tiên enalapril phối hợp với bunazosin. Hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Cần thận trọng khi phối hợp, nhất là khi cho liều đầu tiên. Có thể cho thuốc lúc đi ngủ vì phản ứng hạ huyết áp cấp xuất hiện ngắn. Các thuốc chẹn alpha khác như alfuzosin, doxazosin, prazosin, terazosin, trimazosin với các thuốc ức chế enzym chuyển có thể cũng có những phản ứng tương tự.

THUỐC CHẸN ALPHA - BETA

Chẹn alpha - beta

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LABETALOL viên nén 200 mg; ống tiêm 100 mg/ 20 mL

- Trandate ống tiêm 100 mg/ 20 mL
- Trandate viên nén 200 mg

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Phối hợp không hợp lý. Đối kháng dược lý khi quá liều thuốc chẹn beta
- *Xử lý*: Đây là đối kháng dược lý mà ta cần biết trước khi xây dựng chiến lược điều trị.

THUỐC CHẸN BETA

Thuốc đối kháng cạnh tranh với các catecholamin ở thụ thể beta adrenergic. Thuốc chống đau thắt ngực chủ yếu, chống tăng huyết áp, chống loạn nhịp tim (nhóm II của Vaughan-Williams)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACEBUTOLOL

- Sectral viên nén 200 mg

ATENOLOL

- Apo- Atenol viên nén 100 mg
- Ateloc viên nén 100 mg
- Atenolol 50 Stada viên nén 50 mg
- Atenolol 100 Stada viên nén 100 mg
- Atenova viên nén 100 mg
- Bliconol viên nén 100 mg
- Noten viên nén 50 mg
- Tenolol viên nén 50 mg; 100 mg
- Tenormin viên nén 50 mg
- Tenoret viên nén 50 mg
- Tenoretic viên nén 100 mg
- Tenoric viên nén 100 mg với 20 mg chlortalidon
- Tredol viên nén 50 mg; 100 mg

BETAXOLOL

- Betoptic S hỗn dịch nhỏ mắt 0,25%

BISOPROLOL

- Concor 5 viên nén bao 5 mg

CARVEDILOL

- Carca viên nén 6,25 mg; 12,5mg
- Cardivas viên nén 6,25 mg; 12,5mg
- Dilatrend viên nén 25 mg
- Talliton viên nén 6,25 mg; 12,5mg

LEVOBUNOLOL

- Betagan dung dịch nhỏ mắt 0,5%

METOPROLOL

- Betaloc viên nén 50 mg; 100 mg
- Cardiosel viên nén 50 mg
- Metohexal viên nén 100 mg
- Metoprolol 100 Stada viên nén 100 mg
- Metoprolol 200 Stada viên nén 200 mg
- Montebloc viên nén 100 mg

NADOLOL

- Apo-Nadol viên nén 40 mg

PROPRANOLOL

- Avlocardyl viên nén 40 mg
- Avlocardyl ống tiêm 5 mg/5 mL
- Avlocardyl LP nang 160 mg
- Dorocardyl viên nén 40mg
- Hopranolol viên nén 40 mg
- Novo-pranol viên nén 40 mg

TERTATOLOL

- Artex 5 viên nén bao 5 mg

TIMOLOL

- Nyolol dung dịch nhỏ mắt 0,5%; 0,25%
- Ofan – Timolol dung dịch nhỏ mắt 2,5 mg/mL; 5 mg/mL
- Nyolol gel nhỏ mắt 0,1%

- Timolol dung dịch nhỏ mắt 0,25%
- Timolol dung dịch nhỏ mắt 0,5%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy tim:** Tất cả các thuốc chẹn beta đều làm giảm tần số và lưu lượng tim. Điều này là nguồn gốc của những sự cố tim mạch (nhịp tim chậm quá mức, lạnh đầu chi, suy tim mất bù, suy tim sung huyết) nói chung liên quan tới một bệnh tim đã có. Các chứng bệnh sau đây có chống chỉ định: bloc nhĩ - thất, nhịp tim chậm quan trọng, hiện tượng Raynaud, sốc do tim, bệnh nút xoang, đau thắt Prinzmetal.
- **Suy hô hấp; hen:** Các thuốc chẹn beta kinh điển chẹn các thụ thể ngoại vi của phế quản với nguy cơ cơn hen nặng ở những người có cơ địa. Với các thuốc chẹn beta-1 (acebutolol, atenolol, betaxolol, metoprolol) nguy cơ này hầu như không có, trừ trường hợp quá liều.
- **Người bệnh cao tuổi**: Tôn trọng tuyệt đối những chống chỉ định kinh điển, nhất là những chống chỉ định về tim và phải thận trọng khi dùng.
- **Trường hợp khác**: Tăng huyết áp do u tế bào ưa crôm: phải thận trọng khi dùng thuốc chẹn beta.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú**: Các thuốc chẹn beta qua được sữa mẹ và có thể biểu hiện tác dụng dược lý trên trẻ sơ sinh.
- **Suy thận**: Nửa đời của các thuốc chẹn beta kéo dài, nhất là khi chúng ít bị chuyển hoá và đào thải qua đường thận (sotalol, atenolol). Điều chỉnh liều.

Cần theo dõi : Mức độ 1

- **Tiểu đường**: Các thuốc chẹn beta làm mất các dấu hiệu báo hiệu của hạ glucose máu, các dấu hiệu này phụ thuộc vào catecholamin. Những tai biến hạ glucose máu nghiêm trọng gây hôn mê đã được mô tả ở những người tiểu đường được điều trị bằng insulin hoặc các thuốc uống hạ glucose máu.
- **Thai nghén:** Các thuốc chẹn beta hình như không sinh quái thai và có thể được dùng để điều trị tăng huyết áp do thai nghén. Hiếm thấy các sự cố bào thai (nhịp tim chậm, suy dinh dưỡng, hạ glucose máu) do gan chưa trưởng thành.
- **Suy mạch vành**: Đây là một họ thuốc được kê thường xuyên. Cần báo cho người bệnh không được ngừng điều trị một cách đột ngột, thậm chí nên tiếp tục điều trị cho tới khi can thiệp phẫu thuật, nếu có.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Floctafenin

- *Phân tích:* Floctafenin có thể gây ra những phản ứng quá mẫn, có thể dẫn tới sốc phản vệ nặng. Trong trường hợp này, các thuốc chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) làm cho bệnh cảnh nặng thêm bằng cách giảm bù tim mạch (do adrenalin và noradrenalin), đặc biệt trong trường hợp hạ huyết áp hoặc sốc.
- *Xử lý:* Hỏi người bệnh về tiền sử. Người bệnh có dùng floctafenin lần đầu tiên không? Trong trường hợp sốc, sự giảm các cơ chế bù có thể nguy hiểm và phải chống chỉ định phối hợp này. Không kê thuốc giảm đau này cho những người bệnh đã có tiền sử dị ứng. Thay thuốc giảm đau dễ hơn thay thuốc chẹn beta.

Thuốc cản quang có iod

- *Phân tích*: Trong trường hợp phản ứng dị ứng, các thuốc chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) làm giảm bù tim mạch, đặc biệt khi hạ huyết áp và sốc. Bài tiết adrenalin cho phép cơ thể có đáp ứng sinh lý bình thường trong trường hợp choáng phản vệ, nhưng khi phối hợp với thuốc chẹn beta, đáp ứng này bị chẹn.
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh về tiền sử. Có phải đây là lần đầu tiên người bệnh được cho một thuốc cản quang có iod không? Trong trường hợp sốc, sự giảm các cơ chế bù trừ có thể nguy hiểm và phải chống chỉ định phối hợp này. Không kê thuốc cho những người bệnh đã có tiền sử dị ứng.

Thuốc cường thần kinh giao cảm beta

- *Phân tích:* Phối hợp không hợp lý. Đối kháng dược lý, sử dụng trong trường hợp quá liều thuốc chẹn beta. Tương tác này gặp cả khi dùng thuốc nhỏ mắt chứa thuốc chẹn beta.
- *Xử lý:* Phối hợp này chỉ có thể theo dõi được tại cơ sở bệnh viện, do có hay không có cường thần kinh giao cảm nội tại của thuốc chẹn beta các loại.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích:* Amiodaron có thể làm nhịp tim chậm thêm, do thuốc chẹn beta gây ra (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt), diltiazem hoặc verapamil. Có thể xuất hiện những rối loạn nhịp xoang và bloc nhĩ - thất, nhất là ở người bệnh đã có tiền sử rối loạn nhịp xoang.

- *Xử lý*: Nếu phải phối hợp, điều quan trọng là phải giảm liều và theo dõi điện tâm đồ. Cần nhớ rằng amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên những tác dụng của tương tác có thể biểu hiện nhiều tuần sau khi ngừng điều trị.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Guanethidin là thuốc chẹn giải phóng noradrenalin ở sau hạch thần kinh. Tất cả các thuốc chẹn alpha, chẹn beta, nếu phối hợp với guanethidin, có thể dẫn đến tăng hạ huyết áp thế đứng và nhịp tim chậm.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi huyết áp. Nhắc nhở người bệnh tuân thủ và thực hiện đúng giờ uống thuốc nếu điều trị bằng hai liệu pháp. Thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Reserpin

- *Phân tích:* Reserpin làm giảm catecholamin, nên có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn beta (nhịp tim chậm và hạ huyết áp).
- *Xử lý:* Về dược lý học, có thể có tương tác này, nhưng về lâm sàng, chưa được mô tả. Do đó, phải thận trọng và cần phải chuyển báo cáo cho Trung tâm cảnh giác thuốc, nếu thấy có sự bất thường.

Thuốc cường thần kinh giao cảm alpha-beta

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý (các thuốc cường thần kinh giao cảm được dùng trong trường hợp quá liều thuốc chẹn beta).
- *Xử lý:* Đối kháng dược lý này, nếu không được theo dõi thường xuyên (điện tâm đồ và huyết áp động mạch), có thể dẫn đến tăng huyết áp, nhịp tim chậm quá mức với khả năng sốc tim. Lưu ý dạng bào chế để đánh giá nguy cơ (dạng dùng tại chỗ, uống hoặc tiêm).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Ampicilin

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp và chống đau thắt ngực của atenolol có thể bị giảm. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế sinh khả dụng của atenolol có thể bị giảm do ampicilin làm giảm hấp thu atenolol qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ có tương tác, cân nhắc tăng liều atenolol và giám sát chặt chẽ huyết áp. Chia ampicilin thành liều thấp và dùng rải rác.

Baclofen

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp đầu tiên trong khi dùng và sau khi ngừng liệu pháp phối hợp. Thận trọng đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Bepridil; diltiazem; verapamil

- *Phân tích:* Vì các thuốc này có tác dụng giảm co cơ tim rõ rệt (đối với thuốc chẹn beta, kể cả dạng thuốc nhỏ mắt), nên có một nguy cơ thật sự: nhịp tim chậm quá mức, ngừng xoang, rối loạn dẫn truyền xoang và nhĩ - thất và suy tim.
- *Xử lý:* Chỉ có thể kê đơn phối hợp nếu theo dõi điện tâm đồ đều đặn, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi và lúc bắt đầu điều trị. Thận trọng khi ngừng hai liệu pháp ở người bệnh mạch vành.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp trong khi điều trị và khi ngừng dùng một trong hai thuốc. Nếu cần, tiến hành điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp, có thể có ích về mặt dược lý và điều trị.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong khi điều trị và khi ngừng dùng một trong hai loại thuốc này. Thận trọng không ngừng đột ngột clonidin, vì nguy cơ tăng áp lực nội sọ với khả năng chảy máu não. Nếu cần, ngừng clonidin rất từ từ. Tiến hành điều chỉnh liều, nếu cần. Nhấn mạnh về kế hoạch uống thuốc và tuân thủ. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp lựa chọn đầu tiên trong khi điều trị và sau khi ngừng clozapin.

Cyclosporin

- *Phân tích*: Nồng độ cyclosporin tăng kèm theo nguy cơ nhiễm độc (thận, hệ thần kinh). Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế một số thuốc chẹn beta có thể cản trở chuyển hoá của cyclosporin.
- *Xử lý:* Giám sát nồng độ cyclosporin huyết tương và creatinin huyết thanh. Theo dõi người bệnh để phát hiện nhiễm độc. Điều chỉnh liều cyclosporin nếu cần.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích*: Sinh khả dụng của metoprolol tăng nhiều và sinh khả dụng của propranolol tăng ít hơn khi phối hợp với dextropropoxyphen. Cơ chế: có thể

dextropropoxyphen đã ức chế chuyển hoá ở gan của các thuốc chẹn beta này và các thuốc này đào thải chậm ra ngoài cơ thể.

- *Xử lý*: Cần theo dõi huyết áp khi đang dùng metoprolol hoặc propranolol mà thêm dextropropoxyphen, tuy cho tới nay chưa có tai biến nào.

Disopyramid

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt). Nguy cơ xuất hiện rối loạn tính co bóp, giảm tần số và giảm dẫn truyền tim.
- *Xử lý:* Khi dùng phối hợp này, tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Ergotamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Đây là hai thuốc co mạch ngoại biên. Phối hợp được thấy trong những trường hợp đau nửa đầu khó chữa. Đã gặp, tuy hiếm những trường hợp thiếu máu cục bộ ngoại biên nặng phải cắt cụt. Phải theo dõi rất kỹ những phối hợp với propranolol, oxprenolol. Metylsergid cũng có thể liên quan.
- *Xử lý*: Có thể phối hợp thuốc, nhưng phải theo dõi lâm sàng, nhất là khi bắt đầu và trong những tuần đầu điều trị. Ngừng ngay điều trị hễ thấy dấu hiệu báo động nào, dù nhỏ (thí dụ như lạnh đầu chi). Thường xuyên hỏi người bệnh.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen

- *Phân tích*: Có thể ức chế các enzym tiểu thể gan, dẫn đến giảm tác dụng qua gan lần đầu của một số thuốc chẹn beta có chuyển hoá ở gan (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol). Hình như các thuốc chẹn beta khác tương tác ít hơn.
- *Xử lý:* Nguy cơ tăng tác dụng của một số thuốc chẹn beta. Cần theo dõi lâm sàng khi phối hợp.

Flecainid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do giảm các cơ chế bù trừ của hệ giao cảm, thuốc chẹn beta có thể dẫn đến rối loạn tính co, tính tự động và tính dẫn truyền.
- *Xử lý:* Chỉ có bác sĩ chuyên khoa có sẵn phương tiện theo dõi điện tâm đồ mới có thể kê đơn phối hợp này. Tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Glucagon

- *Phân tích*: Glucagon tăng tần số và tính co cơ tim (điều trị quá liều thuốc chẹn beta). Ngoài ra, đáp ứng tăng glucose máu, muốn có khi điều trị bằng glucagon sẽ giảm ở người bệnh được điều trị bằng thuốc chẹn beta.
- *Xử lý:* Tất cả tùy thuộc vào mục tiêu điều trị. Có thể phối hợp thậm chí được khuyến nghị trong trường hợp đầu tiên; không được khuyến nghị trong trường hợp thứ hai, nói ở trên.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Có thể dùng hai thuốc, nhưng còn tranh cãi tùy theo thuốc chẹn beta được sử dụng và sinh lý bệnh của người bệnh. Tăng nguy cơ nhịp tim chậm. Sotalol là thuốc chẹn beta nhiều khi được dùng làm thuốc chống loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Phối hợp này dành cho những bác sĩ chuyên khoa trong một số chỉ định cụ thể, với điều kiện có thể theo dõi những tác dụng của phối hợp hai thuốc (điện tâm đồ).

Insulin

- *Phân tích*: Thuốc chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) có thể che lấp các triệu chứng hạ glucose máu và tăng tác dụng của insulin trong điều trị tiểu đường. Điều này có thể dẫn đến hôn mê hạ glucose máu không có dấu hiệu báo trước.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, thông báo cho người bệnh về nguy cơ mất dấu hiệu hạ glucose máu (nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi, run, đánh trống ngực, cảm giác đói, lo âu...). Trong điều trị tăng huyết áp, nên cho những người tiểu đường dùng các thuốc ức chế enzym chuyển thì hơn.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Tất cả các thuốc chống tăng huyết áp và nhất là các thuốc chẹn beta có thể tăng tác dụng chống tăng huyết áp của interleukin.
- *Xử lý*: Interleukin là thuốc chỉ có bác sĩ chuyên khoa mới được kê đơn sử dụng. Những tương tác cần được cân nhắc, căn cứ vào các tác dụng không mong muốn và mức độ nặng nhẹ của bệnh lý. Phải theo dõi tất cả các chức năng một cách thường xuyên.

Lidocain hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Các thuốc chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) làm giảm lưu lượng máu trong gan, như vậy giảm đào thải và đồng thời tăng nồng độ lidocain trong huyết thanh. Tương tác này đã được mô tả cho propranolol, metoprolol, nadolol.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều lidocain. Theo dõi điện tâm đồ và nồng độ lidocain trong huyết tương trong và khi ngừng điều trị.

Mexiletin

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Khoảng QT trên điện tâm đồ kéo dài.
- *Xử lý*: Phải đặc biệt theo dõi phối hợp (điện tâm đồ). Nói chung phải tránh phối hợp các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I theo phân loại Vaughan - Williams, vì kéo dài thời gian dẫn truyền tim.

Nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kể thuốc nào có tính chất chống tăng huyết áp có thể tăng thêm nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi có thể dẫn tới sốc.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp trong khi dùng và khi ngừng dùng một trong hai liệu pháp. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Nicotin

- *Phân tích:* Nicotin có tính cảm ứng enzym; vì thế, nó có thể kích thích sự biến đổi sinh học của một số thuốc và dẫn đến giảm tác dụng điều trị.
- *Xử lý:* Nên cảnh giác với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp trong khi điều trị thay thế bằng nicotin và nếu cần, xem lại liều trong và sau khi điều trị; ở đây hiện tượng được thấy với propranolol. Cảm ứng enzym là một hiện tượng chỉ xuất hiện sau vài ngày, trái với ức chế enzym.

Nilutamid

- *Phân tích:* Có lẽ vì tính chất ức chế enzym của nilutamid mà một số thuốc chẹn beta có nguy cơ tăng thêm tác dụng.
- *Xử lý*: Với một số thuốc chẹn beta như acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol, một vài trường hợp nhịp tim chậm và hạ huyết áp đã được mô tả. Thay đổi chiến lược điều trị, hoặc điều chỉnh liều của thuốc chẹn beta lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị nilutamid. Các yếu tố này cần được khẳng định, tuy tương tác này không có ý nghĩa lắm về mặt lâm sàng. Nhớ rằng các thuốc chẹn beta dạng thuốc nhỏ mắt cũng có biểu hiện tác dụng toàn thân.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc an thần kinh dẫn xuất từ phenothiazin.
- *Xử lý:* Mặc dầu sotalol được kê đơn làm thuốc chống loạn nhịp tim nhiều hơn là thuốc chống tăng huyết áp, nếu cần phối hợp phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Nếu cần, tiến hành điều chỉnh liều. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác khi sử dụng ở người bệnh cao tuổi, có thể bị ngã do hạ huyết áp.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Barbiturat gây cảm ứng enzym mạnh, nên làm tăng chuyển hoá một số thuốc chẹn beta đào thải qua gan (acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol). Do đó, tác dụng của thuốc chẹn beta bị giảm.

- *Xử lý*: Thuốc chẹn beta bị giảm tác dụng khi dùng cho người điều trị barbituric lâu dài, trong thời gian ít nhất 3 tuần (thận trọng với người động kinh). Thuốc chẹn beta có nguy cơ mất dần hoạt tính. Hoặc hỏi người bệnh về hiệu quả của liệu pháp (đau thắt mạch vành hoặc tăng huyết áp) và thường xuyên đánh giá hiệu quả của liệu pháp về mặt lâm sàng, hoặc chọn một thuốc chẹn beta không bị chuyển hoá ở gan.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Việc sử dụng đồng thời hai thuốc đó có thể dẫn tới những biến động quan trọng về huyết áp.
- *Xử lý*: Các thuốc ức chế MAO hiếm được sử dụng, có nhiều tương tác và vì ít khi kê đơn nên có ít nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuy nhiên, cần thận trọng giữ một thời hạn từ 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc mới kê đơn thuốc ức chế MAO.

Propafenon

- *Phân tích*: Propafenon có tính chống loạn nhịp tim và chẹn beta vừa phải. Phối hợp hai thuốc có thể dẫn đến rối loạn tính co cơ, tính tự động và tính dẫn truyền kèm theo, thường xuyên ức chế các cơ chế giao cảm bù trừ.
- *Xử lý*: Phối hợp này do bác sĩ chuyên khoa thực hiện, có theo dõi điện tâm đồ và lâm sàng thường xuyên. Báo cho người bệnh biết nguy cơ. Khuyên người bệnh tiếp xúc với người kê đơn trong trường hợp loạn nhịp tim.

Propylthiouracil

- *Phân tích*: Dược động học của một số thuốc chẹn beta có thể bị thay đổi và tác dụng dược lý có thể tăng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế tăng năng giáp có thể làm tăng độ thanh lọc của thuốc chẹn beta, do tăng lưu lượng máu qua gan, chuyển hoá bước đầu và thể tích phân bố.
- *Xử lý*: Có thể giảm liều thuốc chẹn beta khi người bệnh trở thành bình giáp.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Mất cơ chế giao cảm bù trừ và tăng thêm tác dụng của các thuốc chẹn beta (ngay cả dưới dạng thuốc nhỏ mắt) nên làm giảm tần số và giảm dẫn truyền tim.
- *Xử lý*: Tương tác nên do bác sĩ chuyên khoa quản lý, tuỳ thuộc vào những điều kiện theo dõi sẵn có (điện tâm đồ).

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Thuốc chẹn beta (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) có thể che lấp các triệu chứng hạ glucose máu và tăng tác dụng các sulfamid hạ glucose máu trong tiểu đường. Điều này có thể dẫn đến hôn mê hạ glucose máu không có dấu hiệu báo trước.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, thông báo cho người bệnh về nguy cơ không thấy xuất hiện các dấu hiệu hạ glucose máu (nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi, run, đánh trống ngực, cảm giác đói, lo âu...). Trong điều trị tăng huyết áp, đối với người tiểu đường, nên dùng các thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin.

Tacrin

- *Phân tích:* Tác dụng làm chậm nhịp tim của tacrin có nguy cơ cộng thêm vào tác dụng của các thuốc chẹn beta.
- *Xử lý:* Theo dõi điện tâm đồ và lâm sàng đều đặn, nếu cần phải phối hợp. Khuyên người bệnh báo cho bác sĩ kê đơn, nếu thấy bất thường về tim.

Terfenadin

- *Phân tích*: Có tiềm năng gây nhiễm độc tim (thí dụ như loạn nhịp tim, xoắn đỉnh). Cơ chế cả terfenadin và sotalol đã được báo cáo có khả năng gây xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Phải giám sát chặt chẽ tim khi phối hợp terfenadin với sotalol. Nhiễm độc tim xảy ra là do tương tác thuốc hoặc do terfenadin hơn là do sotalol. Có thể thay thế terfenadin bằng thuốc an toàn hơn, chẳng hạn như cetirizin, fexofenadin, hoặc loratadin.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Theophylin và các dẫn chất do ức chế phosphodiesterase, nên dẫn đến kích thích các thụ thể beta adrenergic, do đó có khả năng tác dụng đối kháng. Thuốc chẹn beta làm giảm độ thanh lọc theophylin do ức chế chuyển hoá theophylin. Các thuốc chẹn beta không chọn lọc như nadolol và propranolol có thể gây co thắt phế quản mạnh (chống chỉ định dùng cho người bị hen), như vậy đối kháng lại tác dụng giãn phế quản của theophylin.
- *Xử lý*: Giám sát các thay đổi về lâm sàng. Giám sát nồng độ huyết tương theophylin, labetolol khi thêm hoặc ngừng điều trị thuốc chẹn beta. Với người hen, tránh dùng thuốc chẹn beta, nhất là thuốc chẹn beta không chọn lọc.

Thuốc an thần kinh các loại (nhóm thioxanthen)

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc đó.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch trong và sau khi ngừng dùng một trong hai thuốc. Nếu cần, tiến hành điều chỉnh liều của một trong hai thuốc. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng thêm nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp khi phối hợp hai thuốc. Tùy theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng hoặc nhẹ. Nếu cần điều chỉnh liều một hoặc hai thuốc. Lập một kế hoạch uống thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị để điều chỉnh liều một hoặc hai thuốc nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Thuốc chống loét kháng H_2 loại cimetidin

- *Phân tích*: Cimetidin là chất ức các enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) cần cho chuyển hoá của một số thuốc. Hơn nữa cimetidin làm giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy, nồng độ trong huyết tương của một số thuốc sẽ tăng (nguy cơ quá liều), nhưng cũng bằng cách ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin chẹn các cơ chế khử độc. Nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của một số thuốc chẹn beta có chuyển hoá ở gan (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol) có thể dẫn đến tụt huyết áp và nhịp tim chậm.
- *Xử lý*: Với một số thuốc chẹn beta như acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol đã thấy một số trường hợp gây nhịp tim chậm và hạ huyết áp. Thay đổi thuốc chống loét, hoặc điều chỉnh liều thuốc chẹn beta khi bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc kháng H_2. Tương tác này cần được khẳng định tuy không có nhiều ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Thuốc gây mê các loại (ngoài barbituric và thuốc gây mê bay hơi chứa halogen)

- *Phân tích*: Tuỳ thuộc tác dụng trên tim và làm chậm nhịp tim của một số chẹn beta.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp được phẫu thuật cần cho bác sĩ gây mê biết những thuốc mình đã và đang dùng.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Thuốc chẹn beta, kể cả dạng thuốc nhỏ mắt, có thể kéo dài hạ huyết áp vì chẹn đáp ứng phản xạ tim do kích thích các thụ thể beta adrenergic. Trở ngại này có thể quản lý được bằng cách cho dùng rất thận trọng dobutamin, dopamin, isoproterenol...
- *Xử lý*: Bác sĩ gây mê phải có đủ phương tiện theo dõi (monitoring) thường xuyên, cho phép can thiệp vào bất cứ lúc nào.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; methyldopa

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Cần điều chỉnh liều, lập kế hoạch uống thuốc và khuyên người bệnh tuân thủ. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh theo dõi huyết áp đều đặn, cho tới khi đạt cân bằng điều trị.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích:* Vì thuốc kháng acid làm giảm sự hấp thu qua đường tiêu hoá, nên tác dụng của thuốc phối hợp bị giảm. Tương tác này liên quan tới các thuốc chẹn beta: atenolol, metoprolol và propranolol.
- *Xử lý*: Nhất thiết phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ. Thuốc chống acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống là nguồn gốc tăng tiết dịch vị.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tương tác dược lực: tăng tác dụng cường giao cảm alpha aderenergic và các hậu quả như tăng huyết áp, nhịp tim chậm, và khả năng bloc tim. Nguy cơ này ít hơn với labetalol là thuốc chẹn beta duy nhất có thêm tác dụng chẹn alpha.
- *Xử lý*: Tiến hành điều chỉnh liều và theo dõi chặt chẽ huyết áp.

Barbituric

- *Phân tích*: Barbituric làm tăng dị hoá ở gan do cảm ứng enzym các thuốc chẹn beta có biến đổi sinh học ở gan (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol).
- *Xử lý*: Giảm tác dụng dược lý của thuốc chẹn beta khi dùng cho người đã được điều trị barbituric lâu dài trong ít nhất ba tuần (thận trọng với người động kinh). Nguy cơ mất dần tác dụng của thuốc chẹn beta. Hỏi người bệnh về hiệu quả của điều trị (đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp) và đánh giá đều đặn hiệu quả lâm sàng, hoặc chọn một thuốc chẹn beta không bị gan chuyển hoá.

Dihydropyridin

- *Phân tích:* Phối hợp làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp. Tuy nhiên, nên cảnh giác vì có thêm tính chất co cơ tim bị giảm (đối với thuốc chẹn beta, kể cả dạng thuốc nhỏ mắt) ở người bệnh suy tim có kiểm soát hay không. Ở người suy mạch vành, giãn mạch do dihydropyridin có thể dẫn tới nhịp tim nhanh phản xạ nhưng được thuốc chẹn beta làm giảm.
- *Xử lý*: Phải dựa vào tình trạng bệnh. Tất cả phụ thuộc vào mục tiêu điều trị chính (đau thắt mạch vành hoặc tăng huyết áp) và thời gian điều trị bằng thuốc này hoặc thuốc kia. Có thể thất bại trong điều trị tăng huyết áp. Có thể thấy phối hợp thuốc này dưới dạng một biệt dược.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng hạ huyết áp. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp các prostaglandin ở thận gây giãn mạch và/ hoặc gây giữ nước và natri. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.

- *Xử lý*: Kiểm tra để đảm bảo người bệnh được tiếp nước tốt, theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), kiểm soát tính ổn định của huyết áp động mạch, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khuyên người bệnh tự theo dõi đều đặn huyết áp.

Kháng cholinergic

- *Phân tích*: Sinh khả dụng của atenolol có thể tăng khi phối hợp. Cơ chế thuốc kháng cholinergic (atropin...) làm tăng thời gian lưu giữ thuốc chẹn beta ở dạ dày và như vậy làm tăng hoà tan và sinh khả dụng của atenolol. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý*: Nếu nghi tăng tác dụng của thuốc chẹn beta, có thể phải giảm liều.

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ nhịp tim chậm (được thông báo với mefloquin).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, cân nhắc nguy cơ/ lợi ích ở người tăng huyết áp hoặc người đau thắt ngực. Nếu thuốc chẹn beta được dùng lần đầu, nên dùng thuốc chẹn beta có tác dụng cường thần kinh giao cảm nội tại. Thường chỉ dùng mefloquin ngắn ngày. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ, đặc biệt với người bệnh cao tuổi.

Quinolon

- *Phân tích:* Có thể làm tăng tác dụng dược lý của metoprolol và của một số thuốc chẹn beta được chuyển hoá qua cytochrom P_{450} (thí dụ betaxolol, propranolol). Cơ chế chưa rõ. Tuy nhiên, ciprofloxacin có thể làm giảm độ thanh lọc của metoprolol qua đường uống do ức chế chuyển hoá ở gan.
- *Xử lý*: Giám sát chức năng tim khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị ciprofloxacin ở người đang dùng metoprolol.

Rifampicin

- *Phân tích*: Tăng dị hoá ở gan do cảm ứng enzym của các thuốc chẹn beta có chuyển hoá ở gan (acebutolol, alprenolol, betaxolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, propranolol, timolol).
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng về nguy cơ điều trị thất bại, cần phải điều chỉnh liều.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Việc đồng thời sử dụng thuốc chống tăng huyết áp hoặc thuốc có thể gây hạ huyết áp với thuốc gây mê barbituric có thể gây hạ huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Người bệnh phải phẫu thuật, cần báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc mình đang dùng.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc đó. Hạ huyết áp là tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường theo dõi huyết áp động mạch, trong khi điều trị và khi ngừng một trong hai liệu pháp. Tiến hành điều chỉnh liều nếu cần. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và việc tuân thủ. Đặc biệt thận trọng khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

THUỐC CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC NITRAT

Thuốc chống đau thắt ngực mà chất đầu bảng là trinitrin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NITROGLYCERIN nang tan chậm 2,5 mg; cao dán ngấm qua da 50 mg; 25 mg; dung dịch tiêm 5 mg/1mL; 15 mg/10 mL; dung dịch phun mù 1%; viên nén tan chậm 2,6 mg; viên tròn 0,15 mg; nang 2,5 mg; 7,5 mg

- Nitro Mack nang tan chậm 2,5 mg
- Nitroderm TTS 10 cao dán ngấm qua da 50 mg
- Nitroderm TTS 5 cao dán ngấm qua da 25 mg
- Ntroglycerin dung dịch tiêm 5 mg/1mL; ống: 5 mL, 10 mL
- Nitromint dung dịch phun mù 1% chai 8 g
- Nitromint viên nén tan chậm 2,6 mg
- Trinitrine simple Laleuf viên tròn 0,15 mg
- Lenitral dung dịch tiêm truyền 15 mg/10mL
- Lenitral nang: 2,5 mg, 7,5 mg
- Moniphens nang giải phóng chậm: 20 mg, 40 mg, 60 mg
- Monocinque viên nén 40 mg
- ISMN 40 Stada retard nang tan chậm 40 mg
- ISMN 60 Stada retard nang tan chậm 60 mg
- Apo-ISDN viên nén: 10 mg, 30 mg

ISOSORBID DINITRAT viên nén: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, nang: 20 mg, 40 mg, dung dịch phun mù

- Apo – ISDN viên nén 30 mg
- Iso Mack nang 20 mg
- Iso Mack nang tan chậm 40 mg

- Iso Mack dung dịch phun mù chai 20 mL
- Isosorbide dinitrate viên nén 10 mg
- Novo- Sorbide viên nén 10 mg
- Risordan LP viên nén 20 mg
- Risordan 5 viên nén 5 mg
- Risordan 10 viên nén 10 mg

ISOSORBID MONONITRAT viên nén: 20 mg, 40 mg, 60 mg; nang 60 mg; nang tan chậm: 40 mg; 60 mg

- Imdur viên nén 60 mg
- Ismo viên nén 20 mg
- Moniphens nang giải phóng chậm: 20 mg; 40 mg; 60 mg
- Monocinque viên nén 40 mg
- ISMN 40 Stada retard nang tan chậm 40 mg
- ISMN 60 Stada retard nang tan chậm 60 mg
- Apo- ISDN viên nén: 10 mg; 30 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc- nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú, thời kỳ mang thai**: Do không có những nghiên cứu chuyên về vấn đề này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Sildenafil (Viagra)

- *Phân tích:* Việc dùng Viagra cho người dùng các hợp chất nitrat để giãn mạch, chống đau thắt ngực có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng, dẫn tới tử vong. Sildenafil làm tăng cường tác dụng của nitric oxyd, và của các hợp chất nitrat gây hạ huyết áp, thông qua việc ức chế phosphodiestease typ 5, là enzym có chức năng chuyển hoá guanosin monophosphat vòng (cGMP) trong thể hang ở dương vật. Hệ qủa là hàm lượng cGMP tăng, làm cơ trơn ở thể hang thư doãi, tạo điều kiện cho dòng máu có thể chuyển nhiều vào đó.
- *Xử lý:* Một hợp chất nitrat hữu cơ dưới bất kỳ dạng nào mà dùng đồng thời với sildenafil là chống chỉ định. Khi kê đơn các nitrat, phải cảnh báo người bệnh tuyệt đối không được dùng sildenafil. Trường hợp cấp cứu khi người bệnh đau thắt ngực, bác sĩ phải hỏi xem trước đó 24 giờ trở lại, người bệnh có dùng sildenafil không, rồi hãy cho dùng nitrat.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp do hiệp đồng tác dụng giãn mạch. Tác dụng mạnh nhất khi dùng dẫn chất nitrat 1 giờ trước lúc uống rượu.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc gây phiền hà cho người bệnh nên cần tránh. Khuyên người bệnh đừng uống rượu và các chế phẩm có rượu trong thời gian điều trị với các dẫn chất nitrat chống đau thắt ngực.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Bepridil; clonidin hoặc thuốc tương tự; furosemid hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc thuốc tương tự; nicorandil; papaverin hoặc dẫn chất; reserpin; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích*: Phối hợp với tất cả các thuốc chống tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi điều trị và lúc ngừng dùng một trong hai thuốc. Cần đặc biệt chú ý điều này với người bệnh cao tuổi.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp. Điều chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp trong điều trị và sau khi ngừng điều trị với clozapin.

Dihydroergotamin

- *Phân tích:* Các nitrat làm tăng sinh khả dụng của dihydroergotamin và các alcaloid của nấm cựa gà, nên làm tăng huyết áp tâm thu. Do tính đối kháng về chức năng này, dihydroergotamin làm giảm tác dụng chống đau thắt ngực của nitroglycerin. Cơ chế như sau: Nitroglycerin làm tăng lưu lượng máu trong nội tạng, làm giảm sự chuyển hoá dihydroergotamin, tăng sinh khả dụng, như vậy tăng tính đối kháng với tác dụng giãn mạch vành.
- *Xử lý*: Cần phải theo dõi người bệnh, và nếu cần phải giảm liều dihydroergotamin.

Dihydropyridin; thuốc chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Phải theo dõi huyết áp khi phối hợp hai thuốc này. Tùy theo thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Nếu cần, điều chỉnh liều lượng của

một hay cả hai thuốc. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hay ngồi sang tư thế đứng. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để điều chỉnh liều lượng, nếu thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Tương tác kiểu đối kháng dược lý. Các thuốc cường beta có tác dụng làm tăng huyết áp, cho nên các tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm khi dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm beta.
- *Xử lý:* Theo dõi đều đặn huyết áp. Thông báo cho người bệnh những nguy cơ biến động huyết áp. Lập một kế hoạch uống thuốc đều đặn, và phải chú ý đến dạng bào chế được dùng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của sự biến động về huyết áp (dùng các thuốc cường beta khi hen hoặc khi đe doạ đẻ non)

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp sẽ bị giảm khi sử dụng đồng thời với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý:* Phải theo dõi huyết áp liên tục. Tất cả phụ thuộc vào hoàn cảnh điều trị cụ thể và vào dạng bào chế thuốc được dùng. Phải tránh phối hợp thuốc này để ngăn chặn những nguy cơ nghiêm trọng do biến động về huyết áp.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ hạ huyết áp, chỉ xuất hiện với liều cao.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc giãn cơ không khử cực (pancuronium, tubocurarin...)

- *Phân tích*: Nitroglycerin làm tăng tác dụng của pancuronium, có thể dẫn đến ức chế mạnh hô hấp. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Giám sát suy hô hấp ở người bệnh. Cần hỗ trợ hô hấp nếu cần.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng dùng các nitrat chống đau thắt ngực. Cần quan tâm đặc biệt đến người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hay các thuốc có thể làm hạ huyết áp với các thuốc gây mê barbituric có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đang dùng.

THUỐC UỐNG CHỐNG ĐÔNG MÁU KHÁNG VITAMIN K

Thuốc dùng hoặc tiếp theo liệu pháp heparin, hoặc trực tiếp dự phòng huyết khối nghẽn mạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACENOCOUMAROL viên nén 4 mg

- Sintrom viên nén 4 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Các thuốc kháng vitamin K qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Nguy cơ chảy máu ở trẻ sơ sinh (đôi khi gây tử vong), vì các coumarin vào hệ tuần hoàn thai nhi, gây tăng tác dụng chống đông máu và giảm giáng hoá thuốc. Warfarin và acenocoumarol có thể gây quái thai, kèm theo giảm sản ở mũi và những dị tật khác.
- **Tăng huyết áp:** Nguy cơ chảy máu khi tăng huyết áp nặng.
- **Suy gan**: Tăng độc tính các thuốc kháng vitamin K, do suy gan làm chậm bất hoạt, và làm rối loạn tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K, kéo theo nguy cơ chảy máu quan trọng. Phenindion có độc tính với gan.
- **Suy thận**: Giảm đào thải qua thận gây tích luỹ các thuốc kháng vitamin K, kèm theo nguy cơ chảy máu.
- **Loét dạ dày-tá tràng; viêm dạ dày**: Nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- **Các trường hợp khác**: Khi có hội chứng chảy máu, khi có các tổn thương thực thể có thể chảy máu, khi phải can thiệp ngoại khoa.

Cần theo dõi: mức độ 2

- **Ăn uống - rượu**: Uống một lượng lớn rượu suông, sẽ làm giảm chuyển hoá ở gan các thuốc kháng vitamin K, gây nguy cơ quá liều. Một số rau giàu vitamin K (bắp cải, dưa) có thể làm giảm tác dụng các thuốc kháng vitamin K.

- **Người bệnh cao tuổi**: Người bệnh cao tuổi dễ bị tai biến chảy máu do có những tổn thương kín (thoát vị hoành, tổn thương mới ở não), nên đòi hỏi phải theo dõi lâm sàng và sinh học thật chặt chẽ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Tăng tác dụng các thuốc kháng vitamin K uống (đã mô tả tương tác giữa warfarin với itraconazol, fluconazol và miconazol), chủ yếu do giảm dị hoá ở gan. Tương tác dược động học, do ức chế enzym.
- *Xử lý:* Nếu bắt buộc phải kê đơn đồng thời hai thuốc này, phải tăng cường theo dõi thông qua các xét nghiệm về tỉ lệ prothrombin, tỉ lệ chuẩn hoá quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị với những thuốc chống nấm đã kể.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: Mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyl tetrazol

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu, chủ yếu với các cephalosporin chứa nhân thiomethyl tetrazol (các thuốc: latamoxef, cefoperazon, cefamandol, cefmenoxim, cefotetan). Nhân này như một dẫn chất coumarin có tính chất chống đông máu (kháng vitamin K), bổ sung thêm tác dụng chống đông máu vào tác dụng kháng vitamin K, hoặc vào tác dụng chống kết tập tiểu cầu của các thuốc chống đông máu.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc, chủ yếu với latamoxef, dọ tăng nguy cơ chảy máu. Cần cảnh giác với các kháng sinh này ở liều cao.

Dipyridamol

- *Phân tích:* Phối hợp với tất cả các thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu. Hiện nay tương tác này có vẻ bị nghi ngờ, vì không có một nhận xét lâm sàng nào khẳng định nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi chặt chẽ bằng những xét nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Quick, tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế-INR) trong và sau khi điều trị bằng kết hợp thuốc.

Dextrothyroxin (D-tyroxin)

- *Phân tích:* Dextrothyroxin làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dùng đường uống. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Theo dõi người bệnh khi dùng kết hợp thuốc này, đặc biệt về hoạt độ chống đông máu. Giảm liều thuốc chống đông máu khi cần.

Dụng cụ đặt trong tử cung

- *Phân tích:* Các dụng cụ đặt trong tử cung gây viêm niêm mạc tử cung, do đó tăng nguy cơ chảy máu nội.
- *Xử lý:* Báo cho người bệnh biết nguy cơ này và khuyên họ nhanh chóng đến gặp bác sĩ khi có chảy máu. Lưu ý nguy cơ này để lựa chọn biện pháp ngừa thai.

Indomethacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống đông máu do đẩy thuốc chống đông ra khỏi các liên kết với protein huyết tương và do tác dụng hiệp đồng chống kết tập tiểu cầu. Thuốc chống viêm không steroid kích ứng niêm mạc dạ dày và làm tăng nguy cơ loét chảy máu, nhất là khi dùng ở những người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý*: Không nên kê đơn các thuốc này cùng nhau, vì nguy cơ chảy máu. Đối với aspirin, mặc dầu có gặp phối hợp trên thực tế, nhưng chỉ có thể thực hiện với liều thấp (dưới 200 mg). Với liều cao hơn, phối hợp này nên tránh, và là chống chỉ định chính thức. Trong trường hợp người bệnh tự điều trị, thông báo cho họ biết nguy cơ này.

Phenicol

- *Phân tích*: Tương tác được mô tả với dicoumarol, acenocoumarol. Hoạt tính chống đông máu tăng lên, có thể do ức chế enzym.
- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR và tỉ lệ prothrombin, và nếu cần, hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi, và sau khi điều trị với cloramphenicol.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực cao với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}. Có sự cạnh tranh mạnh giữa ritonavir với các thuốc bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này gây giảm chuyển hoá, và gây nguy cơ làm tăng đáng kể nồng độ của các thuốc đó trong huyết tương. Tăng nguy cơ chảy máu (đã mô tả với warfarin). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Cách nhau từng thời gian ngắn, phải xác định tỉ lệ prothrombin (hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR), và nếu cần thì giảm liều warfarin.

Sulfamid kháng khuẩn

- *Phân tích:* Do liên kết mạnh với các protein, sulfamid có thể đẩy các thuốc kháng vitamin K, đặc biệt là warfarin (Coumadine) ra khỏi các liên kết với protein huyết tương. Có nguy cơ chảy máu. Cũng có thể là do sulfamid làm

giảm tổng hợp vitamin K ở ruột. Riêng sulfamethoxazol hay viên thuốc chứa hỗn hợp sulfamethoxazol với trimethoprim (Bactrim; co-trimoxazol) ức chế được sự chuyển hoá warfarin ở gan, nên tác dụng của warfarin tăng mạnh và gây chảy máu.

- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế-INR, và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi điều trị và trong vòng8 ngày kể từ khi ngừng điều trị.

Sulfinpyrazon

- *Phân tích*: Kết hợp thuốc này làm cho hoạt tính của thuốc chống đông máu, đặc biệt là warfarin tăng lên, có thể gây chảy máu. Cơ chế có thể do sulfinpyrazon ức chế sự chuyển hoá của warfarin đồng phân đối hình S ở gan.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ các chỉ số về đông máu. Thường thì cần phải hiệu chỉnh liều warfarin: Giảm liều warfarin khi bắt đầu uống sulfinpyrazon, và tăng liều warfarin khi ngừng điều trị với sulfinpyrazon.

Thioamin kháng giáp

- *Phân tích:* Khi dùng thioamin kháng giáp, tác dụng của các thuốc chống đông máu thường bị thay đổi theo chiều hướng giảm. Cơ chế tác dụng chưa rõ.
- *Xử lý:* Theo dõi các chỉ số về đông máu, và theo dõi đáp ứng với thuốc chống đông máu dùng đường uống. Chú ý cả hai chiều hướng: đáp ứng yếu đi hoặc mạnh lên. Nếu cần, thì hiệu chỉnh liều thuốc chống đông máu.

Ticlopidin

- *Phân tích*: Ticlopidin chống kết tập tiểu cầu kéo dài 6 đến 7 ngày. Làm tăng rất nhiều nguy cơ chảy máu, nếu phối hợp với các thuốc chống đông máu.
- *Xử lý*: Do ticlopidin có thể gây chảy máu nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, nên cần tránh kê đơn phối hợp này. Khi gặp một đơn thuốc như thế, dược sĩ phải thông báo cho người kê đơn.

Vitamin E

- *Phân tích:* Vitamin E làm tăng tác dụng các thuốc chống đông máu dùng đường uống. Cơ chế có thể do vitamin E làm rối loạn chức năng của các yếu tố gây đông máu phụ thuộc vitamin K, do đó sẽ có tác dụng hiệp đồng với thuốc chống đông máu.
- *Xử lý:* Phải theo dõi người bệnh cẩn thận xem các thuốc chống đông máu dùng đường uống có gây hiện tượng giảm prothrombin quá mức khi dùng vitamin E không. Theo dõi các chỉ số về đông máu và nếu cần, giảm bớt liều thuốc chống đông máu. Vì người bệnh hay tự ý dùng vitamin E, nên trước

khi kê đơn thuốc chống đông máu, hỏi xem người bệnh có dùng vitamin E hay không.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acetaminophen (paracetamol)

- *Phân tích*: Acetaminophen làm tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu, tác dụng này phụ thuộc vào liều dùng. Tác dụng này không quan trọng về lâm sàng nếu dùng paracetamol liều thấp và thỉnh thoảng mới dùng (nghĩa là ≤ 6 viên 325 mg/tuần). Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Hạn chế dùng paracetamol và giám sát các thông số đông máu thường xuyên hơn (nghĩa là 1-2 lần/tuần) khi bắt đầu hoặc ngừng, đặc biệt khi dùng > 2275 mg/tuần. Điều chỉnh liều thuốc uống chống đông máu khi cần.

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng nửa đời của thuốc chống đông máu do ức chế chuyển hoá ở gan. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc ở gan.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, nên kiểm tra đều đặn hơn thời gian Quick và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR, tuỳ theo từng trường hợp, khi bắt đầu, trong và sau khi điều trị với alopurinol. Sau khi hiệu chỉnh liều, khuyên người bệnh dùng thuốc đều đặn vào những giờ cố định. Không được ngừng điều trị đột ngột, cũng như không thay đổi cách điều trị khi không có ý kiến của bác sĩ.

Aminosid uống

- *Phân tích:* Tăng tác dụng kháng vitamin K, có thể do tác dụng của kháng sinh (tồn tại trong ruột) do vi khuẩn đường ruột sinh ra vitamin K hoặc do làm giảm hấp thu vitamin K.
- *Xử lý:* Phối hợp này đòi hỏi tăng cường theo dõi việc điều trị với các thuốc kháng vitamin K bằng cách xác định tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR. Điều chỉnh liều lượng khi bắt đầu và khi ngừng điều trị bằng thuốc kháng sinh nếu cần.

Amiodaron

- *Phân tích*: Phối hợp với các dẫn chất coumarin, thấy thời gian Quick có thể tăng gấp đôi, thậm chí gấp ba. Tương tác này đã được mô tả với acenocoumarol (Sintrom*) và warfarin (Coumadine*).
- *Xử lý:* Giảm 30-50% liều của thuốc kháng vitamin K và theo dõi thời gian Quick và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR nhiều tuần lễ kể từ lúc ngừng điều trị với amiodaron (nửa đời của amiodaron là 28 ngày).

Antipyrin

- *Phân tích:* Tác dụng của thuốc kháng vitamin K bị giảm do antipyrin là một chất cảm ứng enzym tiềm tàng, làm tăng chuyển hoá và thanh lọc, đặc biệt của warfarin (coumadine), như vậy làm giảm tác dụng của chất chống đông máu.
- *Xử lý:* Antipyrin (phenazon) có khi dùng phối hợp trong một số biệt dược để giảm đau và hạ sốt. Với người bệnh đang dùng thuốc kháng vitamin K (đặc biệt, đang dùng warfarin), nên tránh dùng các biệt dược chứa antipyrin (phenazon). Nếu cần phải phối hợp với thuốc kháng vitamin K, phải theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR, và khi cần phải điều chỉnh liều dùng lúc bắt đầu, trong, và sau khi điều trị với biệt dược chứa antipyrin.

Barbituric; carbamazepin; griseofulvin; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích*: Các thuốc này gây cảm ứng enzym, làm tăng tốc độ dị hoá chất chống đông máu ở gan. Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thì. Cần phải điều trị với chất cảm ứng enzym trước ít nhất mười ngày thì tương tác mới biểu hiện.
- *Xử lý*: Cần phải lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều cho thích hợp, và phải thực hiện những xét nghiệm sinh học (như tỉ lệ prothrombin, tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế-- INR) một cách thường xuyên hơn, tại lúc bắt đầu, trong và khi ngừng điều trị với những thuốc có tính chất cảm ứng enzym. Phải chú ý đến trình tự thời gian các lần dùng thuốc.

Benzofuran hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tương tác dược động học: Ở liều cao, có sự tăng cường tính chất các kháng vitamin K do giảm dị hoá ở gan.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều dùng lúc bắt đầu, trong khi và nếu cần thì cả khi ngừng điều trị thuốc chống bệnh thống phong. Phải theo dõi chặt chẽ tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR và / hoặc tỉ lệ prothrombin.

Cholestyramin

- *Phân tích:* Giảm hấp thu nhiều thuốc qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc, khuyên nên uống thuốc chống đông máu hoặc trước hai giờ, hoặc bốn giờ sau khi dùng cholestyramin.

Cisaprid; fluoxetin; fluvoxamin; paroxetin; sulfasalazin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Do có liên kết mạnh với protein, thuốc phối hợp có thể đẩy các thuốc kháng vitamin K, đặc biệt acenocoumarol (*Sintrom**) ra khỏi liên kết với protein huyết tương. Có nguy cơ chảy máu.

- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ prothrombin hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế-INR và điều chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, trong và 8 ngày sau khi ngừng thuốc phối hợp. INR là cách biểu thị quốc tế mới, cho phép giảm những biến động kết quả xét nghiệm đông máu giữa các phòng xét nghiệm khác nhau.

Danazol

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống đông máu do giảm tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan. Có nguy cơ chảy máu. Tương tác này chỉ được phát hiện với warfarin (Coumadine).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi tỉ lệ prothrombin và / hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế-INR lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị với danazol. Từ đó, điều chỉnh liều lượng cho thích hợp.

Diazoxyd

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein huyết tương, diazoxyd có thể đẩy các kháng vitamin K, đặc biệt acenocoumarol (*Sintrom*) ra khỏi liên kết với protein huyết tương. Nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Thường chỉ thực hiện phối hợp thuốc này tại cơ sở bệnh viện. Cần phải hiệu chỉnh liều lượng, căn cứ kết quả xác dịnh tỉ lệ prothrombin hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR.

Disulfiram

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K do ức chế enzym, nên đã ngăn chặn chuyển hoá của thuốc kháng vitamin K.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi tỉ lệ prothrombin và / hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng disulfiram. Hiệu chỉnh liều cho thích hợp.

Fibrat

- *Phân tích*: Có nguy cơ giảm thrombin huyết do thuốc kháng vitamin K bị đẩy khỏi những vị trí liên kết với protein huyết tương. Phần tự do của thuốc kháng vitamin K tăng lên. Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi tỉ lệ prothrombin huyết và / hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng fibrat. Tuỳ theo các kết quả của những xét nghiệm sinh học mà hiệu chỉnh liều hay không hiệu chỉnh liều lượng.

Glucagon

- *Phân tích:* Tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K do một cơ chế chưa được biết.
- *Xử lý:* Tăng tác dụng này đã được mô tả khi dùng những liều trên 25mg một ngày, dùng hai hoặc nhiều ngày, và ít khi dùng tới liều này. Nếu cần đến

liều đó, phải theo dõi thường xuyên thời gian Quick và / hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR, lúc bắt đầu, trong khi và lúc ngừng dùng phối hợp thuốc này. Điều chỉnh liều cho thích hợp theo các kết quả xét nghiệm sinh học.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Tác dụng gây loét đường tiêu hoá của các corticoid làm tăng nguy cơ loét chảy máu, nhất là ở người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh về tiền sử loét (đường tiêu hoá). Phải tăng cường theo dõi về mặt lâm sàng và về sinh học khi phối hợp thuốc này. Khuyên người bệnh đi khám lại, nếu lại thấy đau kiểu loét xuất hiện.

Glutethimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Aminoglutethimid là chất cảm ứng enzym, có tác dụng đẩy nhanh dị hoá thuốc chống đông máu ở gan. Cảm ứng enzym không phải là một hiện tượng tức thì. Để có tương tác, phải điều trị với chất cảm ứng enzym trước ít nhất 10 ngày.
- *Xử lý*: Phải tính đến tương tác này để hiệu chỉnh liều thuốc. Việc theo dõi sinh học (tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR) phải thực hiện nhiều hơn, lúc bắt đầu điều trị với chất chống đông máu, trong thời gian và khi ngừng điều trị với chất cảm ứng enzym.

Heparin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tác dụng chống đông máu, kéo theo tăng nguy cơ chảy máu.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Tác dụng của thuốc chống đông máu có thể bị rối loạn. Tăng liều hormon giáp trạng đòi hỏi giảm liều các thuốc kháng vitamin K (tạo điều kiện dị hoá các yếu tố prothrombin).
- *Xử lý:* Thay đổi liều lượng hormon tuyến giáp gây ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc kháng vitamin K. Phối hợp thuốc này đòi hỏi hiệu chỉnh thường xuyên liều lượng theo tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR. Kiểm tra xem việc này có được thực hiện không.

Lansoprazol

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Cần thận trọng với các thuốc bị chuyển hoá bởi các cytochrom P_{450} (như lansoprazol và thuốc uống chống đông máu), vì có nguy cơ giảm hoạt tính các thuốc này do cảm ứng enzym và điều đó có thể dẫn tới thất bại trong điều trị.
- *Xử lý*: Lansoprazol là thuốc tương đối mới, nên còn thiếu nhận xét lâm sàng. Có thể ở đây có tương tác thuốc, vì vậy khuyên nên chuyển các nhận xét lâm sàng về các Trung tâm cảnh giác thuốc. Xét nguy cơ này trong bối cảnh điều trị. Thông báo cho người bệnh. Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp theo kết

quả xét nghiệm sinh học khi bắt đầu và khi ngừng điều trị với lansoprazol. Khuyên người bệnh đến khám lại nếu có những biến động về tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR.

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu (đặc biệt với warfarin) do giảm chuyển hoá và giảm thanh lọc (warfarin), đặc biệt ở những người bệnh cao tuổi (đến nay chưa có tài liệu về roxithromycin).
- *Xử lý:* Nếu phối hợp thuốc, phải theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR, trong và sau khi điều trị bằng macrolid (được nói nhiều với troleandomycin (TAO) và erythromycin). Tương tác này đôi khi khó quản lý, vì thời gian xảy ra tương tác ngắn.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Natri valproat có thể gây giảm tiểu cầu, giảm prothrombin huyết và giảm kết tập tiểu cầu. Như vậy, nó có thể gây chảy máu ở người bệnh điều trị bằng các thuốc uống kháng vitamin K hoặc heparin hoặc các thuốc làm tan huyết khối.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc, tuỳ theo thuốc chống đông máu đã dùng, cần tăng cường theo dõi đếm tiểu cầu, thời gian cephalin hoạt hoá (TCA), thời gian Howell, thời gian chảy máu, tỉ lệ prothrombin, tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR.

Nilutamid

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K, có thể do giảm chuyển hoá các thuốc đó.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều cho thích hợp theo tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong khi và sau khi điều trị bằng nilutamid. Báo cho người bệnh không được ngừng điều trị một cách đột ngột.

Nitroimidazol

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K do ức chế enzym có trách nhiệm chuyển hoá thuốc kháng vitamin K. Tương tác này dã được mô tả với warfarin (Coumadine).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi tỉ lệ prothrombin và/ hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng nitroimidazol. Điều chỉnh liều cho thích hợp.

Omeprazol

- *Phân tích*: Omeprazol ức chế cytochrom P_{450} có thể kéo theo sự chậm trễ trong chuyển hoá warfarin, làm tăng nồng độ warfarin trong huyết thanh, và tăng nguy cơ chảy máu do quá liều.

- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR, và điều chỉnh liều cho thích hợp lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng omeprazol (quá trình điều trị kéo dài 4 đến 6 tuần lễ), hoặc thay đổi chất ức chế bơm proton.

Pentoxyfylin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu (cơ chế chưa biết).
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi một cách đều đặn thời gian Quick và/ hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong khi hay khi ngừng phối hợp thuốc. Điều chỉnh liều cho thích hợp theo các kết quả xét nghiệm sinh học.

Propafenon

- *Phân tích*: Tương tác này mới được mô tả với warfarin (Coumadine). Tăng tác dụng chống đông máu, và do đó tăng nguy cơ chảy máu, có thể do ức chế chuyển hoá oxy hoá warfarin.
- *Xử lý:* Hiệu chỉnh liều theo tỉ lệ prothrombin và/ hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong khi và khi ngừng điều trị bằng propafenon.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Có thể làm tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K, do giảm tổng hợp một số yếu tố đông máu ở gan, cũng có thể do tăng ái lực của thụ thể đối với chất kháng vitamin K.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi tỉ lệ prothrombin và/ hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng quinidin. Dựa vào đó mà hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp. Giải thích để người bệnh thấy cần phải theo dõi sinh học.

Quinolon

- *Phân tích*: Do liên kết mạnh với protein, thuốc phối hợp có thể đẩy thuốc kháng vitamin K ra khỏi liên kết với protein huyết tương, đặc biệt với acenocoumarol (Sintrom*), ciprofloxacin (Ciflox*, Uniflox*), ofloxacin (Oflocet*, Exocine*) và norfloxacin (Noroxine*400). Có nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế- INR và điều chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi điều trị và trong vòng 8 ngày sau khi ngừng điều trị.

Rifamycin

- *Phân tích*: Rifamycin làm giảm tác dụng chống đông máu của warfarin, do rifamycin làm tăng chuyển hoá warfarin ở gan.
- *Xử lý:* Có thể phải tăng liều lượng thuốc uống chống đông máu khi phối hợp với rifamycin. Phải giám sát chặt các xét nghiệm về đông máu khi ngừng rifamycin để tránh chảy máu.

Steroid đồng hoá alkyl hoá ở C17

- *Phân tích*: Tác dụng chống đông máu tăng do một cơ chế chưa được rõ. Có thể là do giảm số lượng một số tiền yếu tố đông máu, hay do dị hoá và do tăng ái lực của các thụ thể với chất chống đông máu.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều cho thích hợp, lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị, có chú ý tới thứ tự thời gian uống mỗi thứ thuốc. Theo dõi dựa vào các tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR.

Sucralfat

- *Phân tích:* Giảm hấp thu các thuốc này khi phối hợp với sucralfat (tương tác dược động học về hấp thu thuốc).
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải đảm bảo một khoảng cách 2 giờ giữa các lần uống hai thuốc đó.

Tamoxifen

- *Phân tích*: Tăng mạnh nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Theo dõi đều đặn thời gian Quick và/ hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế- INR, lúc bắt đầu, trong khi hoặc lúc ngừng dùng phối hợp thuốc. Hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp theo kết quả các xét nghiệm sinh học. Giải thích cho người bệnh thấy cần phải theo dõi sinh học.

Tetracyclin

- *Phân tích*: Nguy cơ chảy máu do một cơ chế chưa rõ. Tương tác này rất ít được nói tới trong y văn.
- *Xử lý*: Theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR, và hiệu chỉnh liều cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi điều trị và trong vòng 8 ngày sau khi ngừng điều trị.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin là chất ức chế enzym oxydase ở gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá một số thuốc. Ngoài ra, nó làm giảm lưu lượng máu ở gan. Do đó, nồng độ một số thuốc trong huyết tương tăng lên (nguy cơ quá liều), và trong khi ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin cũng phong bế các cơ chế giải độc. Có nguy cơ hạ thrombin máu, và hiện tượng này đã được mô tả với acenocoumarol do ức chế sự dị hoá chất này ở gan.
- *Xử lý:* Với một số thuốc kháng vitamin K như acenocoumarol (Sintrom*), phenindion (Pindione), warfarin (Coumadine), thấy nguy cơ hạ thrombin huyết đã được mô tả. Như vậy, phải thay thuốc chống loét dạ dày hoặc điều chỉnh lại liều thuốc kháng vitamin K lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị

với thuốc kháng H_2 dựa theo kết quả xét nghiệm tỉ lệ prothrombin, hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR (một đợt điều trị với thuốc kháng H_2 kéo dài 4 đến 6 tuần lễ)

Thuốc chống trầm cảm ba vòng

- *Phân tích*: Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng nửa đời và sinh khả dụng của dicoumarol, do đó làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu này. Cơ chế có thể do ức chế sự chuyển hoá dicoumarol ở gan, cũng có thể là tăng hấp thu dicoumarol.
- *Xử lý*: Theo dõi thời gian prothrombin và những dấu hiệu về chảy máu ở người bệnh. Nếu cần, giảm liều dicoumarol.

Thuốc chống ung thư

- *Phân tích*: Làm tăng tác dụng của warfarin, có thể do ức chế sự chuyển hoá hoặc do đẩy chất này khỏi liên kết với protein huyết tương, cũng có thể do ức chế sự tổng hợp các yếu tố đông máu.
- *Xử lý:* Theo dõi cẩn thận các thông số về đông máu khi dùng và sau khi ngừng dùng hoá liệu pháp chống ung thư. Hiệu chỉnh liều warfarin khi cần.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ở đường tiếu hoá, nên làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Cần phải có một khoảng thời gian cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ giữa lần uống thuốc kháng acid với lần uống thuốc này. Các thuốc kháng acid thường được uống sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân của tăng tiết dịch ở dạ dày.

Thuốc kháng giáp tổng hợp

- *Phân tích*: Giảm hiệu quả điều trị chống đông máu khi dùng thêm carbimazol (Neo-mercazole), do một cơ chế chưa được giải thích rõ.
- *Xử lý:* Hiệu chỉnh lại liều lượng theo tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR và / hoặc thời gian Quick, lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc kháng giáp.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Dùng dầu paraffin với các thuốc kháng vitamin K làm giảm hấp thu và làm giảm tác dụng của thuốc kháng vitamin K.
- *Xử lý*: Có thể tránh được những hậu quả của tương tác này bằng cách khuyên người bệnh dùng các thuốc đó cách nhau nhiều giờ (hoặc trước 2 giờ, hoặc 4 giờ sau khi dùng dầu paraffin).

Thuốc nhuận tràng tạo thạch và thẩm thấu

- *Phân tích:* Dùng các thuốc nhuận tràng tạo thạch và thẩm thấu cùng với các kháng vitamin K làm giảm hấp thu thuốc kháng vitamin K và làm giảm hoạt tính của chúng.
- *Xử lý:* Có thể tránh được tương tác này, nếu các thuốc được dùng cách nhau ít nhất 2 giờ.

Vitamin A

- *Phân tích*: Do vitamin A liên kết với protein, nên có thể đẩy các thuốc kháng vitamin K ra khỏi liên kết với protein huyết tương, và làm tăng tác dụng của chúng. Tương tác dược động học xảy ra trong thời gian phân bố thuốc khi vitamin A dùng với liều cao.
- *Xử lý:* Theo dõi tỉ lệ prothrombin khi bắt đầu dùng vitamin A (có thể có sự hiệu chỉnh liều thuốc uống chống đông máu, nếu cần) và khi ngừng dùng (có thể cần hiệu chỉnh lại liều).

Vitamin K

- *Phân tích*: Tác dụng của thuốc chống đông máu dùng đường uống sẽ bị giảm đi, thậm chí bị đảo ngược dẫn đến tạo huyết khối. Cơ chế là tác dụng ức chế các yếu tố đông máu do uống thuốc chống đông máu bị triệt tiêu bởi vitamin K.
- *Xử lý*: Tránh dùng kết hợp hai thuốc này. Tránh ăn thực phẩm giàu vitamin K khi uống thuốc chống đông máu. Theo dõi chặt chẽ các chỉ số đông máu, chú ý đến các dấu hiệu phản ánh sự tạo thành huyết khối. Hiệu chỉnh liều thuốc chống đông máu khi cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Citalopram

- *Phân tích*: Tương tác dược động học: tăng tác dụng chống đông máu và tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Hiệu chỉnh liều lượng khi điều trị bằng citalopram và khi ngừng điều trị. Kiểm tra thường xuyên tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR.

Sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích:* Do liên kết mạnh với protein, thuốc phối hợp có thể đẩy thuốc kháng vitamin K ra khỏi liên kết với protein huyết tương. Có nguy cơ chảy máu. Cũng còn thấy tăng nguy cơ hạ glucose máu, đôi khi gây hôn mê. Điều này đã được mô tả khi dùng phối hợp dicoumarol với tolbutamid (Dolipol); dicoumarol với clorpropamid (Diabinese*); acenocoumarol (Sintrom*) với clorpropamid (Diabinese*); warfarin (Coumadine) với glibenclamid (Daonil*).

- *Xử lý:* Theo dõi tỉ lệ prothrombin hay tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR, và hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi điều trị và trong vòng 8 ngày sau khi điều trị.

Rượu

- *Phân tích*: Uống nhiều rượu được coi như dùng một chất ức chế enzym và có khả năng ức chế sự biến đổi sinh học của thuốc chống đông máu, do đó làm tăng tác dụng của chất này. Trái lại, khi uống rượu thường xuyên, được coi như dùng chất cảm ứng enzym, như vậy có nguy cơ đẩy nhanh biến đổi sinh học của thuốc chống đông máu và làm giảm tác dụng của thuốc này.
- *Xử lý*: Điều trị người bệnh bằng các thuốc kháng vitamin K sẽ khó khăn nếu người bệnh nghiện rượu. Những biến động của tỉ lệ prothrombin và tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế -INR là đáng ngại. Nếu người bệnh nghiện rượu, phải tính đến điều này để hiệu chỉnh liều lượng lúc ban đầu cho thích hợp, sau đó tiếp tục hiệu chỉnh lại theo kết quả thu được. Cẩn thận nếu người bệnh quyết định ngừng uống rượu trong khi còn điều trị với chất chống đông máu và khi đó nên hiệu chỉnh lại liều lượng.

Thuốc làm tan huyết khối

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu, cần bác sĩ chuyên khoa theo dõi.
- *Xử lý:* Thông thường kê đơn các thuốc làm tan huyết khối, và cho dùng các thuốc này phải được các bác sĩ chuyên khoa (các chuyên gia tim mạch và bác sĩ của đội cấp cứu) thực hiện, vì thuốc có phạm vi điều trị hẹp, và cách điều trị chuyên biệt. Kiểm tra đảm bảo người bệnh chưa dùng thuốc chống đông máu. Nếu có, thì phải tính đến nguy cơ.

THUỐC CHỐNG HEN

Là các thuốc chống tăng tiết dịch, chống phù nề niêm mạc và chống co thắt phế quản

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

EPROZINOL viên nén 50 mg; viên đạn 100 mg

- Eufineron viên nén 50 mg
- Eupneron viên đạn 100 mg

FENSPIRID viên nén bao 80 mg; viên đạn: 40 mg, 80 mg; ống tiêm 40 mg

- Pneumorel viên nén bao 80 mg
- Pneumorel viên đạn: 40 mg; 80 mg
- Pneumorel ống tiêm 40 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Khuyên không nên dùng fenspirid trong các tháng đầu của thai kỳ, vì thận trọng.

THUỐC CHỐNG HO KHÔNG OPI

Thuốc chống ho tác dụng trung tâm, không có tác dụng ức chế hô hấp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BROMOFORM

CLOBUTINOL ống tiêm 20 mg; thuốc giọt 6%; viên bọc 40 mg

- Silomat ống tiêm 20 mg; thuốc giọt 6%; viên bọc 40 mg

OXELADIN siro 2g/1000 mL

- Paxeladine siro 2g/1000 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Động kinh:** Trong nhóm này, không dùng clobutinol cho các đối tượng động kinh hoặc có tiền sử co giật.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú**: Thận trọng, vì không biết thuốc có qua được sữa mẹ hay không.
- **Thời kỳ mang thai**: Thận trọng, không dùng thuốc trong thai kỳ.

THUỐC CHỐNG NẤM DẪN XUẤT IMIDAZOL

Là các dẫn chất của imidazol, có tác dụng chống nấm với phổ rộng nhiều hay ít tuỳ theo hợp chất

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BIFONAZOL dung dịch dùng ngoài 1%; thuốc mỡ 1%

- Neltolon dung dịch dùng ngoài 1%
- Mycospor – Onychoset thuốc mỡ 1%

CLOTRIMAZOL kem bôi da 1%; viên đặt âm đạo: 100 mg; 500 mg

- Canesten kem bôi da 1%
- Canesten viên đặt âm đạo: 100 mg
- Clomaz viên đặt âm đạo: 100 mg
- Cristan viên đặt âm đạo 100 mg; 500 mg
- Lykamidil viên đặt âm đạo 100 mg; 500 mg

ECONAZOL

- Encodax-G kem bôi
- Endix-G kem bôi
- Econazine kem bôi 1 %
- Gyno-Pevaryl Depot viên trứng đặt âm đạo 100 mg

FENTICONAZOL viên trứng 200 mg; kem bôi da 600 mg/30 g

- Lomexin viên trứng 200 mg
- Lomexin kem bôi da 600 mg/30 g

FLUCONAZOL nang 150 mg

- Diflucan nang 150 mg
- Flunco nang 150 mg
- Mycosyst nang: 50 mg; 100 mg; 150 mg; dịch truyền 2 mg/ml
- Nofung nang 100 mg
- Triflucan nang 150 mg
- Zolstan viên nén 100 mg

ISOCONAZOL kem bôi da 2%

- Fazol kem bôi da 2%

ITRACONAZOL nang 100 mg

- Canditral nang 100 mg
- Sporal nang 100 mg

KETOCONAZOL kem bôi da 2%; viên nén 200 mg

- Comozol kem bôi da 2%
- Fungazole viên nén 200 mg
- Fungicide viên nén 200 mg
- Funginoc kem bôi 2%
- Kenazol kem bôi da 2%
- Ketoconazole viên nén 200 mg

- Kezole viên nén 200 mg
- Micozal kem bôi da 2 %
- Nizoral dầu gội đầu 2%
- Nizoral kem bôi 20 mg/g; viên nén 200 mg
- Nora dầu gội đầu 2 %
- Nora viên nén 200 mg
- Spike viên nén 200 mg
- Yucomy viên nén 200 mg

MICONAZOL kem bôi 2%; viên đặt: 100 mg, 200 mg, 400 mg

- Betnovate-GM-kem bôi da 2% (phối hợp)
- Daktarin kem bôi 2%
- Daktarin Oral gel- Gel bôi miệng 2%
- Micostat viên đặt 100 mg
- Mycoheal 200 viên đặt 200 mg
- Mycoheal 400 viên đặt 400 mg

TIOCONAZOL kem bôi 1%; viên trứng 300 mg

- Trosyd kem bôi 1%
- Trosyd viên trứng 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thuốc qua được sữa mẹ.
- **Suy gan**: Một số thuốc độc với gan (ketoconazol), dẫn đến viêm gan ứ mật hoặc nhiều khi tiêu tế bào.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Một số dẫn chất có khả năng sinh quái thai trên súc vật (ketoconazol...)

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Cisaprid

- *Phân tích*: Một số ít trường hợp loạn nhịp thất (kéo dài khoảng QT với xoắn đỉnh) đã được mô tả với ketoconazol, miconazol và itraconazol.

- *Xử lý*: Chính thức chống chỉ định phối hợp cisaprid với ketoconazol, miconazol hoặc itraconazol. Thận trọng trước khi dùng cisaprid cho người bệnh bị rối loạn điện giải chưa được điều chỉnh (hạ kali máu), hạ magnesi máu, kéo dài bẩm sinh khoảng QT, hoặc đang dùng thuốc có khả năng dẫn đến kéo dài khoảng QT.

Sulfamid chống tiểu đường

- *Phân tích*: Tăng mạnh tác dụng hạ glucose máu bởi các dẫn xuất của imidazol do ức chế cytochrom P_{450}. Giám sát glucose máu. Tương tác này chủ yếu được mô tả đối với miconazol và fluconazol.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, báo trước cho người bệnh biết nguy cơ hạ glucose máu để tăng cường tự giám sát và điều chỉnh liều lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Giảm chuyển hoá astemizol ở gan gây ra bởi ketoconazol, itraconazol, có thể dễ gây xoắn đỉnh. Chưa thấy tương tác với cetirizin và loratadin.
- *Xử lý*: Vì nguy cơ đó, không phối hợp với astemizol. Phải chọn một kháng histamin không an thần khác không có những bất lợi như vậy.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của các thuốc uống kháng vitamin K (đã được mô tả với warfarin, itraconazol, fluconazol và miconazol) do giảm dị hoá ở gan. Tương tác kiểu dược động học do ức chế enzym.
- *Xử lý*: Nếu phải kê đơn hai thuốc, phải tăng cường giám sát tỉ lệ prothrombin và/hoặc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng các thuốc chống nấm kể trên.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Fluconazol, itraconazol và ketoconazol làm tăng rất nhiều nồng độ trong huyết tương của midazolam và triazolam khi uống, do đó làm tăng tác dụng an thần buồn ngủ, hay quên và kéo dài tác dụng gây ngủ, nhưng có thể tác dụng này không xảy ra khi tiêm tĩnh mạch các thuốc này cả liều một lúc. Ketoconazol có tác dụng rất ít, có thể không quan trọng về mặt lâm sàng đối với hoạt tính của clordiazepoxid, nhưng thuốc làm tăng tác dụng của alprazolam và midazolam. Không có tương tác quan trọng giữa temazepam và itraconazol. Cơ chế: Có lẽ các thuốc kháng nấm làm giảm đáng kể chuyển hoá trong gan của midazolam và triazolam, từ đó làm giảm đào thải ra ngoài cơ thể, làm tăng nồng độ trong huyết tương và làm tăng tác dụng.

- *Xử lý:* Tương tác midazolam/itraconazol, midazolam/ ketoconazol, triazolam/ itraconazol và triazolam/ketoconazol đã được xác định là quan trọng về mặt lâm sàng. Liều lượng midazolam cần phải giảm khoảng 75%, có khi hơn nữa, khi phối hợp với các thuốc kháng nấm đó, để tránh gây buồn ngủ quá mức và kéo dài. Tương tác clordiazepoxid/ ketoconazol và temazepam/itraconazol đã được xác định, nhưng tác dụng ít và không quan trọng về mặt lâm sàng.

Các chất ức chế protease (amprenavir, indinavir, ribonavirsa, quinavir...)

- *Phân tích*: Các chất ức chế protease được chuyển hoá chủ yếu bởi các isoenzym 3A của cytochrom P_{450}. Vì vậy chúng cạnh tranh theo cùng con đường chuyển hoá với hàng loạt các thuốc cũng được chuyển hoá tương tự, do đó thường làm tăng lẫn nhau nồng độ trong huyết tương và tăng nguy cơ độc tính. Tương tác dược động học ở khâu chuyển hoá.
- *Xử lý:* Nên xem xét giảm liều của chất ức chế protease và cả của thuốc chống nấm imidazol phối hợp. Theo dõi người bệnh về độc tính của hai loại thuốc này và điều chỉnh liều, nếu cần.

Phenytoin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ thuốc chống nấm trong huyết tương, đã thấy với itraconazol, fluconazol và miconazol do cảm ứng enzym (giảm hiệu quả). Tương tác xảy ra chậm và có tần suất cao.
- *Xử lý*: Điều trị có nguy cơ thất bại nếu phối hợp kéo dài ít nhất mười ngày. Trong trường hợp này, điều chỉnh liều, và nếu cần, định lượng itraconazol trong huyết tương.

Rượu

- *Phân tích:* Tác dụng antabuse (kiểu disulfiram) cộng với nguy cơ độc với gan: một lượng bất thường acetaldehyd tích luỹ trong các mô (ức chế enzym), dẫn đến một số dấu hiệu lâm sàng, như cơn bừng vận mạch, giãn mạch mạnh, nhịp tim nhanh, sốt cao, buồn nôn, nôn, ban da, đôi khi hạ huyết áp và trụy mạch. Những triệu chứng này quan trọng ít hay nhiều, tùy thuộc lượng rượu đã uống. Hơn nữa, với một số thuốc chống nấm, dẫn xuất từ imidazol (ketoconazol), tăng nguy cơ độc với gan.
- *Xử lý*: Giám sát rất chặt chức năng gan, đặc biệt khi dùng ketoconazol. Báo cho người bệnh tránh uống rượu và các chế phẩm có rượu trong suốt thời gian điều trị bằng thuốc chống nấm. Khuyên người bệnh, nếu thấy buồn nôn hoặc vàng da, phải đến bác sĩ để theo dõi chức năng gan.

Statin (thuốc ức chế HMG-CoA reductase)

- *Phân tích*: Có thể tăng nồng độ trong huyết tương và tác dụng không mong muốn của statin. Đã xảy ra tiêu cơ vân cấp và độc tính đối với gan. Tương

tác xảy ra nhanh. Cơ chế thuốc chống nấm azol (đặc biệt fluconazol khi liều ≥200 mg/ngày) có thể ức chế chuyển hoá ban đầu ở gan (cytochrom P_{450} $3A_4$) của statin.

- *Xử lý:* Nếu thật cần phải phối hợp, cần xem xét giảm liều statin và theo dõi cẩn thận đáp ứng của người bệnh. Điều chỉnh liều như đã hướng dẫn.

Zalcitabin

- *Phân tích*: Có thể xảy ra những bệnh thần kinh ngoại biên.
- *Xử lý:* Giám sát lâm sàng thông qua sự xuất hiện các dị cảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý*: Bản thân amineptin có thể gây những phản ứng miễn dịch dị ứng về gan, phục hồi được khi ngừng thuốc. Khi dùng các thuốc chống nấm dẫn xuất từ imidazol, phải giám sát chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), đặc biệt với ketoconazol, hoặc nếu có thể hoãn dùng một trong hai thuốc. Phải chắc chắn là người bệnh không thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì có thể nghĩ nhiều đến nguyên nhân do thuốc. Căn cứ kết quả thử nghiệm sinh học, cần phân biệt nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan ứ mật có thể hồi phục khi ngừng thuốc.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Có thể có đối kháng tác dụng chống nấm, đã thấy với ketoconazol và miconazol. Không biết rõ cơ chế.
- *Xử lý:* Trong tình hình hiểu biết hiện nay của chúng ta, nên tránh phối hợp này.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn xuất; dantrolen: estrogen hoặc thuốc ngừa thai phối hợp estrogen + progesteron; fluvoxamin; griseofulvin; macrolid; mercaptopurin; methotrexat; natri valproat hoặc dẫn xuất; vàng

- *Phân tích*: Phối hợp những thuốc đều có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc đều độc với gan thì, hoặc phải giám sát chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể thì hoãn dùng một trong hai thuốc. Phải đảm bảo rằng người bệnh không thường xuyên uống rượu, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu

chứng lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da. Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to, thì có thể nghĩ nhiều đến nguyên nhân do thuốc. Căn cứ kết quả thử nghiệm sinh học, cần phân biệt nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan ứ mật có thể hồi phục được khi ngừng thuốc.

Barbituric; carbamazepin, primidon hoặc dẫn xuất

- *Phân tích*: Giảm nồng độ thuốc chống nấm trong huyết tương, đã thấy khi phối hợp với itraconazol , do cảm ứng enzym (giảm hiệu quả).
- *Xử lý*: Nguy cơ điều trị thất bại nếu phối hợp với các chất cảm ứng enzym kéo dài ít nhất mười ngày. Trong trường hợp này, điều chỉnh liều và nếu cần, định lượng itraconazol trong huyết tương.

Ciclosporin

- *Phân tích*: Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh và độc tính, thấy rõ nhất đối với ketoconazol (tăng từ 5 đến 10 lần), itraconazol và có thể cả fluconazol và miconazol. Chưa biết rõ cơ chế. Tương tác xảy ra chậm từ 1 đến 3 ngày sau khi cho thuốc chống nấm và kéo dài trên một tuần sau khi ngừng.
- *Xử lý:* Phối hợp này, thực hiện tại cơ sở chuyên khoa, phải được tránh, trừ khi liều được giảm một cách đáng kể, nhằm tránh độc với thận. Để xử lý chính xác tương tác ketoconazol/ ciclosporin đã được mô tả, cần giảm trên 70% liều ciclosporin (giữa 68% và 89%), nhằm giảm chi phí do ciclosporin. Tuy nhiên, phải theo dõi đều đặn hơn và thường xuyên hơn nồng độ ciclosporin trong máu.

Cilostazol

- *Phân tích:* Itraconazol, etoconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết thanh của cilostazol. Vì itraconazol, ketoconazol ức chế được CYP3A$_4$, do đó có thể ức chế sự chuyển hoá của cilostazol.
- *Xử lý:* Các nhà sản xuất khuyến cáo nếu dùng phối hợp, nên chia đôi liều cilostazol (50mg, ngày 2 lần) hoặc tránh dùng phối hợp.

Didanosin

- *Phân tích*: Các viên nén didanosin đều chứa một chất kháng acid, nên làm giảm hấp thu các thuốc chống nấm qua đường tiêu hoá (được mô tả với itraconazol) tuỳ thuộc sự tăng pH dịch vị. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Glucocorticoid

- *Phân tích*: Tương tác dược động học. Các thuốc chống nấm, nhất là ketoconazol, ức chế một số cytochrom P_{450} cần cho chuyển hoá của

glucocorticoid, nên làm giảm độ thanh lọc đào thải và giảm tiết cortisol nội tiết. Tương tác này rõ rệt với prednisolon, metylprednisolon và prednison và xảy ra chậm.

- *Xử lý*: Tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và giảm đào thải corticoid có thể tới 50%. Sự tăng tác dụng corticoid này có thể có những hậu quả làm giảm miễn dịch. Giám sát chặt các tác dụng không mong muốn của corticosteroid và điều chỉnh liều khi cần.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Nồng độ digoxin trong huyết thanh có thể tăng, làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng có hại. Tương tác xảy ra chậm. Có thể do giảm độ thanh lọc và tăng hấp thu digoxin.
- *Xử lý:* Giám sát nồng độ trong huyết tương của digoxin và theo dõi các dấu hiệu nhiễm độc digoxin. Điều chỉnh liều digoxin cho phù hợp.

Indinavir

- *Phân tích:* Ketoconazol ức chế chuyển hoá indinavir ở gan, dẫn đến tăng nồng độ indinavir trong huyết tương và do đó tăng độc tính (sỏi tiết niệu, tăng bilirubin huyết).
- *Xử lý*: Giảm liều indinavir (khuyên dùng 1,8g/ ngày).

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Mục tiêu điều trị chính là ung thư tuyến thận (adenocarcinom). Interleukin cũng gây độc với gan. Đây là phối hợp hai thuốc đều có tiềm năng độc với gan.
- *Xử lý:* Liệu pháp chỉ có thể tiến hành tại cơ sở chuyên khoa. Phải cân nhắc kỹ trước khi phối hợp tuỳ theo trạng thái của người bệnh. Phải giám sát chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể, hoãn dùng một trong hai thuốc.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Chỉ riêng với ketoconazol, phải chú ý hai điều khi phối hợp thuốc: Một là phối hợp hai thuốc đều có tiềm năng độc với gan (có thể tiêu tế bào gan); Hai là đã thấy giảm đáng kể nồng độ ketoconazol trong huyết thanh (do tăng chuyển hoá ở gan).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc đều độc với gan, phải giám sát chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể hoãn dùng một trong hai thuốc. Phải đảm bảo là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa, và hạch to, có thể nghĩ tới nguồn gốc do thuốc. Căn cứ kết quả các thử nghiệm sinh học, cần phân biệt đúng nguy cơ xuất hiện viêm

gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan do ứ mật có thể hồi phục được khi ngừng điều trị. Tuỳ theo mục tiêu điều trị, nếu có thể, chọn một thuốc chống nấm khác.

Niridazol

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc đều độc với gan. Niridazol còn gây độc thần kinh. Nguy cơ xuất hiện co giật, loạn tâm thần, và độc với gan, nếu phối hợp.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc đều độc với gan, phải giám sát chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể hoãn dùng một trong hai thuốc. Phải đảm bảo là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời có thêm ban da, ngứa, và hạch to, có thể do thuốc. Dựa vào kết quả xét nghiệm sinh học, cần phân biệt nguy cơ viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan do ứ mật có thể hồi phục được khi ngừng điều trị.

Progabid

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan, chủ yếu liên quan tới ketoconazol và progabid.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc đều độc với gan, phải giám sát chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể hoãn dùng một trong hai thuốc. Phải chắc chắn là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa, và hạch to, có thể là do thuốc. Dựa vào kết quả xét nghiệm sinh học, cần phân biệt nguy cơ viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan ứ mật hồi phục được khi ngừng điều trị.

Rifabutin; rifampicin

- *Phân tích:* Giảm nồng độ thuốc chống nấm trong huyết tương đã thấy với itraconazol, fluconazol và ketoconazol, do cảm ứng enzym (giảm hiệu quả). Tương tác xảy ra chậm. Ngược lại itraconazol ức chế chuyển hoá rifabutin nên làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết tương dẫn đến viêm màng mạch nhỏ.
- *Xử lý:* Điều trị có nguy cơ bị thất bại nếu phối hợp ít nhất mười ngày. Trong trường hợp này, điều chỉnh liều và nếu cần định lượng itraconazol trong huyết tương.

Saquinavir

- *Phân tích*: Ketoconazol ức chế chuyển hoá saquinavir ở gan dẫn đến tăng nồng độ saquinavir trong huyết tương gấp 1,5 lần và do đó tăng độc tính.
- *Xử lý*: Nếu liều không vượt quá 200 mg/ngày với ketoconazol và 1,8 g/ngày với saquinavir, không cần thay đổi liều của saquinavir. Trường hợp ngược lại, phải giảm liều saquinavir.

Sirolimus

- *Phân tích*: Tăng nồng độ sirolimus huyết tương do itraconazol, ketoconazol, miconazol và voriconazol (tránh phối hợp với voriconazol), có nguy cơ tăng độc tính. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế có khả năng do ức chế chuyển hoá ở ruột của sirolimus hoặc do ức chế hoạt tính của P.glycoprotein ruột.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ sirolimus trong huyết tương và triệu chứng nhiễm độc sirolimus, khi bắt đầu hoặc lúc ngừng thuốc chống nấm azol. Điều chỉnh liều sirolimus nếu cần.

Tacrolimus

- *Phân tích:* Tăng nồng độ trong huyết tương của tacrolimus, do bị ức chế chuyển hoá ở gan và/hoặc ở ruột. Tương tác này đã được mô tả với clotrimazol, fluconazol, miconazol và ketoconazol. Nếu chuyển hoá ở ruột, thì có tăng khả dụng sinh học của tacrolimus, nhưng tương tác kiểu này sẽ không xảy ra khi dùng thuốc chống nấm tiêm tĩnh mạch. Ngoài ra, đối với fluconazol, tương tác này còn phụ thuộc vào liều.
- *Xử lý:* Cần giảm liều tacrolimus và giám sát chức năng thận thông qua định lượng creatinin máu. Giám sát nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong khi điều trị và sau khi ngừng.

Thuốc chẹn calci (felodipin, isradipin, nifedipin...)

- *Phân tích*: Itraconazol có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết thanh của felodipin, isradipin, nifedipin, do đó làm tăng tác dụng không mong muốn, đặc biệt phù chân và mắt cá chân. Có khả năng ức chế chuyển hoá của felodipin, isradipin, nifedipin (CYP_3A_4) do itraconazol. Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý*: Nếu cần thêm itraconazol cho người đang dùng thuốc chẹn kênh calci, phải theo dõi lâm sàng về tình trạng tim mạch để khi cần phải giảm liều thuốc chẹn kênh calci.

Thuốc chống sốt rét

- Nhà sản xuất artemether phối hợp với lumefantrin. Khuyến cáo tránh phối hợp với các thuốc chống nấm azol.

Bosentan

- *Phân tích:* Luconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của bosentan (tránh phối hợp). Itraconazol và ketoconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của bosentan.

Ergotamin

- *Phân tích:* Voriconazol làm tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cựa gà (ergotin); cần tránh phối hợp.

Eletriptan

- *Phân tích:* Itraconazol và fluconazol làm tăng nồng độ huyết tương eletriptan. Cần tránh phối hợp.

Vardenafil

- *Phân tích:* Ketoconazol hoặc itraconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của vardenafil. Cần tránh phối hợp.

Thuốc giảm đau:

Alfentanil

- *Phân tích:* Ketoconazol ức chế chuyển hoá của alfentanil (CYP_3A_4), làm tăng tác dụng dược lý và tác dụng có hại của thuốc này: Nguy cơ ức chế hô hấp kéo dài hoặc xảy ra muộn. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý*: Phải thận trọng khi cho alfentanil ở người đang dùng thuốc chống nấm azol. Theo dõi ức chế hô hấp kéo dài hoặc tái diễn. Có thể phải dùng alfentanil liều thấp hơn thông thường.

Celecoxib

- *Phân tích:* Fluconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của celecoxib, parecoxib, valdecoxib.
- *Xử lý:* Giảm liều celecoxib một nửa, giảm liều parecoxib.

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Vì thuốc kháng acid gây giảm hấp thu qua đường tiêu hoá nên tác dụng của thuốc phối hợp cũng bị giảm.
- *Xử lý:* Nhất thiết phải uống thuốc kháng acid và thuốc chống nấm cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Cần nhớ là thường uống thuốc kháng acid 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, khi thức ăn là nguồn gốc tăng bài tiết dịch vị.

Thuốc kháng H_2 chống loét kiểu ranitidin

- *Phân tích:* Tác dụng của ketoconazol có thể bị giảm, pH dạ dày tăng, làm giảm hấp thu ketoconazol (viên thuốc khó hoà tan). Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý:* Chỉ dẫn cẩn thận người bệnh dùng riêng rẽ hai thuốc, cách nhau 2 giờ. Cần theo dõi để đánh giá tác dụng của ketoconazol. Nếu cần, có thể dùng acid glutamic 680mg, 15 phút trước khi cho ketoconazol.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Các thuốc kháng cholinergic làm tăng pH dạ dày ruột, do đó giảm hấp thu ketoconazol.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh dùng các thuốc kháng cholinergic 2 giờ sau ketoconazol.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc này làm tăng nồng độ zidovudin trong huyết tương, do giảm chuyển hoá zidovudin (với fluconazol: khi dùng liều cao).
- *Xử lý*: Giảm liều zidovudin. Giám sát các tác dụng không mong muốn liên quan đến zidovudin (giám sát huyết học và lâm sàng).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Paracetamol

- *Phân tích:* Paracetamol, dùng kéo dài với liều cao hơn 6 gam/ngày (tuỳ thuộc vào thể trọng) sẽ độc với gan (viêm gan kiểu tiêu tế bào). Khi phối hợp với một thuốc độc với gan khác, nguy cơ tăng lên.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc đều độc với gan, phải giám sát chặt chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc nếu có thể hoãn dùng một trong hai thuốc. Phải chắc chắn là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các dấu hiệu lâm sàng chính không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa, và hạch to, có thể là do thuốc. Dựa vào kết quả các xét nghiệm sinh học, cần phân biệt nguy cơ viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan do ứ mật có thể hồi phục được khi ngừng điều trị.

Theophylin

- *Phân tích*: Trong số các dẫn xuất imidazol chống nấm, chỉ thấy có fluconazol gây giảm độ thanh lọc của theophylin. Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc này, phải cân nhắc trước khi kê đơn theophylin và điều chỉnh liều lượng trong khi và sau khi điều trị. Phải giám sát lâm sàng và điều trị (theo dõi theophylin máu).

Galantamin

- *Phân tích:* Ketoconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của galantamin.

THUỐC CHỐNG NẤM KHÁC

Thuốc chống nấm dùng ngoài da hoặc trong phụ khoa

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID SALICYLIC

- ASA dung dịch bôi ngoài
- Betnovate-S- kem bôi 3% (phối hợp với betamethason)
- Lorinden A thuốc mỡ 30 mg/g

ACID UNDECYLENIC VÀ MUỐI kem bôi 5%

- Undecylenat kẽm kem bôi 5%

ACID CRYSOPHANIC thuốc mỡ 5%

- Crysophanic thuốc mỡ 5%

NAFTIFIN kem bôi da 1%

- Exoderil kem bôi da 1%

TERBINAFIN viên nén 250 mg; kem bôi da 1%

- Exifine viên nén 250 mg; kem bôi da 1%
- Hifen cream kem bôi da 1%
- Lamisil cream kem bôi da 1%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trường hợp**: Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của chế phẩm là một chống chỉ định.

THUỐC CHỐNG SỐT RÉT

Dẫn xuất từ amino - 4 - quinolein. Thuốc chống sốt rét, dẫn xuất của amino-4-quinolein, liều cao và dài ngày có tác dụng chống viêm

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

CHLOROQUIN (PHOSPHAT) viên nén: 250 mg, 200 mg; ống tiêm: 10 mg/ 2mL, 322,5 mg/5mL

- BIDI - Malaquin ống tiêm 322,5 mg/5mL
- Cloroquin viên nén 250 mg
- MK-Cloroquin viên nén 100 mg
- Nivaquine viên nén 100 mg
- Cloroquin ống tiêm 10 mg/ 2mL
- Cloroquin phosphat viên nén 200 mg

HYDROXYCLOROQUIN viên bọc đường 200 mg

- Plaquenil viên bọc đường 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp**: Rối loạn thị giác và bệnh võng mạc. Quá mẫn với thuốc.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Thận trọng, vì không có dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai:** Thận trọng; với liều cao, đã thấy dị dạng mắt và tai trong.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Thuốc chống loạn nhịp: Thuốc kéo dài khoảng QT

Amiodaron

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ loạn nhịp thất. Phối hợp hai thuốc kéo dài khoảng QT vì có nguy cơ tác dụng hiệp đồng, dẫn đến xoắn đỉnh có tiềm năng gây tử vong.
- *Xử lý:* Phối hợp nên tránh.

Kháng sinh

- *Phân tích:* Moxifloxacin, sparfloxacin, erythromycin tiêm tĩnh mạch làm tăng nguy cơ loạn nhịp xoắn đỉnh có tiềm năng gây tử vong khi phối hợp. Cần tránh phối hợp.

Mefloquin

- *Phân tích:* Làm tăng nguy cơ co giật khi dùng phối hợp. Cần tránh dùng.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Hydroxycloroquin và có thể cả cloroquin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương. Cơ chế chưa rõ.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Cloroquin làm tăng nồng độ của ciclosporin trong huyết tương (tăng nguy cơ nhiễm độc). Cơ chế chưa rõ.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc kháng acid hoặc thuốc hấp phụ

- *Phân tích*: Làm giảm hấp thu cloroquin và hydrocloroquin; kaolin làm giảm hấp thu hydrocloroquin.
- *Xử lý*: Uống hai thuốc cách xa nhau khoảng 2-3 giờ.

Thuốc phó giao cảm

- *Phân tích:* Cloroquin và hydrocloroquin có tiềm năng làm tăng các triệu chứng của bệnh nhược cơ và như vậy làm giảm tác dụng của neostigmin và pyridostigmin.

Cimetidin

- *Phân tích:* Ức chế chuyển hoá cloroquin (làm tăng nồng độ cloroquin trong huyết tương). Cần theo dõi các triệu chứng quá liều.

THUỐC CHỐNG SUY NHƯỢC KÍCH THÍCH TÂM THẦN

Các thuốc kích thích tâm thần khác nhau được đề nghị trong những trường hợp suy nhược tâm thần chức năng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

GLUTATHION lọ 300 mg; 600 mg

- Tad 300 bột pha dung dịch tiêm 300 mg
- Tad 600 bột pha dung dịch tiêm 600 mg

THÀNH PHẨM CÓ NHÂN SÂM, dưới dạng:

- Dịch chiết nhân sâm, như các biệt dược: Geriton; Ginsomin; Homtamin Ginseng; Nutri Ginsen; Panaxia; Pharmagin plus; Pharmaton; Pharmax và Pharmax G2; Revigin; Kogin; v.v..

- Bột nhân sâm, như các thành phẩm y học cổ truyền: Hà xa đại tạo hoàn; Nhân sâm tam thất (viên ngậm); Sâm nhung linh dược; Nhân sâm lộc nhung; Nhân sâm hải mã v.v...

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Động kinh**: Một số hoạt chất có thể gây các cơn động kinh

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú**: Do thận trọng, khi chưa có đầy đủ cứ liệu.

THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP LOẠI LIỆT HẠCH

Thuốc tác dụng bằng cách ức chế thụ thể nicotinic

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TETRAMETHYLAMMONIUM IODID

HEXAMETHONIUM

TRIMETHAPHAN (Arfonad)

MECAMYLAMIN

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Vữa xơ động mạch nặng; bệnh tim nặng; hẹp môn vị; mang thai

Thận trọng: mức độ 2

- Suy gan và suy thận, tiểu đường, người bệnh cao tuổi, bệnh động mạch vành hoặc não, bệnh Addison, bệnh thoái hoá hệ thần kinh trung ương.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc chẹn thần kinh-cơ

- *Phân tích*: Trimethaphan có thể làm tăng tác dụng của suxamethonium (succinylcholin) gây ngừng thở kéo dài. Tương tác này cũng có thể xảy ra với

các thuốc chẹn thần kinh-cơ khác (như alcuronium). Cơ chế chưa hiểu đầy đủ. Trimethaphan có thể ức chế pseudocholinesterase trong huyết thanh đến mức làm giảm chuyển hoá của suxamethonium và do đó kéo dài tác dụng. Trimethaphan cũng có tác dụng trực tiếp chẹn thần kinh-cơ. Tác dụng này có tính hiệp đồng với tác dụng chẹn thần kinh-cơ của aminoglycosid.

- *Xử lý*: Tương tác đã được xác định. Nếu phối hợp trimethaphan và suxamethonium, phải cảnh giác có tăng và kéo dài tác dụng chẹn thần kinh - cơ. Ngừng thở đã gặp ở người dùng liều cao trimethaphan mà không dùng thuốc chẹn thần kinh - cơ, do đó khi phối hợp, lại càng phải thận trọng. Có thể dùng neostigmin và calcigluconat để đảo ngược tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ và trimethaphan.

THUỐC CHỐNG TIÊU FIBRIN

Thuốc ức chế tiêu fibrin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID ACEXAMIC thuốc mỡ 1 g/20 g:

- Plastenan 1 g/20 g

ACID TRANEXAMIC viên nén 500 mg; ống tiêm 250 mg/5 mL

- Examin ống tiêm 250 mg/5 mL
- Transamin 500 mg
- Transamin 250 mg/5 mL
- Trepin nang 250 mg

APROTININ ống tiêm 100.000 IUK

- Trasylol ống tiêm 100.000 IUK

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Mẫn cảm với thuốc** (đặc biệt với aprotinin).
- **Thời kỳ mang thai:** Trên động vật, đã chứng minh aprotinin, acid tranexamic đều có độc tính với thai, vì vậy chống chỉ định dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.
- **Trường hợp**: Đông máu nội mạch rải rác. Biểu hiện hoặc nguy cơ huyết khối- tắc mạch.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Acid tranexamic qua được sữa mẹ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aprotinin + heparin

- *Phân tích*: Người bệnh đã được điều trị bằng aprotinin có thể cần phải tăng liều heparin khi phối hợp. Aprotinin có khả năng tác động đến antithrombin III. Nhưng cũng còn một lý do nữa là, người dùng aprotinin cũng được cho protamin là chất đối kháng tác dụng của heparin.
- *Xử trí:* Dù bất cứ cách giải thích nào, cũng cần chú ý đến khả năng phải dùng heparin nhiều hơn bình thường, khi người bệnh đã dùng aprotinin.

Aprotinin + thuốc chẹn thần kinh - cơ (suxamethonium)

- *Phân tích*: Aprotinin có thể gây ngừng thở ở người bệnh mới dùng suxamethonium hoặc tubocurarin. Cơ chế chưa được biết đầy đủ. Aprotinin là chất ức chế pseudocholinesterase huyết thanh rất yếu, nên rất ít ảnh hưởng đến chuyển hoá của suxamethonium. Nhưng nó có thể làm mất cân bằng ở người bệnh đã có cholinesterase rất thấp.
- *Xử trí:* Tránh dùng aprotinin ở người đã dùng các thuốc giãn cơ suxamethonium hoặc tubocurarin trong 2 – 3 ngày trước.

THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM BA VÒNG HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Các thuốc hướng tâm thần tác dụng hưng thần, dẫn xuất của imipramin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMITRIPTYLIN viên nén 25 mg; viên nén bao 25 mg

- Apo- Amitriptyline viên nén 25 mg
- Novo- Triptyn viên nén bao 25 mg

AMOXAPIN viên nén 50 mg; 100 mg

- Moxadil viên nén 50 mg; 100 mg

CLOMIPRAMIN viên nén bao 10 mg; 25 mg; ống tiêm 25 mg/2 mL

- Anafranil viên nén bao 10 mg; 25 mg
- Anafranil ống tiêm 25 mg/2 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Ăn uống; rượu**: Không dùng rượu trong khi điều trị.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Tăng nhãn áp:** Các thuốc dẫn chất imipramin có tác dụng làm liệt phó giao cảm do phong bế các thụ thể: tác dụng kháng cholinergic biểu hiện qua giãn đồng tử, có thể gây cơn tăng nhãn áp cấp tính ở những người có tố bẩm góc mống mắt-giác mạc hẹp.
- **Phì đại tuyến tiền liệt; u tuyến tiền liệt**: Các thuốc dẫn chất imipramin gây bí đái do tác dụng kháng cholinergic.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Các thuốc dẫn chất imipramin qua được sữa mẹ với lượng nhỏ.
- **Động kinh**: Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm hạ thấp ngưỡng gây động kinh và khơi mào các cơn co giật ở người có tiền sử động kinh. Cần tăng liều lượng các thuốc chống co giật.
- **Thời kỳ mang thai**: Các thuốc dẫn chất imipramin có thể không sinh quái thai.
- **Suy tim**: Cần theo dõi, vì tác dụng kháng cholinergic của các thuốc trong họ này gây nhịp tim nhanh. Ngoài ra, dùng liều cao, imipramin độc với tim, gây rối loạn tái cực và nhất là rối loạn dẫn truyền tim, có thể gây ngừng tim.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Cisaprid

- *Phân tích:* Phối hợp gây tăng nguy cơ loạn nhịp tim, bao gồm cả xoắn đỉnh, có thể gây tử vong do tác dụng hiệp đồng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý*: Với người bệnh điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng, chống chỉ định dùng cisaprid.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Giảm tác dụng hạ huyết áp của các chất này do đối kháng tại các thụ thể adrenergic. Hơn nữa, có tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương (tác dụng an thần).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong quá trình kết hợp thuốc và khi ngừng dùng một trong hai thuốc đó. Thận trọng

với desipramin và imipramin, vì tác dụng đối kháng trên các thụ thể alpha adrenergic, có thể ức chế tác dụng chống tăng huyết áp. Không nên phối hợp thuốc. Thận trọng với tác dụng an thần buồn ngủ ở những người lái xe và vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Oxitriptan

- *Phân tích*: Oxitriptan là một tiền chất của serotonin (amin co mạch): căn cứ vào tính chất dược lý của chất này, tránh phối hợp.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp; thay đổi chiến lược điều trị; có nguy cơ rối loạn huyết áp nặng.

Quinolon

- *Phân tích*: Phối hợp gây tăng nguy cơ loạn nhịp tim, bao gồm cả xoắn đỉnh có thể gây tử vong. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Với người bệnh điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng, chống chỉ định dùng sparfloxacin. Tương tự, cũng chống chỉ định dùng grepafloxacin, trừ khi có đầy đủ phương tiện theo dõi hoạt động của tim. Với những kháng sinh quinolon khác, không có tác dụng kéo dài khoảng QT hoặc không bị chuyển hoá bởi isoenzym CYP_3A_4, thì không làm tăng nguy cơ nói trên.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Nguy cơ cơn tăng huyết áp gây tử vong, các bệnh não, co giật, sốt cao, tử vong.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này, ngay cả khi một số bác sĩ chuyên khoa dùng phối hợp này để điều trị một số người bệnh kháng thuốc.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Hạ huyết áp là tác dụng không mong muốn của thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tác dụng hạ huyết áp của guanethidin bị ức chế khi phối hợp thuốc, khiến cho việc chế ngự huyết áp ở những người bệnh tăng huyết áp trở nên khó khăn.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Nên chọn một thuốc chống tăng huyết áp khác. Nếu cần phối hợp này, phải tăng cường giám sát huyết áp trong và sau khi ngừng dùng một trong hai thuốc.

Ritonavir

- *Phân tích:* Vì ritonavir có ái lực cao với izoenzym $3A_4$ của các cytochom P_{450}, nên có nguy cơ cạnh tranh giữa ritonavir và các thuốc khác được chuyển hoá

bởi izoenzym đó. Sự cạnh tranh này sẽ dẫn đến giảm chuyển hoá các thuốc đó và nguy cơ tăng đáng kể nồng độ của chúng trong huyết tương. Nguy cơ an thần, lú lẫn, rối loạn nhịp tim, nhưng chủ yếu là nguy cơ tác dụng kiểu atropin (đã được mô tả đối với imipramin, amitriptylin, nortriptylin). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý*: Giám sát chặt chẽ người bệnh. Có thể xuất hiện những tác dụng độc và phải giảm liều thuốc chống trầm cảm.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương dẫn đến tăng thêm tác dụng an thần gây buồn ngủ. Một số thuốc có thể gây tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp hai chất, vì người kê đơn không thể kiểm soát được việc uống rượu của người bệnh. Nguy cơ an thần buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe hoặc vận hành máy. Khuyên người bệnh không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Vì thuốc chống trầm cảm loại imipramin có tính cường giao cảm do ức chế tái thu nhận noradrenalin ở chỗ nối thần kinh, nên cần đề phòng sự tăng mạnh tác dụng tăng huyết áp của các chất cường giao cảm. Cần chú ý tương tác này với adrenalin và noradrenalin (các chất cường giao cảm alpha và beta).
- *Xử lý*: Không phối hợp với adrenalin và noradrenalin. Khi dùng tại chỗ để cầm máu, cần theo dõi những tác dụng toàn thân có thể gặp.

Thuốc ức chế MAO typ A

- *Phân tích*: Quá liều serotonin, do tác dụng hiệp đồng của các thuốc. Có thể xuất hiện hội chứng serotonin ở các mức độ khác nhau, nhưng có thể dẫn đến tử vong.
- *Xử lý*: Hội chứng serotonin có nhiều hình thái, với những triệu chứng kiểu tâm thần (lú lẫn, vật vã, thậm chí hôn mê...), kiểu vận động (co giật cơ, run, tăng hoạt động, co cứng...), kiểu thực vật (hạ hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, rùng mình, đổ mồ hôi...), kiểu tiêu hoá (tiêu chảy...). Không nên phối hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Amantadin có vẻ tạo thuận lợi cho sự xuất hiện những tác dụng lú lẫn và ảo giác của thuốc cholinergic. Cần chú ý là ketotifen (Zaditen), oxadomid (Tinset) có thể không có tác dụng cholinergic.

- *Xử lý*: Nếu nghi tương tác gây các tác dụng không mong muốn, phải điều chỉnh liều lượng các thuốc cholinergic khi dùng phối hợp với amantadin. Báo cho người bệnh biết những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Amineptin ; medifoxamin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, tác dụng gây ức chế hô hấp và tác dụng hạ huyết áp. Hơn nữa, nếu đã bắt đầu phụ thuộc thuốc, phối hợp hai thuốc có thể làm tăng thêm nguy cơ phụ thuộc.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều lượng hai thuốc này, nếu cần phối hợp thuốc. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Barbituric; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; progabid; natri valproat hoặc dẫn chất; thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích*: Thuốc chống trầm cảm ba vòng hạ ngưỡng sinh động kinh, do đó có nguy cơ xuất hiện những cơn co giật ở người bệnh được điều trị bằng thuốc chống động kinh đó.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ đó và điều chỉnh liều lượng, nếu cần.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Tạo thuận lợi xuất hiện cơn co giật bằng hai cơ chế: 1. Giảm ngưỡng sinh động kinh bởi chất chống trầm cảm loại imipramin và bởi cảm ứng enzym. 2. Tăng nhanh chuyển hoá thuốc chống trầm cảm đó, dẫn đến kém hiệu quả.
- *Xử lý*: Ngoài giám sát hiệu quả lâm sàng, nên điều chỉnh liều lượng một hoặc hai thuốc lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị.

Fluoxetin

- *Phân tích*: Giảm đào thải các thuốc chống trầm cảm ba vòng và tăng nồng độ trong máu, nên có thể dẫn đến một trạng thái lú lẫn và co giật.
- *Xử lý*: Cần nghỉ ít nhất 5 tuần sau khi dùng fluoxetin, rồi mới dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng, vì fluoxetin có nửa đời dài. Có thể dùng thuốc chống trầm cảm trước, nhưng phải cho dần dần, bắt đầu với liều thấp.

Fluvoxamin

- *Phân tích:* Giảm đào thải các thuốc chống trầm cảm ba vòng và tăng nồng độ trong máu, nên có thể dẫn đến trạng thái lú lẫn và co giật.
- *Xử lý*: Nên nghỉ ít nhất một tuần sau khi dùng fluvoxamin, rồi mới dùng thuốc ba vòng vì fluvoxamin có nửa đời dài. Có thể dùng thuốc chống trầm cảm trước, nhưng phải cho dần dần, bắt đầu với liều thấp.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc làm tăng tác dụng điều trị và độc tính của cả hai thuốc.
- *Xử lý*: Giám sát lâm sàng và nếu cần, điều chỉnh liều lượng lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng hormon tuyến giáp.

Nicorandil

- *Phân tích*: Phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp nào cũng có thể tăng nguy cơ tụt huyết áp, đôi khi dẫn tới sốc.
- *Xử lý*: Phải giám sát huyết áp động mạch trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc, đặc biệt chú ý tới người bệnh cao tuổi.

Paroxetin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và ở người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Thuốc acid hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Vì các thuốc chống trầm cảm ba vòng là những base, các chất acid hoá nước tiểu có thể làm tăng bài tiết chúng qua nước tiểu. Ngược lại, các chất kiềm hoá nước tiểu có thể làm giảm sự bài tiết đó (tạo thuận lợi cho sự tái hấp thu qua ống thận).
- *Xử lý*: Dù tương tác này có thể xảy ra về mặt lý-hoá, nhưng biểu hiện lâm sàng chưa có ý nghĩa.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin

- *Phân tích:* Cimetidin là chất ức chế enzym oxydase gan (cytochrom P_{450}) xúc tác cho chuyển hoá một số thuốc. Hơn nữa, có giảm lưu lượng máu ở gan. Như vậy, nồng độ trong huyết tương của một số thuốc tăng lên (nguy cơ quá liều), nhưng cũng do ức chế một số biến đổi sinh học, cimetidin ức chế một số cơ chế khử độc. Có lẽ chuyển hoá tại gan của các chất chống trầm cảm ba vòng bị cimetidin ức chế, do đó có nguy cơ quá liều.
- *Xử lý*: Quá liều của một số thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, và nortriptylin đã được mô tả. Về mặt lý thuyết, những dấu hiệu quá liều như vậy cũng có thể xuất hiện với các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác. Điều lý tưởng là, hoặc thay đổi thuốc chống loét, hoặc điều chỉnh liều lượng lúc bắt đầu, trong khi và sau khi điều trị

bằng kháng H_2 (có thể giảm từ 33% đến 50% liều lượng thuốc chống trầm cảm). Các dấu hiệu quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng là chóng mặt, vật vã, mất điều hoà, co giật, trạng thái sững sờ, hôn mê, giãn đồng tử, bloc nội tâm thất, rối loạn tái cực, trụy tim, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, hạ huyết áp và ức chế hô hấp.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tác dụng đối kháng. Có thể làm tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ, nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Baclofen; benzodiazepin; carbamat hoặc thuốc tương tự; dextropropoxyphen; oxaflozan; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại; viloxazin.

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu, không dùng các chế phẩm có rượu.

Benzamid; butyrophenon; interferon alpha tái tổ hợp; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa, nếu đã bắt đầu phụ thuộc thuốc, phối hợp hai thuốc có thể làm tăng thêm nguy cơ phụ thuộc.
- *Xử lý*: Phải điều chỉnh liều lượng hai thuốc nếu cần phối hợp. Chú ý tới giảm tỉnh táo ở người lái xe và người vận hành máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Clozapin; disopyramid; phenothiazin; quinidin hoặc dẫn chất; thuốc kháng cholinergic; thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích*: Tăng tính chất kháng cholinergic do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng này biểu hiện ở tăng nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những bất lợi của loại thuốc này. Nếu xét thấy phối hợp thuốc là có ích, phải báo trước cho người bệnh về những sự bất lợi này. Tránh dùng cho người bị bệnh tuyến tiền liệt và bệnh tăng nhãn áp.

Dihydropyridin; diltiazem; furosemid hoặc thuốc tương tự; methyldopa; reserpin; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là tác dụng không mong muốn của thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp động mạch, trong lúc điều trị và khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Tiến hành điều chỉnh liều lượng, nếu cần. Nhấn mạnh cách dùng thuốc và sự tuân thủ y lệnh. Đặc biệt cảnh giác với người bệnh cao tuổi.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Gluthetimid có tính kháng cholinergic và an thần buồn ngủ, nên phối hợp thuốc dẫn đến tăng các tác dụng kháng cholinergic và an thần buồn ngủ, gây ức chế hệ thần kinh trung ương và tăng các nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng, táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những bất lợi của loại thuốc này. Nếu xét thấy phối hợp là có ích, thì báo trước cho người bệnh về những bất lợi đó. Tránh dùng cho người bị bệnh tuyến tiền liệt và glôcôm. Thận trọng với những người lái xe và người vận hành máy (tăng tác dụng an thần buồn ngủ).

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kèm theo an thần buồn ngủ mạnh, đặc biệt có hại cho người lái xe và người vận hành máy.
- *Xử lý*: Phải lưu ý sự tăng tác dụng an thần buồn ngủ này, để cho những lời khuyên thích hợp: không lái xe, không vận hành máy. Báo trước cho người xung quanh về mối nguy hiểm.

Rifamycin

- *Phân tích:* Rifamycin là chất gây cảm ứng cytochrom P_{450}, làm tăng chuyển hoá và làm giảm nồng độ các thuốc chống trầm cảm ba vòng trong huyết tương, làm giảm các tác dụng dược lý của các thuốc này.
- *Xử lý*: Cần theo dõi nồng độ thuốc chống trầm cảm ba vòng trong huyết tương khi bắt đầu, khi ngừng dùng hoặc khi thay đổi liều lượng rifamycin. Hiệu chỉnh liều thuốc chống trầm cảm, để đưa nồng độ thuốc về giá trị lúc chưa dùng rifamycin.

Sertralin

- *Phân tích*: Việc kết hợp với sertralin làm tăng tác dụng dược lý và độc tính của thuốc chống trầm cảm ba vòng, có thể xuất hiện hội chứng serotonin. Có

thể là sự chuyển hoá của thuốc chống trầm cảm ở gan, thông qua enzym CYP_2D_6 đã bị ức chế.

- *Xử lý*: Nếu cần phải kết hợp thuốc này, cần theo dõi người bệnh và chú ý những dấu hiệu nhiễm độc thuốc chống trầm cảm. Theo dõi nồng độ thuốc chống trầm cảm trong huyết tương. Hiệu chỉnh nồng độ này khi bắt đầu dùng và khi ngừng dùng sertralin. Lưu ý đến sự xuất hiện hội chứng serotonin (bất thường về thần kinh - cơ, rối loạn tâm thần, rối loạn chức năng tự động). Phải chuẩn bị đến hoàn cảnh phải ngừng dùng thuốc chống trầm cảm và điều trị các trạng thái sinh ra do ngừng thuốc.

Sulfonylurea

- *Phân tích:* Tác dụng dược lý của sulfonylurea có thể tăng. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu nghi có tương tác, định lượng glucose máu và điều chỉnh liều.

Thuốc chống đông máu (dicoumarol)

- *Phân tích:* Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng nửa đời và sinh khả dụng của dicoumarol, do đó làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu này. Cơ chế có thể do ức chế chuyển hoá dicourmarol ở gan, cũng có thể do tăng hấp thu dicoumarol.
- *Xử lý:* Theo dõi thời gian prothrombin và những dấu hiệu về chảy máu ở người bệnh. Nếu cần, giảm liều dicoumarol.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp hai thuốc, lưu ý nguy cơ này trong khi gây mê và khi chọn liều lượng.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích*: Tăng các tác dụng trên tim mạch như loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh hoặc tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Vì gây mê đòi hỏi chuyên khoa rất sâu, mặt khác vì các thuốc gây mê chủ yếu được dùng ở các khoa ngoại, nên đã chỉ ra các họ thuốc có thể gây nguy cơ, tùy thuộc vào thuốc gây mê được sử dụng.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Có thể có tác dụng trên tim mạch kiểu loạn nhịp và tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải can thiệp ngoại khoa thông báo với bác sĩ gây mê các thuốc mình dùng.

Verapamil

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này.
- *Xử lý*: Giám sát huyết áp, mặc dầu sự phối hợp này là phổ biến mà không nhất thiết phải điều chỉnh liều lượng hoặc thay đổi cách điều trị.

THUỐC CHỐNG UNG THƯ CÁC LOẠI

Thuốc kìm tế bào hoặc chống phân bào. Vì độc tính của các thuốc này, phối hợp các thuốc chống ung thư với nhau phải do bác sĩ chuyên khoa chỉ định. Do tương tác đặc biệt, một số nhóm thuốc khác đã được tách riêng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALTRETAMIN nang 100 mg

- Hexastat nang 100 mg

AMSACRIN ống tiêm 75 mg

- Amekrin ống tiêm 75 mg

BISANTHREN lọ bột đông khô: 50 mg; 250 mg

- Zantrene lọ bột đông khô: 50 mg; 250 mg

BLEOMYCIN lọ 15 mg

- Eleocin lọ 15 mg

CHLORAMBUCIL viên nén 2 mg

- Leukeran viên nén 2 mg

CHLORMETHIN dung dịch tiêm 1 mg/mL

- Caryolysine dung dịch tiêm 1 mg/mL

CYTARABIN tiêm: 2%, 5%; lọ 100 mg

- Alexan dung dịch tiêm 2%
- Cytarabin dung dịch tiêm 5%
- Cytosar lọ bột pha tiêm 100 mg

DACARBAZIN dung dịch tiêm 1 mg/mL

- Deticene dung dịch tiêm 1 mg/mL

ELLIPTINIUM dung dịch tiêm 50mg/10mL

- Celiptium dung dịch tiêm 50 mg/10 mL

ESTRAMUSTIN nang 140 mg

- Emcyt nang 140 mg

ETOPOSID nang 100 mg; dung dịch tiêm 20 mg/mL

- Etoposide "Ebewe" dung dịch tiêm 20 mg/mL
- Vepesid nang 100 mg

FORMESTAN bột pha dung dịch tiêm 250mg

- Lentaron IM depot lọ bột pha tiêm 250 mg

HYDROXY CARBAMID nang: 200 mg; 500 mg

- Hydrea nang: 200 mg; 500 mg

IRINOTECAN dung dịch tiêm: 40mg/2mL; 100mg/5mL

- Campto dung dịch tiêm: 40 mg/2 mL; 100 mg/5 mL

MITHRAMYCIN dung dịch tiêm 2,5mg/5mL

- Mithracin dung dịch tiêm 2,5 mg/5mL

MITOGUAZON lọ 100 mg

- Methyl Gag lọ bột đông khô 100 mg

MITOMYCIN dung dịch tiêm: 2mg/5mL, 10mg/5mL; lọ: 2 mg, 10 mg

- Ametycin dung dịch tiêm: 2 mg/5mL; 10 mg/ 5mL
- Mitomycin - C Kyowa bột pha dung dịch tiêm: 2 mg/lọ; 10 mg/lọ

MITOXANTRON dung dịch tiêm: 20mg/10mL; 5mL

- Genefadrone dung dịch tiêm: 20 mg/10 mL
- Novantrone dung dịch tiêm: 20 mg/ 5 mL; 20 mg/ 10 mL

IPOBROMAN viên nén 25 mg; dung dịch bôi da 0,5%

- Vercyt viên nén 25 mg

PODOPHYLLOTOXIN dung dịch bôi da 0.5 %

- Vartec dung dịch bôi da 0,5%

TENIPOSID ống tiêm 50 mg/5 mL

- Vumon ống tiêm 50 mg/ 5mL

VINDESIN lọ: 1 mg; 4 mg; 5 mg

- Eldesin lọ bột đông khô: 1 mg; 4 mg; 5 mg

VINORELBIN lọ thuốc tiêm 10mg/5mL

- Navelbine lọ thuốc tiêm 10 mg/ 5mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

- Các thuốc này do bác sĩ chuyên khoa chỉ định. Vì vậy, các chống chỉ định phải được cân nhắc tùy theo trạng thái của người bệnh và phải được bác sĩ chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Ciclosporin

- *Phân tích*: Hiệp đồng các tác dụng không mong muốn, biểu hiện bằng tăng độc với thận.
- *Xử lý:* Thực hiện phối hợp thuốc ở cơ sở chuyên khoa. Tăng cường giám sát chức năng thận.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Actinomycin D (dactinomycin); azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; interferon alpha tái tổ hợp; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; procarbazin; thiotepa; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, vì tác dụng hiệp đồng có thể làm mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp, nếu có thể. Khi cần phải phối hợp, dùng những liều thấp cho từng thuốc và cần theo dõi chặt huyết đồ. Các phác đồ điều trị đã được chuyên khoa xác định.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc khác độc với tủy xương cần phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi kỹ huyết đồ và giảm liều khi cần.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, vì có tác dụng hiệp đồng nên có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Với clozapin hoặc noramidopyrin, có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí gây tử vong, ngay khi chỉ dùng một thuốc duy nhất (độc tính miễn dịch).

- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Khi cần phối hợp, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không có gì cho phép dự báo xảy ra mất bạch cầu hạt do clozapin. Phải giám sát kỹ huyết đồ kể cả khi không phối hợp. Tuy nhiên, nếu có sốt nhẹ, viêm họng hay loét miệng, phải ngừng điều trị và báo cho bác sĩ biết.

Colchicin hoặc dẫn xuất

- *Phân tích*: Làm tăng tỉ lệ acid uric trong máu. Hơn nữa, tăng nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn của các thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp vì liệu pháp chống bệnh thống phong sẽ thất bại. Nên sử dụng alopurinol (ức chế tổng hợp acid uric) hơn là các thuốc thải acid uric niệu để tránh các bệnh về thận.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Phối hợp với thuốc kìm tế bào dẫn đến kém hấp thu các thuốc digitalis khoảng 50%, do tổn thương niêm mạc ruột có thể hồi phục.
- *Xử lý:* Giám sát kỹ nồng độ digitalis trong huyết thanh trong suốt liệu trình. Digoxin viên nén ít được hấp thu. Có thể dùng dung dịch digoxin, hoặc nang chứa dung dịch digoxin, hoặc thay bằng digitoxin.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Đây là phối hợp hai thuốc ức chế tủy xương.
- *Xử lý:* Interleukin chỉ có thể được dùng tại cơ sở chuyên khoa do tính nghiêm trọng của bệnh. Khi đó phải cân nhắc xem xét các tương tác và tất cả các chức năng của cơ thể phải được giám sát thường xuyên. Nhất thiết phải giám sát huyết đồ.

Kháng nấm azol

- *Phân tích:* Fluconazol ít bị các thuốc chống ung thư tác động hơn itraconazol. Khi phối hợp vincristin với itraconazol, đã gặp độc tính nghiêm trọng cho thần kinh (dị cảm, yếu cơ bàn tay bàn chân, liệt ruột, liệt nhẹ thanh quản). Cơ chế chưa rõ, có thể itraconazol ức chế chuyển hoá vincristin thông qua enzym phụ thuộc P_{450}.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng itraconazol và thay bằng fluconazol.

Kháng sinh nhóm quinolon

- *Phân tích:* Ciprofloxacin và ofloxacin có thể bị giảm hấp thu. Về lâm sàng, có thể không ảnh hưởng. Cơ chế chưa rõ, có thể do tổn thương thành ruột do thuốc chống ung thư, nên kháng sinh quinolon bị kém hấp thu.
- *Xử lý:* Nếu cơ chế đúng, như vậy có thể thay uống bằng tiêm.

Pentostatin

- *Phân tích*: Hai thuốc đều ức chế tủy xương, nên có thể dẫn đến rối loạn huyết học nặng tuỳ theo thời gian điều trị dài hay ngắn.
- *Xử lý*: Cần giám sát huyết học khi phối hợp thuốc.

Phenicol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do tác dụng hiệp đồng, nên có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Có thể mất bạch cầu hạt nặng, thậm chí gây tử vong, khi chỉ dùng độc nhất thuốc nhóm phenicol (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý:* Khi cần phải phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Không có dấu hiệu dự báo mất bạch cầu hạt do dùng các thuốc nhóm phenicol. Phải giám sát kỹ huyết đồ. Cần cảnh báo cho người bệnh rằng nếu thấy sốt nhẹ, viêm họng hay loét miệng, phải ngừng điều trị các thuốc phenicol.

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Có nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin do giảm miễn dịch của thuốc kết hợp.
- *Xử lý:* Phải dùng hai thuốc cách nhau khoảng ba tháng tới một năm, tùy thuộc cường độ giảm miễn dịch.

Thuốc chống đông (warfarin)

- *Phân tích*: Tương tác xảy ra chậm.
  + Carboplatin, chlormethin (mustin), doxorubicin, etoposid, 5-fluorouracil, ifosfamid/mesna, methotrexat, procarbazon, sulofenur, vincristin, vindesin: làm tăng tác dụng của warfarin.
  + Azathioprin, mercaptopurin: làm giảm tác dụng của warfarin.
  + Cyclophosphamid có khi làm tăng, có khi làm giảm tác dụng của warfarin. Cơ chế chưa rõ, trừ mercaptopurin tỏ ra làm tăng tổng hợp hoặc hoạt hoá prothrombin.
- *Xử lý:* Phần lớn vẫn phối hợp, nhưng phải theo dõi chặt tác dụng của warfarin cả trong và sau khi điều trị với các thuốc chống ung thư để bảo đảm thời gian prothrombin được kiểm soát tốt. Điều chỉnh liều warfarin nếu cần.

Thuốc chống co giật (carbamazepin, phenytoin, natri valproat)

- *Phân tích:* Nồng độ huyết thanh của các thuốc chống co giật có thể bị giảm do các thuốc chống ung thư và có thể xuất hiện co giật nếu liều thuốc chống co giật không tăng thích hợp. Ngược lại, một số thuốc chống ung thư bị giảm tác dụng hoặc thay đổi tác dụng do thuốc chống co giật. Cơ chế chưa biết đầy đủ; có thể nồng độ trong huyết thanh của thuốc chống co giật bị giảm là do

các thuốc chống ung thư làm tổn thương thành ruột, dẫn đến giảm hấp thu. Cũng có thể nồng độ huyết thanh của phenytoin tăng do giảm chuyển hoá tại gan của phenytoin do thuốc chống ung thư.

- *Xử lý*: Phải giám sát chặt nồng độ thuốc chống co giật trong khi điều trị với bất cứ một thuốc chống ung thư nào.

Thuốc điều trị thấp khớp mạn: Penicilamin hoặc thuốc tương tự; pyrasol; vàng

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với máu do ức chế tủy xương, vì tác dụng hiệp đồng có thể làm mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp. Nếu phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc và cần theo dõi chặt huyết đồ.

Thuốc điều trị tiểu đường

- *Phân tích:* Paclitaxel có thể ức chế chuyển hoá rosiglitazon. L- asparaginase có thể gây tiểu đường. Cyclophosphamid có thể gây hạ glucose máu cấp ở người tiểu đường đang điều trị insulin và carbutamid. Cơ chế chưa rõ, có thể do ức chế tổng hợp insulin, tổng thương trực tiếp đảo Langerhans và sự gắn insulin bị giảm.
- *Xử lý*: Cần giám sát glucose máu khi phối hợp.

Thuốc kháng virus: ganciclovir hoặc zidovudin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ ức chế tủy xương có thể dẫn đến giảm bạch cầu hạt
- *Xử lý*: Tránh phối hợp. Nếu cần phải phối hợp, dùng liều thấp cho mỗi thuốc và cần theo dõi chặt huyết đồ.

THUỐC CHỐNG VẢY NẾN DÙNG TẠI CHỖ

Thuốc dùng ngoài da để giảm tốc độ sinh sản biểu bì, thường được dùng sau khi làm bong sừng da bằng những thuốc tiêu lớp sừng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

COALTAR dung dịch bôi ngoài 1%

- Polytar dung dịch bôi ngoài 1%
- Polytar plus dung dịch bôi ngoài 1%

CÁC CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Các trạng thái khác:** Tránh bôi lên da bị bệnh có chảy nước.

THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

Thuốc được sử dụng do có tính chống viêm và có khi còn giảm đau và hạ sốt tuỳ theo hợp chất

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID MEFENAMIC viên: nén 500 mg; nang 250 mg

- Dolarac viên bao 250 mg
- Dolfenal viên nén 500 mg
- Dolnaltic viên bao 500 mg
- Femic nang 250 mg
- Idoirac viên nén 200 mg
- Ponstan nang 250 mg
- Mefenamic viên bao 250 mg
- Mefenix nang 250 mg

ACID NIFLUMIC: gel bôi da 2,5%; nang 250 mg; kem bôi da 3%; gel 3%

- Niflugel gel bôi da 2,5%
- Nifluril nang 250 mg
- Nifluril kem bôi da 3%
- Nifluril gel 3%

ACID TIAPROFENIC: ống tiêm 200 mg; viên nén: 100 mg, 300 mg

- Tiafen viên nén: 100 mg; 300 mg ; Surgam
- Tiafen ống tiêm 200 mg

ACECLOFENAC viên nén 100 mg

- Bristaflam viên nén 100 mg
- Speenac viên nén 100 mg

ALMINOPROFEN viên nén: 150 mg; 300 mg

- Minalfene viên nén 150 mg

AZAPROPAZON nang 300 mg

- Prolixan nang 300 mg

BENZYDAMIN dung dịch súc miệng 1,5 mg/mL x 100 mL

- Difflam dung dịch súc miệng 1,5 mg/mL

BUFEXAMAC Kem bôi da 50mg/g

- Mastu-S viên thuốc đạn 250mg (phối hợp)

DICLOFENAC: viên bao 25 mg, 50 mg; viên nén giải phóng chậm 75 mg; viên đặt trực tràng 100 mg; ống tiêm 75 mg/3mL, 75 mg/2mL; gel bôi da 1%; viên nén tan chậm 100 mg; viên đặt cho trẻ em: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg; viên nén bao tan ở ruột 25 mg

- Apo-Diclo-SR viên 75 mg (giải phóng chậm)
- Cataflam viên bao 25 mg
- Clofenac viên nén bao 50 mg
- Diclac 50 viên nén bao 50 mg
- Diclac 75 LD viên nén bao 75 mg
- Dicloberl viên bao 50 mg
- Diclo-denk 100 retard viên nén giải phóng chậm 100 mg
- Diclo-denk 100 viên đặt trực tràng
- Diclo-denk ống tiêm 75 mg/3 mL
- Diclofam gel bôi 0,348 g/30 g
- Diclofam viên nén 50 mg
- Diclofenac sodium viên nén 50 mg
- Dicloran SR viên nén 100 mg
- Lydic viên nén 50 mg
- Naclof dung dịch nhỏ mắt 0,1%
- Neo-Pyrazon viên nén 50 mg
- Opta-viên nén bao 12.5 mg
- Staren ống tiêm 75 mg/3 mL
- Voltaren viên nén 100 mg
- Voren viên nén 50 mg
- Voren nang 50 mg
- Voren plus gel bôi da 1%
- Voltaren Emulgel gel bôi da 1%
- Voltaren SR 75 viên nén bao 75 mg

ENOXOLON kem nha khoa 1%

- Arthrodont kem nha khoa 1% tub: 5g; 40g; 80g

ETODOLAC viên nén 400 mg; nang 300mg

- Febret 400 viên nén 400 mg
- Lodine nang 300 mg

ETOFENAMAT gel bôi da 5%; dung dịch phun mù 10%; dung dịch tiêm 50% x 2mL

- Irifone gel bôi da 5%
- Rheumon gel bôi da 50 mg/g
- Rheumon IM ống tiêm 2 mL dung dịch 50%
- Traumon dung dịch phun mù 10%

FLURBIPROFEN dung dịch nhỏ mắt 0,3 mg/mL; viên nén 100 mg

- Antadys viên nén 100 mg
- Ocufen dung dịch nhỏ mắt 0,3 mg/mL

IBUPROFEN viên nén 200 mg; 400 mg; hỗn dịch 100 mg/mL; kem bôi da 5%; nang tan chậm 500 mg

- Alaxan viên nén 200mg phối hợp với paracetamol 325mg
- Antidol viên bao 400 mg
- Advil viên nén 200 mg
- Butafen viên nén 200mg
- Children's Advil hỗn dịch 100 mg/mL
- Dofen forte viên nén bao 400 mg
- Hildene viên nén bao 200mg
- Motrin viên nén bao phim 400 mg
- Motrin viên nén 300mg
- Dolgit kem bôi da 5% x 50 mg
- Fenbid nang tan chậm 500mg
- Ibuprofen viên nén: 200 mg; 600 mg
- Mofen 400 viên nén 400 mg

KETOPROFEN: gel bôi da 2,5%; viên nén: 100 mg, 200mg; ống tiêm 100 mg/3mL

- Apo- Keto nang 50 mg
- Fastum gel bôi da 2,5 %
- Kefenin ống tiêm 100 mg/ 3 mL
- Ketofen nang 50 mg
- Ketorudis viên nén 100 mg
- Profenid viên nén 100 mg
- Profenid lọ tiêm 100 mg
- Profenid gel 2,5%
- Profenid LP viên nén 200 mg
- Keprofen nang 50 mg

LOXOPROFEN viên nén 60 mg

- Loxfen viên nén 60 mg
- Loprofen viên nén 60mg

MORNIFLUMAT viên đặt 700 mg

- Nifluril viên đặt 700 mg

MELOXICAM viên nén: 7,5 mg; 15 mg

- Intermeciam viên nén 7.5mg
- M-Cam viên nén 7,5mg
- Mecam viên nén 7,5mg
- Medoxicam viên nén 7,5mg
- Melgesic viên nén 7,5mg;Melobic; Melomax
- Mel-OD viên nén 7,5mg
- Melogesic viên nén 7,5mg
- Melonex viên nén: 7,5 mg, 10mg
- Melwin viên nén: 7,5 mg, 10mg
- Mobic viên nén 7,5 mg

NABUMETON viên nén bao 500 mg

- Nabuflam viên nén bao 500 mg

NAPROXEN viên nén: 500 mg; 550 mg; 275 mg; 250 mg; 220 mg

- Ameproxen viên nén 220 mg
- Anapran viên nén bao 275 mg
- Apo- Naproxen viên nén 500 mg
- Naproxen viên nén 220 mg; 250 mg
- Proxen viên nén 500 mg
- Danproxen viên nén 250 mg
- Apranax viên nén 550 mg; 275 mg

NIMESULID: viên nén 100 mg; gel 1%

- Aulin viên nén 100 mg
- B-Nalgesine viên nén 100mg
- Nimerid viên nén 100 mg
- Nimetab viên nén 100mg
- Nimfast viên nén 100mg
- Nimica viên nén 100mg
- Nimotas-CD viên nén 100mg

- Nimovon-MD viên nén 100mg
- Nise viên nén 100 mg
- Mesulid viên nén 100 mg
- Auronim viên nén 100 mg
- Nivolid gel 1% tub 20 mg
- Nimegesic viên nén 100 mg
- Samulide viên nén 100mg

PIROXICAM: nang 10 mg, 20 mg; dung dịch tiêm 20 mg/mL; gel bôi da 0,5 g/100g; viên nén 20 mg

- Feldene: viên nén 20 mg; dung dịch tiêm 20 mg/mL
- Feldene Melt viên nén ngậm 20 mg
- Felxicam 20 nang 20 mg
- Focus nang 10 mg
- Neodene nang 10 mg
- Geldene gel bôi da 0,5 g/100 g
- Hotemin nang: 10 mg; 20 mg
- Neotica nang 10 mg
- Oximezin viên nén 20 mg
- Piroxicam nang 20 mg
- Polipirox ống tiêm 20 mg/mL
- Proxalyoc viên đông khô uống 20 mg
- Fenxicam viên nén 20 mg

TENOXICAM: viên nén bao phim 20 mg; viên nén 20 mg; viên đạn 20 mg; dung dịch tiêm 20 mg/2mL

- Arthrinal viên nén bao 20 mg
- Tenoxicam viên nén 20 mg
- Tenoxitic nang 20mg
- Tilcotil viên đạn 20 mg
- Tilcotil dung dịch tiêm 20 mg/2 mL
- Tobitil viên nén 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Loét dạ dày - tá tràng - viêm dạ dày**: Chống chỉ định thuốc chống viêm không steroid trong các đợt kịch phát loét. Dùng thuốc thận trọng ở người bệnh có tiền sử loét dạ dày-tá tràng.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Nói chung, các thuốc chống viêm không steroid có thể gây chậm đẻ và có ảnh hưởng đến hệ tim mạch của thai nhi.
- **Suy gan:** Dùng thuốc thận trọng với người bệnh có tiền sử suy gan vừa hoặc nặng.
- **Suy thận:** Dùng thuốc thận trọng với người bệnh có tiền sử suy thận vừa hoặc nặng.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Nói chung, thuốc chống viêm không steroid có thể qua được sữa mẹ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em, trẻ còn bú:** Phải thận trọng khi dùng những thuốc này cho trẻ em, vì có thể có những tác dụng không mong muốn.
- **Người bệnh cao tuổi:** Phải lưu ý đến tác dụng gây loét và tác động trên thận của các thuốc này.
- **Trường hợp khác:** Khi có nguy cơ nhiễm khuẩn và bị nhiễm khuẩn. Mới bị viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methotrexat

- *Phân tích:* Tăng tác dụng độc với máu của methotrexat, do methotrexat bị đẩy ra khỏi các protein huyết tương và/ hoặc giảm đào thải qua thận. Tác dụng này tuỳ thuộc vào liều (với ketoprofen, tác dụng độc với máu nghiêm trọng hơn).
- *Xử lý*: Tương tác này có thể gặp ở bệnh viện. Với liều methotrexat cao, phải ngừng thuốc chống viêm không steroid 12 đến 24 giờ trước khi dùng methotrexat cho tới khi nồng độ methotrexat trở về những giá trị không độc. Mặc dầu tương tác này không được mô tả với tất cả các thuốc chống viêm không steroid, vẫn cần áp dụng quy tắc này và tránh kê đơn đồng thời.

Ritonavir

- *Phân tích:* Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, nên cạnh tranh làm giảm chuyển hoá của các thuốc cũng bị chuyển hoá qua cytochrom P_{450} (isoenzym $3A_4$). Do đó, nồng độ các thuốc đó tăng trong huyết

tương và có nguy cơ tăng độc tính. Nguy cơ độc với thận (được mô tả với piroxicam). Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:* Tránh phối hợp này. Tìm một liệu pháp thay thế.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Dụng cụ đặt trong tử cung

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ mất hiệu quả của dụng cụ đặt trong tử cung khi dùng thuốc chống viêm không steroid (nhất là aspirin) vì làm mất cơ chế viêm.
- *Xử lý*: Mặc dầu còn đang tranh luận, vẫn nên tránh kê đơn thuốc chống viêm không steroid cho phụ nữ khi đang dùng cách ngừa thai này. Khi phối hợp thuốc chống viêm không steroid cùng với dùng dụng cụ ngừa thai đặt trong tử cung mà vẫn có hiệu quả, nên thông báo cho cơ quan cảnh giác thuốc biết vì tương tác này vẫn còn cần có thêm tư liệu.

Heparin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng chảy máu do ức chế đồng thời cơ chế đông máu và cầm máu do tiểu cầu.
- *Xử lý*: Nếu nhất thiết phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm đông máu như thời gian Howell và thời gian Cephalin - Kaolin trong và sau khi dùng thuốc chống viêm không steroid. Ketorolac liều thấp có thể làm giảm nguy cơ chảy máu.

Pentoxyfilin

- *Phân tích*: Pentoxyfilin làm giãn mạch, nên làm tăng nguy cơ chảy máu do ketorolac; nguy cơ này cũng có thể xảy ra khi phối hợp pentoxyfilin với các thuốc chống viêm không steroid khác.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp. Nếu nhất thiết phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm như thời gian Howell và thời gian Cephalin – Kaolin trong và sau khi dùng thuốc chống viêm không steroid.

Indometacin hoặc dẫn xuất; pyrazol; salicylic

- *Phân tích*: Phối hợp không hợp lý, hiệp đồng các tác dụng gây loét và tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hoá.
- *Xử lý:* Kê đơn trùng lặp; thay đổi chiến lược điều trị, không nên phối hợp.

Mifepriston

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm hiệu quả điều trị.
- *Xử lý*: Ngừng điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid 24 giờ trước khi dùng mifepriston.

Ticlopidin

- *Phân tích*: Phối hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải giám sát chặt chẽ bằng các xét nghiệm đông máu thích hợp như thời gian Howell, thời gian cephalin kaolin trong và sau khi điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid. Nếu có thể, nên tìm một liệu pháp khác.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Tăng tác dụng của thuốc chống đông bằng cách: đẩy thuốc chống đông ra khỏi liên kết với các protein huyết thanh; tác dụng hiệp đồng chống kết tập tiểu cầu. Thuốc chống viêm không steroid kích ứng niêm mạc dạ dày làm tăng nguy cơ loét chảy máu, nhất là ở người bệnh cao tuổi.
- *Xử lý:* không nên phối hợp các thuốc này vì có nguy cơ chảy máu. Với aspirin, chỉ có thể phối hợp với những liều nhỏ (khoảng 200 mg). Với liều cao, cần tránh phối hợp vì vẫn chống chỉ định. Báo cho người bệnh biết mối nguy hiểm để tránh tự ý dùng thuốc.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Ciclosporin

- *Phân tích:* Có thể tăng nguy cơ độc với thận khi phối hợp hai thuốc: các thuốc chống viêm không steroid ức chế prostaglandin do thận sản xuất, còn bản thân ciclosporin gây độc với thận.
- *Xử lý*: Chỉ có thể phối hợp nếu theo dõi tốt chức năng thận (độ thanh lọc creatinin). Chỉ có thể giám sát và điều chỉnh liều tại cơ sở chuyên khoa, do có những biến đổi nồng độ ciclosporin trong máu và nguy cơ của một số tương tác giữa người bệnh. Khuyên người bệnh không nên tự dùng thêm thuốc gì mà không báo cáo cho bác sĩ chuyên khoa kê đơn được biết.

Biphosphonat (alendronat, elidronat, pamidronat, risedronat, tiludronat)

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ loét dạ dày do tác dụng hiệp đồng của hai thuốc cùng gây loét dạ dày.
- *Xử lý*: Thận trọng khi phối hợp. Phải theo dõi cẩn thận về tác dụng có hại đường tiêu hoá, đặc biệt loét dạ dày.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của thuốc chống viêm không steroid có thể bị giảm do giảm hấp thu ở đường tiêu hoá. Tương tác xảy ra chậm.

- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ có tương tác xảy ra, có thể tăng liều thuốc chống viêm không steroid trong khi dùng cholestyramin.

Clonidin; diazoxyd; guanethidin; methyldopa; reserpin; thuốc chẹn beta; sotalol; thuốc chẹn kênh calci: dihydropyridin, verapamil; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp: hydralazin, minoxidil v.v. thuốc lợi tiểu: giữ kali, thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển

- *Phân tích*: Làm giảm tác dụng hạ huyết áp; giảm lợi tiểu và đồng thời có nguy cơ làm tăng độc tính của thuốc chống viêm không steroid đối với thận, đặc biệt là với indometacin. Ngoài ra, indometacin và có thể cả các thuốc chống viêm không steroid khác làm tăng nguy cơ tăng kali máu khi các thuốc này phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali. Cơ chế còn chưa rõ và phức tạp. Có thể liên quan đến tổng hợp prostaglandin tại thận cần cho bài tiết natri, duy trì lưu lượng máu qua thận và bài niệu. Khi tổng hợp prostaglandin ở thận bị thuốc chống viêm không steroid cản trở, lưu lượng máu qua thận và sự đào thải nước tiểu bị giảm.
- *Xử lý*: Tốt nhất là tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, chỉ nên phối hợp ngắn ngày (nhiều khả năng ít gây tai biến), nhưng nếu thường xuyên phối hợp, cần phải bù nước đầy đủ cho người bệnh, giám sát chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), giám sát huyết áp và giữ cho huyết áp ổn định (có khi phải tăng liều thuốc chống tăng huyết áp nếu cần), đặc biệt khi bắt đầu phối hợp.

Glucocorticoid

- Phân tích: Tăng các tác dụng không mong muốn có tác dụng hiệp đồng hại gây loét trên niêm mạc dạ dày.
- Xử lý: Cân nhắc lợi ích/ nguy cơ trước khi phối hợp. Cần chú ý đến người bệnh cao tuổi và những người bệnh đã có tiền sử loét. Nếu cần nên phối hợp thêm các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Vì các prostaglandin tham gia vào cơ chế điều hoà glucose máu, nên có thể thấy tăng nguy cơ hạ glucose máu.
- *Xử lý:* Có thể có những biến đổi glucose máu tạm thời trong khi điều trị bằng thuốc chống viêm. Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự giám sát.

Interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích*: Nguy cơ ức chế tác dụng sinh học của interferon đã được mô tả với các dẫn chất salicylic, nhưng có lẽ cũng có giá trị với các thuốc chống viêm không steroid khác. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Phải lưu ý sự giảm tác dụng này trước khi phối hợp các thuốc. Cần cân nhắc nguy cơ/ lợi ích và phí tổn/ hiệu quả.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Nguy cơ hiệp đồng độc tính với thận của hai thuốc.
- *Xử lý*: Chỉ có thể điều trị bằng interleukin tại cơ cở chuyên khoa do tính nghiêm trọng của chỉ định. Vì vậy phải cân nhắc tương tác tùy theo tình trạng của người bệnh. Nếu không thể hoãn một trong hai thuốc, phải chú ý giám sát ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Kháng sinh aminoglycosid (amikacin, gentamicin...)

- *Phân tích*: Nồng độ aminoglycosid trong huyết tương có thể tăng ở trẻ đẻ non, do thuốc chống viêm không steroid làm giảm độ thanh lọc qua thận của kháng sinh. Tương tác xuất hiện chậm.
- *Xử lý*: Giảm liều aminoglycosid trước khi bắt đầu cho thuốc chống viêm không steroid. Định lượng nồng độ aminoglycosid trong huyết tương để điều chỉnh liều và giám sát chức năng thận.

Kháng sinh quinolon

- *Phân tích*: Thuốc chống viêm không steroid có khả năng làm tăng nguy cơ gây co giật do kháng sinh quinolon (ciprofloxacin + feribufen, indometacin, mefenamic acid, naproxen hoặc enoxacin, ofloxacin + fenbufen). Cơ chế chưa được hiểu biết đầy đủ.
- *Xử lý*: Cần chú ý đến tương tác này, tuy hiếm xảy ra.

Lithi

- *Phân tích*: Thuốc chống viêm có thể làm giảm độ thanh lọc qua thận của lithi do làm tăng tái hấp thu lithi ở ống thận, có thể dẫn đến quá liều lithi.
- *Xử lý:* Khi phối hợp, phải điều chỉnh liều của lithi lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid. Nếu cần phải giám sát chặt chẽ nồng độ lithi trong máu.

Phenytoin

- *Phân tích:* Các dẫn chất salicylic và acid tiaprofenic có thể đẩy phenytoin khỏi liên kết với protein huyết tương và như vậy làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chống động kinh phenytoin.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều tuỳ theo nồng độ phenytoin trong máu trong và sau khi dùng thuốc chống viêm không steroid. Giám sát các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm độc phenytoin.

Probenecid

- *Phân tích*: Tăng mạnh nồng độ thuốc chống viêm không steroid trong huyết tương (đã được mô tả chủ yếu với ketoprofen) do giảm độ thanh lọc qua thận và giảm liên kết với các protein huyết tương.

- *Xử lý:* Nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn của các thuốc chống viêm. Giảm liều của thuốc chống viêm không steroid, tuỳ tình hình.

Rifampicin

- *Phân tích*: Làm giảm nồng độ huyết tương của etoricoxib và rofecoxib.
- *Xử lý*: Chú ý đến tương tác làm giảm tác dụng của thuốc chống viêm không steroid. Theo dõi tác dụng điều trị.

Tacrolimus

- *Phân tích:* Ibuprofen và các thuốc chống viêm không steroid khác có thể làm tăng nguy cơ độc cho thận.
- *Xử lý*: Phải theo dõi chức năng thận.

Tetracosactid

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng các tác dụng gây loét chảy máu. Nhưng trong một số dạng viêm khớp, sự phối hợp này có thể có lợi.
- *Xử lý*: Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích trước khi kê đơn. Nếu phối hợp, phải theo dõi lâm sàng. Thông báo cho người bệnh biết nguy cơ.

Thuốc chống kết tập tiểu cầu: aspirin, clopidogrel, dipyridamol

- *Phân tích*: Ibuprofen có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim của aspirin. Phối hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu đều có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Hiện nay, hình như tương tác này không được công nhận, vì không có nhận xét lâm sàng nào khẳng định một nguy cơ chảy máu
- *Xử lý*: Mặc dầu vẫn có thể phối hợp, phải giám sát chặt chẽ bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp trong và sau khi điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid. Thông báo cho người kê đơn.

Thuốc làm tan huyết khối

- *Phân tích*: Phối hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Nếu nhất thiết phải phối hợp, phải giám sát bằng các thử nghiệm đông máu thích hợp như thời gian Howell và thời gian Cephalin-Kaolin. Nếu có thể, tìm một giải pháp điều trị khác.

THUỐC CHỦ VẬN CỦA MORPHIN

Thuốc giảm đau tác dụng trung ương và chống ho dẫn chất của codein, có tính chất tương tự morphin ở ba loại thụ thể. Các chất chủ vận-đối kháng thuộc nhóm này, khi dùng dài ngày sẽ gây nghiện (trừ dextropropoxyphen, dextromethorphan)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALFENTANIL ống tiêm: 1mg; 5mg

- Rapifen ống tiêm: 1mg; 5mg

CODEIN: nang mềm; hỗn dịch 1,1 g/ 100 g; nang 150,8 mg; viên nén; viên sủi; viên bao đường; viên bao phim;

- Acetadein viên nén
- Acodine viên nén
- Acoralen F viên nén
- Actadol codein viên nén
- Alicopin viên bao đường
- Codepect nang mềm
- Codipront hỗn dịch 1,1g/100 g
- Codipront N nang 150,8 mg
- Copin tab viên bao đường
- Dafalgan codein viên nén
- Dopharalgin viên nén
- Efferalgan codein viên nén sủi
- Eucalyptine Le Brun nang mềm
- Neo-Codion viên nén bao
- Nicol – Fort nang
- Nucofed nang
- Mekodin nang
- Paracetamol codein: nang, viên nén bao
- Paracodein 10 viên nén bao
- Pacodal nang
- Polery siro
- Terpincodein viên bao đường, viên nén

- Terpicod viên nén
- Terpin-codein F nang
- Tercodin viên nén
- Tercodin nang

DEXTROMETHORPHAN: siro; viên nén 0,01 g; viên ngậm 2,5 mg; nang; viên bao đường; viên bao phim 15 mg

- Actifed DM siro
- Alex
- Alrafen cough
- Ameflu viên nén
- Atussin siro
- Agrodin viên nén
- Bé ho thuốc cốm
- Blue Cap nang
- Coandin viên nén
- Cetamol plus nang
- Cofdex viên nén
- Dantuoxin viên bao
- Decolsin nang
- Dexpin viên bao đường
- Dexpin viên nén
- Dotouxi viên nang, viên nén
- Dotussal siro
- Edcophar viên ngậm2,5mg
- Hadosena nang
- Lykadex: viên ngậm, siro
- Maxcom nang
- Medicol
- Methorphan siro
- Neo-coadon viên bao đường
- Neogodian DM viên bao đường
- Necovon viên nén
- Necovo viên bao đường
- Neogodian DM viên nén
- Nortussin siro

- Recotus nang mềm
- Pulmofar nang
- Rhumenol D 500 viên nén
- Sedopharm nang
- Siro Natussal
- Terpin Copharm viên bao đường
- Terpin Copham nang
- Terpin Mekong nang
- Terpin Mekong viên bao đường
- Terpin Trodex viên bao đường
- Terpotrophan viên bao phim
- Touxirup siro
- Tuxo siro
- Tustophan siro

DEXTROMORAMID viên nén 5 mg

- Palfium viên nén 5 mg

DIHYDROCODEIN viên nén 30 mg

- Codaewon (phối hợp) viên nén
- Dicodin viên nén 30 mg

FENTANYL: dung dịch tiêm 0,05 mg/mL; ống tiêm 10 mL/ 0,5 mg

- Fentanyl citrat dung dịch tiêm 0,05 mg/mL
- Thalamonal ống tiêm 10 mL/ 0,5 mg

MORPHIN: viên nén 10 mg; ống tiêm 0,01 g/1 mL

- Morphin hydroclorid ống tiêm 0,01 g/1 mL
- Moxcontin viên nén 10 mg

NALBUPHIN ống tiêm 20 mg/ 2 mL

- Nubain ống tiêm 20 mg/ 2 mL

NOSCAPIN: viên bao đường; viên nén 20 g; nang

- Neo-Terpin viên bao đường
- Terpina viên nén
- Terpin-narcotin nang
- Noscapin viên nén 20 mg

OPI (CAO): viên nén; cồn opi 1 %; viên bao đường

- Aliopin viên bao đường
- Ho long đờm viên nén
- Lục thần thuỷ (Cồn opi 1%)
- Opiterpen viên nén
- Opi-Terpin viên nén
- Opizoic viên nén
- Otecpin viên nén
- Oterben viên nén
- Paregoric viên nén
- Siro khuynh diệp (Cồn opi 1%)
- Tecopi viên nén

PHOLCODIN siro

- Denoral (người lớn) siro
- Denoral (trẻ em) siro

PENTAZOCIN viên nén 30 mg

- Fortalgesic viên nén 30 mg

PETHIDIN ống tiêm 2 mL/ 100 mg

- Dolargan ống tiêm 2 mL/ 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em:** Độc tính của thuốc có opi sẽ lớn hơn nếu dùng ở trẻ nhỏ và nhất là trẻ còn bú làm tăng nguy cơ ức chế hô hấp và tim mạch. Nôn cũng hay gặp hơn, kèm theo là rối loạn điện giải.
- **Động kinh:** Dẫn chất của morphin có thể làm hạ thấp ngưỡng sinh động kinh và tạo điều kiện xuất hiện các cơn động kinh.
- **Suy gan:** Suy gan làm chậm giáng hoá các dẫn chất của morphin kèm theo tăng độc tính, có thể dẫn tới hôn mê gan ở người xơ gan.
- **Suy hô hấp; hen:** Morphin gây ức chế hô hấp do trung tâm hành não giảm nhạy cảm và làm ức chế phản xạ ho, gây ứ đọng đờm nghiêm trọng. Ở người hen, có nguy cơ khó thở cấp tính, phần lớn do tác dụng co thắt phế quản của morphin và các dẫn chất.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Các dẫn chất morphin không gây quái thai. Hội chứng cai nghiện đã gặp ở trẻ sơ sinh, thường là trẻ đẻ non, có mẹ nghiện ma tuý, với những rối loạn ứng xử (dễ bị kích thích, tăng trương lực), mất ngủ, nôn, tiêu chảy, toát mồ hôi, có thể hôn mê, tiến tới tử vong.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Phì đại tuyến tiền liệt; u tuyến tiền liệt; suy thận**: Hiện tượng suy thận và/ hoặc bí tiểu tiện do bệnh lý niệu đạo – tuyến tiền liệt khiến càng phải thận trọng (vì thuốc chậm đào thải)
- **Người bệnh cao tuổi**: Tần số tim chậm có thể trở nên trầm trọng ở người bệnh cao tuổi hoặc ở người suy hô hấp nặng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methadon

- *Phân tích:* Tương tác dược lực học: Tác dụng hiệp đồng giữa hai chất cùng nhóm.
- *Xử lý*: Tránh dùng thêm một chất chủ vận của morphin cho người bệnh đang điều trị cai nghiện ma tuý.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450} và do cạnh tranh, nó làm giảm chuyển hoá các thuốc được chuyển hoá mạnh qua xúc tác của cytochrom P_{450}. Do đó nồng độ các thuốc này tăng trong huyết tương và có nguy cơ tăng độc tính: nguy cơ ức chế hô hấp nặng đối với pethidin và thêm nguy cơ gây buồn ngủ kéo dài đối với fentanyl. Đây là tương tác dược động học trong chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Không kê đơn phối hợp này.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích:* Tương tác giữa thuốc ức chế MAO typ B với pethidin (Dolosal, Dolargan) có thể gây lú lẫn, kích thích, tăng thân nhiệt, co giật, co thắt mạch và tăng huyết áp (hội chứng serotoninergic). Hiện còn tranh luận về mức độ nặng nhẹ của các nguy cơ đó với các chất chủ vận khác.
- *Xử lý*: Các nguy cơ nói trên đã thấy với pethidin. Với các thuốc khác, nếu cần phối hợp thuốc, làm một test với liều thấp để phát hiện tương tác và đánh giá mức độ nặng nhẹ. Nếu không, nên thận trọng đợi sau khi ngừng thuốc IMAO được hai tuần lễ mới dùng các chất chủ vận của morphin.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc; procarbazin

- *Phân tích*: Với pethidin (Dolosal*), có khả năng xuất hiện các triệu chứng nghiêm trọng và không dự đoán trước được, gọi là hội chứng serotoninergic, với những rối loạn tâm thần (kích thích, lú lẫn, có khi hôn mê), rối loạn vận động (giật cơ, run, cứng cơ, tăng hoạt động), rối loạn thần kinh thực vật (tăng hoặc giảm huyết áp, nhịp tim nhanh, sốt cao, toát mồ hôi, rùng mình). Với các thuốc giảm đau khác thuộc loại morphin, nên thận trọng; khi cần phối hợp thuốc thì làm một test với một phần tư liều thuốc giảm đau, và theo dõi những phản ứng ở người bệnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp thuốc này với pethidin. Với thuốc giảm đau khác thuộc loại morphin, nên thận trọng. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải làm một test, dùng một phần tư liều thuốc giảm đau và theo dõi phản ứng của người bệnh nhiều giờ sau khi làm test. Tránh dùng thuốc ho có các dẫn chất của thuốc phiện.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Tăng ức chế thần kinh trung ương: tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ, tăng ức chế hô hấp và tăng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Với người nghiện rượu, phải giảm liều thuốc chủ vận của morphin. Khi kê đơn một thuốc ức chế thần kinh trung ương, cần khuyên người bệnh không dùng rượu đồng thời. Cần quan tâm đến hàm lượng rượu có trong biệt dược hoặc đồ uống mà người bệnh tự dùng. Cần chú ý trường hợp ngoại trú, đối với người lái xe và người đứng máy.

Thuốc ức chế MAO typ A

- *Phân tích*: Trong họ thuốc này, tương tác chỉ mới được mô tả với pethidin. Pethidin (Dolosal*) là một chất giảm đau loại morphin có tác dụng nhanh và ngắn, hay dùng trong những cơn đau quặn thận. Khi phối hợp với thuốc ức chế MAO typ A (moclobemid và toloxaton) hay typ B (selegillin) là những thuốc ức chế MAO chọn lọc và thuận nghịch, có nguy cơ tích lũy serotonin với các hiện tượng sốt cao, cứng cơ, thậm chí mê sảng.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp. Cần chọn một thuốc giảm đau khác hơn là thay đổi đột ngột thuốc chống trầm cảm hay thuốc bổ trợ điều trị Parkinson (selegillin).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích*: Tăng ức chế thần kinh trung ương, tăng ức chế hô hấp và tăng hạ huyết áp. Ngoài ra, sự phối hợp hai thuốc có thể làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc.
- *Xử lý:* Tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc, nếu cần phối hợp. Phải tính đến giảm tỉnh táo ở những người lái xe và người đứng máy.

Bepridil; bromocryptin hoặc thuốc tương tự; diazoxid; dihydropyridin; diltiazem; furosemid hoặc thuốc tương tự; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; levodopa; lidocain hoặc thuốc tương tự; methyldopa; nitrat chống đau thắt ngực; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol - verapamil; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali, thuốc ức chế enzym chuyển đổi

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong thời gian dùng phối hợp hai thuốc. Tùy theo thuốc dùng, thấy hạ huyết áp nhiều hay ít. Khi cần, hiệu chỉnh liều của một hay hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Dặn người bệnh gặp lại bác sĩ để hiệu chỉnh liều thuốc, nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Thông báo cho người bệnh biết nguy cơ. Theo dõi huyết áp trong thời gian dùng phối hợp thuốc. Lập một chương trình dùng thuốc đều đặn. Tùy theo thuốc dùng, hạ huyết áp có mức độ nặng nhẹ khác nhau, nếu cần điều chỉnh liều lượng của một hoặc hai thứ thuốc. Dặn người bệnh gặp lại bác sĩ để nếu cần, hiệu chỉnh lại liều lượng, khi thấy chóng mặt lúc bắt đầu điều trị. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần từ thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng.

Lincosamid

- *Phân tích*: Tác dụng ức chế hô hấp của thuốc có tác dụng phong bế chỗ nối thần kinh – cơ được cộng thêm vào tác dụng ức chế hô hấp của thuốc giảm đau tác dụng trung ương.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này chỉ thực hiện tại cơ sở chuyên khoa, có chuẩn bị dự phòng đầy đủ, nhằm đảm bảo an toàn cho người bệnh. Nhắc người bệnh cần thông báo cho bác sĩ gây mê biết những thuốc đã dùng trước khi lên bàn mổ. Bác sĩ gây mê cần phải tính đến tương tác này, và có khi phải hỗ trợ hô hấp cho người bệnh. Cần chú ý lúc người bệnh tỉnh lại và lúc hỗ trợ ngừng hô hấp.

Nicotin

- *Phân tích:* Do có tính cảm ứng enzym chuyển hoá thuốc, nicotin kích thích biến đổi sinh học của một số thuốc khác, làm giảm hoạt tính điều trị.
- *Xử lý*: Cần luôn luôn cảnh giác với những thuốc có chỉ số điều trị thấp trong liệu pháp thay thế bằng nicotin, và có khi phải xem lại liều dùng trong và sau thời gian điều trị (ở đây hiện tượng này được ghi nhận với thuốc

pentazocin (Fortal*). Cảm ứng enzym là hiện tượng chỉ xuất hiện sau nhiều ngày, trái với ức chế enzym là một hiện tượng xảy ra tức thì.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Cơ chế do tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc đứng máy. Khuyên không dùng thêm rượu và các thuốc hoặc đồ uống có rượu).

Thuốc đối kháng với morphin

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý, đặc biệt đối kháng tác dụng giảm đau, ức chế hô hấp, ức chế thần kinh trung ương của các chất chủ vận của morphin.
- *Xử lý*: Có thể dùng như thuốc giải độc. Khi dùng cho người nghiện ma tuý, phải chú ý đến nguy cơ hội chứng cai nghiện.

Thuốc kháng cholinergic

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ táo bón do tác dụng hiệp đồng.
- Xử lý: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tính đến nhược điểm này và báo trước cho người bệnh biết. Nếu cần, kê đơn thêm thuốc nhuận tràng.

Thuốc loại curar

- *Phân tích*: Tác dụng ức chế trung tâm hô hấp của các thuốc giảm đau trung ương có thể thêm vào nguy cơ liệt hô hấp do thuốc loại curar.
- *Xử lý*: Khi gây mê, tương tác này có thể được được giải quyết bằng hỗ trợ hô hấp. Cần theo dõi kỹ người bệnh sau phẫu thuật.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có khả năng tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Chú ý đến tương tác này để xác định mục đích điều trị chính.

Baclofen; barbituric; benzamid; benzodiazepin; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; fluoxetin; fluvoxamin; kháng histamin kháng H_1 có tác dụng an thần; mianserin; oxaflozan; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; thuốc an thần kinh khác; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Cơ chế do tương tác dược lực.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tính đến nguy cơ này để xác định liều lượng của hai thuốc. Cần nghĩ tới giảm tỉnh táo ở người lái xe hay đứng máy.

Citalopram

- *Phân tích*: Tăng tác dụng an thần của chất ức chế tái thu nhận serotonin.
- *Xử lý*: Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hay đứng máy khuyên không uống rượu, không dùng thêm thuốc hoặc đồ uống có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng các tác dụng ức chế thần kinh trung ương, tác dụng ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Mặt khác, nếu xác định người bệnh đã phụ thuộc thuốc, thì phối hợp hai thuốc có thể làm tăng sự phụ thuộc. Nên chú ý là chất rilmenidin với liều dùng thông thường không làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của các thuốc này.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải nghĩ đến nguy cơ trong việc xác định liều lượng hai thuốc. Lập một chương trình dùng thuốc đều đặn. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Phải theo dõi huyết áp trong quá trình phối hợp hai thuốc. Hạ huyết áp nặng hay nhẹ tuỳ thuộc thuốc cụ thể đã dùng phối hợp. Nếu cần, hiệu chỉnh liều lượng của một hoặc hai thứ thuốc. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để hiệu chỉnh liều nếu cần, khi người bệnh thấy chóng mặt lúc đầu điều trị. Khuyên không uống rượu, không dùng thêm thuốc hoặc đồ uống có rượu. Tăng cường theo dõi người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên phải chuyển dần dần từ thế nằm hay ngồi sang tư thế đứng.

Detropropoxyphen; reserpin; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Ngoài ra, nếu xác định người bệnh có phụ thuộc thuốc, thì việc phối hợp này sẽ làm tăng tính phụ thuộc.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để điều chỉnh thích hợp liều lượng hai thuốc nếu cần phối hợp này. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe hoặc đứng máy. Khuyên không uống rượu và thuốc hoặc đồ uống có rượu.

Paroxetin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ (tương tác dược lực).
- *Xử lý:* Phải tính đến nguy cơ, khi xác định liều lượng của hai thuốc phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe, người đứng máy. Khuyên không uống rượu, không dùng thêm thuốc hoặc đồ uống có rượu.

Thuốc gây mê barbituric; thuốc gây mê bay hơi chứa halogen; thuốc gây mê khác

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thứ thuốc, phải chú ý đến nguy cơ này khi gây mê và nhắc người bệnh phải phẫu thuật thông báo cho bác sĩ gây mê biết những thuốc đã dùng.

THUỐC VỪA CHỦ VẬN VỪA ĐỐI KHÁNG VỚI MORPHIN

Điển hình là buprenorphin, dùng trong hai chỉ định: một chỉ định kinh điển là chất giảm đau mạnh (Temgesic), một chỉ định khác dùng trong trường hợp nghiện thuốc loại morphin (Subutex *). Liều dùng khác nhau trong hai chỉ định*

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BUPRENORPHIN: viên đặt dưới lưỡi 0,2 mg; ống tiêm 0,3 mg/ 1mL

- Buprenex viên đặt dưới lưỡi 0,2 mg
- Temgesic ống tiêm 0,3 mg/ 1mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Tính không độc hại chưa được chứng minh, thuốc qua được sữa mẹ.
- **Trẻ em:** Độc tính của thuốc lớn hơn đối với trẻ còn bú và trẻ ít tuổi: nguy cơ suy hô hấp; tính không độc hại chưa được chứng minh.
- **Thời kỳ mang thai**: Tính không độc chưa được chứng minh ở người mang thai. Người kê đơn phải cân nhắc nguy cơ /lợi ích.
- **Suy gan:** Suy gan làm thuốc chậm chuyển hoá và làm tăng độc tính.
- **Suy hô hấp; hen**: Như mọi dẫn chất của morphin, chống chỉ định khi suy hô hấp nặng; khi suy hô hấp vừa thì phải tính tới tác dụng ức chế hô hấp của các dẫn chất của morphin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methadon

- *Phân tích*: Với các chất vừa chủ vận, vừa đối kháng với morphin (loại Temgesic), cần chú ý đến giảm tác dụng giảm đau do phong bế cạnh tranh tại các thụ thể của morphin.

- *Xử lý*: Chọn một loại thuốc giảm đau khác cho người nghiện ma tuý trong thời gian điều trị cai nghiện.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cimetidin hoặc thuốc đối kháng histamin H_2

- *Phân tích*: Tác dụng và độc tính của buprenorphin có thể tăng, do chuyển hoá bị giảm. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý:* Nếu hệ thần kinh trung ương bị ức chế mạnh, phải ngừng buprenorphin, và nếu cần phải dùng thuốc đối kháng ở thụ thể của morphin như naloxon.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc gây mê barbituric (thiopental)

- *Phân tích*: Liều khởi mê thiopental cần thiết có thể phải giảm khi dùng thuốc giảm đau gây nghiện (có opi); ngừng thở thường xảy ra khi phối hợp. Tương tác xuất hiện nhanh. Cơ chế tác dụng hiệp đồng giữa hai thuốc.
- *Xử lý*: Ngoài thận trọng thường quy khi gây mê, không cần phải xử lý gì thêm.

THUỐC CƯỜNG GIAO CẢM ALPHA VÀ BETA

Thuốc có hoạt chất mang tính chất cường giao cảm trực tiếp hay gián tiếp, có tác dụng đồng thời trên các thụ thể alpha và beta. Tác dụng trên thụ thể beta có khi rõ hơn (adrenalin), có khi tương đương (ephedrin) so với tác dụng trên thụ thể alpha

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIPIVEFRIN thuốc nhỏ mắt 0,1%

- Propine thuốc nhỏ mắt 0,1%

EPHEDRIN: dung dịch nhỏ mũi 1 %; viên nén 0,01 g; ống tiêm 0,01 g/1 mL; 0,05g/1mL

- Asmalin viên nén
- Asmin viên nén
- Coderin viên nén
- Dophasmin viên.nén
- Ephedrin HCl ống tiêm: 0,01g/1mL; 0,05g/1mL
- Ephedrin viên nén 5 mg
- Ephedrin viên nén 0,01g

- Rhinarin dung dịch nhỏ mũi
- Sulfedrin dung dịch nhỏ mũi
- Sunfarin dung dịch nhỏ mũi 1 %

EPINEPHRIN ống tiêm 1 mg/ 1mL

- Adrenalin ống tiêm 1 mg/ 1mL
- Medicaine (phối hợp với lidocain) dung dịch tiêm
- Scandonest 2% special (phối hợp với mepivacain) dung dịch tiêm

ETILEFRIN: viên nén 5 mg; ống tiêm 10 mg/ 1mL

- Effortil viên nén 5 mg
- Effortil ống tiêm 10 mg/ 1mL

FENOXAZOLIN dung dịch 0,1% phun mù

- Aturgyl dung dịch 0,1% phun mù

NAPHTAZOLIN: thuốc nhỏ mũi 0,0005g/mL; thuốc nhỏ mắt

- Collydexa thuốc nhỏ mắt
- Daigaku thuốc xịt mũi 7.5mg/15mL dạng nitrat
- Icool
- Iridina Due dạng HCl thuốc nhỏ mắt 0,05%
- Naphacollyre dạng nitrat thuốc nhỏ mắt 0,025%
- Naphtazolin 0,0005g/mL thuốc nhỏ mũi
- Naphtazolin dung dịch nhỏ mũi 0,05%
- Nedelin dạng nitrat thuốc xịt mũi 7,5mg/15mL
- Opcon-A
- Polydeta thuốc nhỏ mắt
- Polydoxancol dạng nitrat thuốc nhỏ mắt 0,05%
- Polymax thuốc nhỏ mắt
- Polyxacol dung dịch nhỏ mắt
- Rhinex 0,05% dung dịch nhỏ mũi; Polydeson dung dịch nhỏ mắt
- Rhisolin 0,05% dung dịch nhỏ mũi
- Tipharhinel 0,05% thuốc nhỏ mũi; Polydelzal dung dịch nhỏ mắt
- Virondo dung dịch nhỏ mắt

OXYMETAZOLIN: dung dịch nhỏ mũi 0,05 %; thuốc xịt mũi; dung dịch nhỏ mắt; dung dịch nhỏ tai

- Coldi thuốc xịt mũi 0,05% dạng HCl

- Coldi B thuốc xịt mũi 0,05% dạng HCl
- Coldex 0,05% dung dịch nhỏ mũi
- Colden thuốc xịt mũi
- Benecole -B dung dịch nhỏ mắt, mũi, tai
- Benecole-D dung dịch nhỏ mắt
- Kotocol thuốc nhỏ mũi
- Nasivion thuốc nhỏ mũi: 0,05%; 0,025%
- Otilin thuốc xịt mũi
- Xyclometazolin: 0,05 %; 0,01 %
- Vincoldem thuốc nhỏ mũi hoặc xịt mũi
- Visine LS dung dịch nhỏ mắt 0,05%

PHENYLEPHRIN thuốc nhỏ mũi 0,5%

- Andol-S viên nén
- Hemoxal thuốc xịt mũi (phối hợp)
- Hexapneumine tub, viên nén (phối hợp)
- Nortussine siro người lớn
- Polydexa (Pháp) thuốc nhỏ mũi (phối hợp)
- Rhinil thuốc nhỏ mũi 0,5%
- Rhinopront nang (phối hợp)
- Rhinotussal nang (phối hợp)
- Tiffy siro

PHENYLPROPANOLAMIN: siro; viên nén; viên nén bao phim; nang

- Aller fort nang
- Allermin viên bao
- Andol fort nang
- Antituss siro
- Blue- Cold tab viên nén bao phim
- Capcold nang
- Captussin nang
- Coadecoagen fort viên nén
- Codepect nang mềm (phối hợp)
- Coen nang mềm (phối hợp)
- Cold capF nang
- Coldagen nang

- Coldagro nang
- Coldaur nang tác dụng chậm (phối hợp)
- Coldfacon nang
- Coldmin viên nén
- Conler F nang
- Contussin siro
- Contussin nang
- Covialler F viên bao
- Dallerrin viên bao phim
- Dantussin viên nén
- Decamol viên nén
- Decolgen liquid dung dịch uống (phối hợp)
- Decolgen viên nén
- Decolsin viên nén (phối hợp)
- Deconal viên nén
- Deflucold viên nén
- Dehanogen viên nén
- Denoral viên nén
- Devicolgen viên nén
- Dicold forte viên nén
- Dipadol F viên nén
- Dotoux viên nén, nang (phối hợp)
- Dotussal siro
- Facolgen viên nén
- Feemnil nang (phối hợp)
- Hadocolcen viên nén
- Hadocold nang
- Komix siro (phối hợp)
- Medgen viên nén
- Medicoldac nang
- Meko-Allergy F viên bao phim
- Mekotamol viên nén
- Methorphan siro
- Nidol nang

- Coldi B thuốc xịt mũi 0,05% dạng HCl
- Coldex 0,05% dung dịch nhỏ mũi
- Colden thuốc xịt mũi
- Benecole -B dung dịch nhỏ mắt, mũi, tai
- Benecole-D dung dịch nhỏ mắt
- Kotocol thuốc nhỏ mũi
- Nasivion thuốc nhỏ mũi: 0,05%; 0,025%
- Otilin thuốc xịt mũi
- Xyclometazolin: 0,05 %; 0,01 %
- Vincoldem thuốc nhỏ mũi hoặc xịt mũi
- Visine LS dung dịch nhỏ mắt 0,05%

PHENYLEPHRIN thuốc nhỏ mũi 0,5%

- Andol-S viên nén
- Hemoxal thuốc xịt mũi (phối hợp)
- Hexapneumine tub, viên nén (phối hợp)
- Nortussine siro người lớn
- Polydexa (Pháp) thuốc nhỏ mũi (phối hợp)
- Rhinil thuốc nhỏ mũi 0,5%
- Rhinopront nang (phối hợp)
- Rhinotussal nang (phối hợp)
- Tiffy siro

PHENYLPROPANOLAMIN: siro; viên nén; viên nén bao phim; nang

- Aller fort nang
- Allermin viên bao
- Andol fort nang
- Antituss siro
- Blue- Cold tab viên nén bao phim
- Capcold nang
- Captussin nang
- Coadecoagen fort viên nén
- Codepect nang mềm (phối hợp)
- Coen nang mềm (phối hợp)
- Cold capF nang
- Coldagen nang

- Coldagro nang
- Coldaur nang tác dụng chậm (phối hợp)
- Coldfacon nang
- Coldmin viên nén
- Conler F nang
- Contussin siro
- Contussin nang
- Covialler F viên bao
- Dallerrin viên bao phim
- Dantussin viên nén
- Decamol viên nén
- Decolgen liquid dung dịch uống (phối hợp)
- Decolgen viên nén
- Decolsin viên nén (phối hợp)
- Deconal viên nén
- Deflucold viên nén
- Dehanogen viên nén
- Denoral viên nén
- Devicolgen viên nén
- Dicold forte viên nén
- Dipadol F viên nén
- Dotoux viên nén, nang (phối hợp)
- Dotussal siro
- Facolgen viên nén
- Feemnil nang (phối hợp)
- Hadocolcen viên nén
- Hadocold nang
- Komix siro (phối hợp)
- Medgen viên nén
- Medicoldac nang
- Meko-Allergy F viên bao phim
- Mekotamol viên nén
- Methorphan siro
- Nidol nang

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Bệnh tăng nhãn áp**: Các thuốc cường giao cảm, cường alpha trực tiếp hay gián tiếp, làm giãn đồng tử, có thể gây cơn tăng nhãn áp cấp ở những người bẩm chất dễ mắc bệnh có góc mống mắt - giác mạc hẹp.
- **Phì đại tuyến tiền liệt/ u tuyến tiền liệt**: Tất cả các thuốc cường giao cảm phải dùng thận trọng ở những người phì đại tuyến tiền liệt.
- **Suy mạch vành**: Các thuốc cường giao cảm, bằng cách kích thích các thụ thể beta - 1 của tim, làm tăng nhịp tim, tăng tiêu thụ oxy ở tim, và làm giảm hiệu suất sinh năng lượng. Do làm tăng nhịp tim nên cần tránh dùng các thuốc này ở những người suy tim, tăng năng tuyến giáp, suy mạch vành, trong những rối loạn nhịp tim, bệnh cơ tim tắc nghẽn.
- **Các trạng thái khác:** Không dùng các thuốc cường giao cảm ở trường hợp vữa xơ động mạch, loạn nhịp tim, bệnh cơ tim tắc nghẽn.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Tăng huyết áp:** Các thuốc cường giao cảm làm tăng huyết áp, do kích thích các thụ thể alpha và giải phóng noradrenalin. Do đó phải tránh dùng cho người tăng huyết áp.
- **Tăng năng tuyến giáp/ suy tim:** Các thuốc cường giao cảm, do kích thích các thụ thể beta-1 của tim, làm tăng nhịp tim, tăng tiêu thụ oxy ở tim và làm giảm hiệu suất sinh năng lượng. Do làm tăng nhịp tim, nên phải tránh dùng cho những người suy tim, người tăng năng tuyến giáp, người suy mạch vành.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Tính không độc của một số thuốc cường giao cảm chưa được xác định chắc chắn đối với người mang thai.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Furazolidon

- *Phân tích:* Furazolidon làm tăng tính nhạy cảm với các thuốc cường giao cảm gián tiếp, có thể gây tăng huyết áp. Các thuốc cường giao cảm trực tiếp (như dobutamin) không bị ảnh hưởng. Cơ chế: các thuốc cường giao cảm gián tiếp giải phóng một lượng lớn noradrenalin khi monoaminoxydase bị ức chế, mà furazolidon lại là một thuốc ức chế MAO.

- *Xử lý:* Tránh dùng đồng thời hai thuốc này. Nếu đã dùng đồng thời, phải theo dõi người bệnh: nếu xuất hiện cơn tăng huyết áp, thì có thể dùng phentolamin (Regitine).

Procarbazin

- *Phân tích:* Nguy cơ rối loạn huyết áp nghiêm trọng (tăng huyết áp) vì tích lũy các amin tăng huyết áp do tác dụng hiệp đồng của một thuốc cung cấp các amin tăng huyết áp với một thuốc ức chế dị hoá các amin đó. Vì các thuốc MAO chậm đào thải, nên tương tác này có thể tồn tại 15 ngày sau.
- *Xử lý:* Vì các nguy cơ trên, nên tránh tương tác này.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Bretylium

- *Phân tích*: Chất chống loạn nhịp tim nhóm III, bretylium gây giải phóng các catecholamin trong thời gian đầu, sau đó, biểu hiện tác dụng huỷ giao cảm. Như vậy có nguy cơ huyết áp biến thiên lớn (tăng huyết áp) và rối loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Chỉ dùng bretylium tại bệnh viện, có theo dõi chặt chẽ. Mặc dầu được khuyên nên tránh, phối hợp này vẫn được dùng tuỳ thuộc bệnh cảnh lâm sàng.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Bromocriptin là chất chủ vận dopaminergic. Có nguy cơ gây co mạch và những cơn tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Nên tránh tương tác này do nguy cơ nói trên.

Clonidin hoặc tương tự

- *Phân tích:* Tính chủ vận dược lý có thể biểu hiện bằng tăng tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin (chất cường alpha) và của các thuốc cường giao cảm alpha.
- *Xử lý*: Vì mục tiêu chính của điều trị là làm giảm huyết áp, nên không phối hợp hai thuốc này, vì tuỳ theo giờ dùng thuốc, có thể huyết áp biến thiên có hại cho người bệnh ảnh hưởng tới sự cân bằng huyết áp cần có.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện rối loạn tính tự động tim và tính dẫn truyền nhĩ -thất và/hoặc dẫn truyền trong tâm thất.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi điện tâm đồ, và phải thận trọng khi dùng.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do guanethidin phong bế giải phóng noradrenalin ở hậu hạch, nên tác dụng dược lý được cộng thêm với nguy cơ xuất hiện tăng huyết áp nghiêm trọng và loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc. Tất cả tuỳ thuộc bối cảnh điều trị, tình trạng nguy ngập và trang thiết bị theo dõi người bệnh. Đánh giá nguy cơ trong bối cảnh đó (theo dạng bào chế của thuốc cường giao cảm alpha 1 đã dùng như thuốc dùng tại chỗ, uống hoặc tiêm). Khuyên người bệnh trước khi mổ thông báo cho bác sĩ gây mê biết liệu pháp đang thực hiện.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng các hormon giáp trạng. Với người có bệnh mạch vành, hormon giáp làm tăng nguy cơ suy mạch vành.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải điều chỉnh liều lượng chính xác, có tính đến nguy cơ nói trên.

Thuốc chẹn beta; sotalol

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý (các thuốc cường giao cảm được dùng trong khi quá liều các chất chẹn beta).
- *Xử lý*: Tương tác dược lực này, nếu không được theo dõi liên tục (điện tâm đồ và huyết áp) có thể gây tăng huyết áp, nhịp tim chậm quá mức, có thể dẫn đến sốc tim.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Các thuốc gây mê halogen hoá bay hơi làm cơ tim nhạy cảm với tác dụng của các chất cường giao cảm, có thể gây loạn nhịp thất nghiêm trọng trong một số hiếm trường hợp.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp này. Nếu có thể, thay đổi chiến lược điều trị. Đây là một liệu pháp chủ yếu dùng trong bệnh viện, thực hiện ở khoa gây mê, hoặc trước khi phẫu thuật, có theo dõi liên tục hô hấp và tim. Khi phối hợp các thuốc, người ghi đơn phải sẵn sàng để đối phó những hậu quả nói trên và phải tìm cách tránh chúng.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Nguy cơ rối loạn huyết áp nghiêm trọng (tăng huyết áp) vì tích luỹ amin tăng huyết áp do tác dụng hiệp đồng: một thuốc cung cấp amin tăng huyết áp, một thuốc ức chế dị hoá các amin đó. Do các thuốc ức chế MAO đào thải rất chậm, tương tác này có thể tồn tại 15 ngày sau đó.
- *Xử lý*: Chỉ phối hợp thuốc này khi có sự theo dõi chặt chẽ của các cán bộ chuyên khoa.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng cường tác dụng hưng thần, có thể dẫn tới tính dễ bị kích thích, mất ngủ, và đôi khi co giật và loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Với tất cả các thuốc cường giao cảm, phải theo dõi lâm sàng.

Dizoxyd; furosemid hoặc thuốc tương tự; nitrat chống đau thắt ngực; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển đổi

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp phải liên tục. Tất cả tuỳ thuộc bối cảnh điều trị và dạng bào chế đã dùng. Nếu có thể, tránh phối hợp thuốc này để ngăn các nguy cơ quan trọng trong biến động huyết áp. Hiệu quả dược lý sẽ kém đối với một thuốc cường giao cảm chủ yếu alpha so với một thuốc cường giao cảm alpha – beta.

Reserpin

- *Phân tích:* Reserpin có khả năng làm tăng tác dụng tăng huyết áp của các thuốc cường giao cảm tác động trực tiếp, dẫn đến tăng huyết áp. Reserpin làm giảm tác dụng tăng huyết áp của các thuốc cường giao cảm tác động gián tiếp. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế Reserpin làm giảm dự trữ catecholamin, làm tăng tính nhạy cảm của các thụ thể đối với thuốc cường giao cảm tác động trực tiếp, trong khi đó lại đối kháng tác dụng của các thuốc cường giao cảm tác động gián tiếp (các thuốc này làm nơron giải phóng noradrenalin).
- *Xử lý*: Nếu phải phối hợp, cần giám sát huyết áp. Tuỳ theo thuốc cường giao cảm đã dùng, có thể phải tăng hoặc giảm liều.

Thuốc chẹn alpha

- *Phân tích:* Khả năng phong bế tác dụng tăng huyết áp của thuốc cường giao cảm, và làm giảm huyết áp nghiêm trọng, tuỳ theo liều dùng.
- *Xử lý*: Khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha-1, phải đợi đến khi hết tác dụng dược lý của thuốc cường giao cảm, trừ khi cần sử dụng tính đối kháng giữa hai thuốc. Để đánh giá nguy cơ, phải chú ý đến dạng bào chế (dạng dùng tại chỗ, uống hay tiêm). Các dạng thuốc dùng tại chỗ có thể có tác dụng toàn thân, tuỳ thuộc vào việc dùng như thế nào trong điều trị.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng

- *Phân tích*: Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm mạnh lên các đáp ứng trên huyết áp gây ra do các thuốc cường giao cảm tác dụng trực tiếp: kết quả là hiện tượng loạn nhịp xuất hiện. Ngược lại, thuốc chống trầm cảm ba vòng lại làm yếu đi các đáp ứng trên huyết áp gây ra do các thuốc cường giao cảm tác dụng gián tiếp. Cơ chế của hiện tượng này là do thuốc chống trầm cảm ba vòng ức chế sự tái thu hồi các chất cường giao cảm vào nơrôn, làm mạnh lên hoặc làm yếu đi độ nhạy cảm của các chất này trên thụ thể của chúng.
- *Xử lý:* Nếu phải dùng đồng thời hai loại thuốc này, cần phải hiệu chỉnh liều lượng của thuốc cường giao cảm. Theo dõi chặt chẽ huyết áp và sự xuất hiện triệu chứng loạn nhịp.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương (dễ bị kích thích, mất ngủ, nguy cơ co giật và loạn nhịp tim).
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng, và nếu cần ghi điện tâm đồ. Có khi phải xem lại liệu pháp dựa theo các dữ liệu trên. Chú ý ngay cả với những thuốc dùng tại chỗ.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu

- *Phân tích*: Kiềm hoá nước tiểu làm tăng nửa đời và làm giảm sự đào thải của ephedrin hay pseudoephedrin. Như vậy tác dụng dược lý và độc tính của các thuốc cường giao cảm trên sẽ tăng lên. Hiện tượng này có nguyên nhân là khi pH của nước tiểu tăng, thì sự tái hấp thu ở ống thận của các chất cường giao cảm cũng tăng.
- *Xử lý*: Phải giảm liều thuốc cường giao cảm khi dùng cùng với thuốc kiềm hoá nước tiểu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hay dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương (tính dễ kích thích, mất ngủ, nguy cơ co giật và loạn nhịp tim).
- *Xử lý*: Ghi nhớ nguy cơ này, thông báo cho người bệnh, điều chỉnh liều lượng, theo dõi lâm sàng kể cả thuốc dùng tại chỗ.

Methyldopa

- *Phân tích:* Methyldopa kích thích các thụ thể alpha-adrenergic, như vậy làm tăng tác dụng của các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý:* Nếu thêm thuốc cường giao cảm alpha - 1, có khả năng làm giảm tác dụng hạ huyết áp muốn có. Nếu methyldopa được thêm vào sau, thì chính

tác dụng tăng huyết áp sẽ bị giảm. Nếu cần sự phối hợp hai thuốc, hãy bắt đầu với những liều thấp. Cần nhớ là dạng dùng tại chỗ có thể có tác dụng toàn thân tuỳ theo bối cảnh sử dụng cụ thể.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích:* Sự ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B làm kéo dài tác dụng của levodopa; điều này giải thích việc ghi đơn đồng thời với thuốc này. Như vậy, các tương tác cũng giống các tương tác của levodopa, và xin xem ở họ thuốc này.
- *Xử lý*: Giảm liều thuốc cường giao cảm, nếu cần. Khuyên người bệnh gặp lại ngay bác sĩ, nếu thấy tim đập không bình thường.

THUỐC CƯỜNG THẦN KINH GIAO CẢM BETA

Chất chủ vận của các thụ thể beta adrenergic
(Thụ thể beta 1 chủ yếu ở tim, thụ thể beta 2 ở phế quản).
Dobutamin đặc hiệu cho thụ thể beta 1

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

Dobutamin

- Dobuject dung dịch tiêm 250 mg/5 mL
- Dobutamin "Ebewe" dung dịch tiêm 250 mg/20 mL
- Dobutamine dung dịch tiêm 250 mg/20 mL
- Dobutamine hydrochlorid dung dịch tiêm 250 mg/2 mL
- Dobutrex dung dịch tiêm 250 mg/20 mL

DOPAMIN

- Dopamine hydrochloride dung dịch tiêm 40 mg/mL
- Dopamin 200 mg/50 mL
- Dopamin dung dịch tiêm 50 mg/10 mL

FENOTEROL

- Berodual dung dịch phun mù 0,5 mg với 0,25 mg ipratropium Bc/1mL lọ 20mL
- Berodual bơm xịt định liều 0,05 mg với 0,02 mg ipratropium Bc/1 liều xịt
- Berodud MDI dung dịch phun mù lọ 10 mL
- Berotec bơm xịt 0,1 mg/liều, lọ 10 mL (200 liều)

ISOPRENALIN

- Isuprel ống tiêm 0,2 mg/mL
- Isuprel dung dịch phun mù 0,4 mg/liều

SALBUTAMOL

- Apo-Salvent viên nén: 2 mg; 4 mg
- Asthalin Inhaler dung dịch phun mù 100 mg/liều
- Butovent dung dịch phun mù 100 mg/liều
- Combivent bơm xịt định liều 0,1 mg kèm 0,02 mg ipratropium Bc/1 liều xịt
- Combivent dung dịch xông khí dung ống đơn liều 2,5 mg kèm 0,5 mg ipratropium Bc.
- Salbuvent dung dịch phun mù 0,1 mg/liều
- Ventolin dung dịch hít 0, 5g/100mL
- Ventolin dung dịch phun mù 100 mg/liều
- Ventolin khí dung 100 mg/liều
- Salbutamol viên nén: 2 mg; 4 mg
- Ventolin syrup (sugar free) siro 2 mg/5 mL
- Volmax viên tác dụng kéo dài: 4 mg; 8mg

TERBUTALIN

- Terbutalin Stada retard nang tan chậm 7,5 mg
- Bricanyl viên nén 25 mg
- Bricanyl khí dung 10 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy mạch vành:** Nguy cơ cơn đau thắt ngực do tăng nhịp tim và tim tăng tiêu thụ oxy (kích thích các thụ thể beta 1 ở tim).

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Phải thận trọng khi cho thuốc, thậm chí không nên cho, vì nhiều khi tăng nhịp tim thai.
- **Suy tim:** Nguy cơ cơn đau thắt ngực do tăng nhịp tim và tim tăng tiêu thụ oxy (kích thích các thụ thể beta 1 ở tim).
- **Trường hợp khác**: Bệnh tăng năng tuyến giáp.

Thận trọng: mức độ 2

- **Tăng huyết áp:** Các thuốc cường giao cảm beta gây giãn mạch toàn thân và phổi. Máu dồn về các chi và về não, có thể làm các biến chứng mạch của tăng huyết áp nặng thêm.
- **Tăng năng tuyến giáp:** Vì tác dụng làm nhịp tim nhanh.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tiểu đường:** Tăng tiêu glycogen cơ, đòi hỏi phải điều chỉnh liều các thuốc chống tiểu đường vì tác dụng tăng glucose máu này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc chẹn alpha - beta

- *Phân tích:* Phối hợp không hợp lý. Đối kháng dược lý, dùng trong trường hợp quá liều thuốc chẹn beta.
- *Xử lý*: Đây là đối kháng dược lý cần biết trước khi lập kế hoạch điều trị.

Thuốc chẹn beta; sotalol

- *Phân tích*: Phối hợp không hợp lý. Đối kháng dược lý, dùng trong trường hợp quá liều thuốc chẹn beta. Tương tác này xảy ra cả với thuốc nhỏ mắt chứa thuốc chẹn beta.
- *Xử lý:* Phối hợp này chỉ có thể quản lý tại cơ sở bệnh viện, có lưu ý các đặc tính cường thần kinh giao cảm nội tại có hay không của các thuốc chẹn beta khác nhau.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bretylium

- *Phân tích:* Tăng thêm tác dụng của các amin co mạch, đặc biệt các catecholamin gây nguy cơ biến động huyết áp do tính chất cường thần kinh giao cảm gián tiếp của bretylium.
- *Xử lý:* Không nên phối hợp, trừ khi tại cơ sở chuyên khoa có theo dõi điện tâm đồ thường xuyên.

Ergotamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Với ephedrin, adrenalin và dopamin, có nguy cơ gây thiếu máu cục bộ mạch ngoại biên và hoại tử cũng như tăng huyết áp kịch phát (một số

hiếm tai biến mạch máu não đã được mô tả) khi chúng được phối hợp với ergotamin, dihydroergotamin, methysergid...

- *Xử lý*: Tránh phối hợp này vì có thể dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng. Dựa vào các thuốc dùng và đường cho thuốc để đánh giá nguy cơ.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời các thuốc có thể gây tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải theo dõi điện tâm đồ. Tuy nhiên, không nên phối hợp.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng của các hormon tuyến giáp.Với người bệnh mạch vành, hormon tuyến giáp làm tăng nguy cơ suy mạch vành.
- *Xử lý:* Vì có nguy cơ, nếu cần phối hợp, phải điều chỉnh liều một cách chính xác.

Hydantoin (phenytoin)

- *Phân tích*: Phenytoin cho trong khi truyền dopamin có thể dẫn đến hạ huyết áp nặng và có thể làm ngừng tim. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế chưa rõ. Có thể thiếu hụt catecholamin do dopamin phối hợp với tác dụng làm suy nhược cơ tim của phenytoin.
- *Xử lý*: Dùng phenytoin hết sức thận trọng cho người đang truyền dopamin. Nếu phải dùng phenytoin, giám sát huyết áp cẩn thận và ngừng phenytoin nếu có hạ huyết áp.

Reserpin

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý vì reserpin gây thiếu hụt catecholamin, do đó có nguy cơ ức chế tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp, do nguy cơ thất bại điều trị.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do các thuốc chống trầm cảm nhóm imipramin có tính chất cường thần kinh giao cảm vì ức chế sự tái thu nhận noradrenalin tại synáp thần kinh, cần để phòng tăng mạnh tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc cường thần kinh giao cảm. Cần ghi nhớ tương tác này với adrenalin và noradrenalin (cường alpha và beta).
- *Xử lý*: Không nên phối hợp với adrenalin và noradrenalin. Dùng tại chỗ làm thuốc cầm máu, cần theo dõi tác dụng toàn thân có thể xảy ra.

Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin...)

- *Phân tích*: Tăng nhạy cảm với tác dụng của các thuốc cường thần kinh giao cảm và tăng nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu phải phối hợp, cần giám sát tác dụng gia tăng đối với các dấu hiệu và triệu chứng hệ thần kinh trung ương. Điều chỉnh liều nếu cần.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Các thuốc gây mê bay hơi chứa halogen làm cơ tim nhạy cảm với tác dụng của các thuốc cường thần kinh giao cảm, có thể gây ra trong một số hiếm trường hợp, rối loạn nhịp thất nặng. Nguy cơ này đã được thấy chủ yếu với isoprenalin, được phân loại như thuốc giống beta 1 và beta 2.
- *Xử lý*: Bác sĩ gây mê phải biết rõ tường tận các liệu pháp đang tiến hành và tiền sử của người bệnh, và phải có sẵn các thiết bị theo dõi liên tục (điện tâm đồ, huyết áp...), và khuyên không nên phối hợp thuốc. Bác sĩ gây mê phải tìm cách thay đổi chiến lược điều trị.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc; procarbazin

- *Phân tích*: Với ephedrin, fenoterol, terbutalin, có tương tác dược lực gây tăng tác dụng lên hệ tim mạch, vì thuốc ức chế MAO gây tích luỹ các amin co mạch, có nguy cơ rối loạn huyết áp nặng, nhức đầu, loạn nhịp tim, nôn...
- *Xử lý*: Tránh kê đơn các thuốc này, trong ít nhất mười lăm ngày sau khi ngừng thuốc ức chế MAO.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hưng thần, có thể dẫn đến dễ bị kích thích, mất ngủ, và trong số hiếm trường hợp, co giật và loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nên theo dõi lâm sàng với tất cả các thuốc cường thần kinh giao cảm.

Biguanid; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Nói chung, giảm tác dụng các thuốc chống tiểu đường, vì tính chất tăng glucose máu của các thuốc cường thần kinh giao cảm (đặc biệt rõ rệt với ephedrin).
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ glucose máu và thông báo cho người bệnh. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn.

Cafein

- *Phân tích*: Với người uống nhiều cà phê, có thể xuất hiện nguy cơ tăng tác dụng hưng thần, có thể dẫn đến dễ bị kích thích, mất ngủ, và trong một số hiếm trường hợp, co giật và rối loạn nhịp tim.

- *Xử lý:* Hỏi người bệnh về mức tiêu thụ cà phê. Đánh giá nguy cơ tuỳ thuộc vào dạng bào chế đã dùng.

Dẫn chất nitrat chống đau thắt mạch vành; guanethidin hoặc thuốc tương tự; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tương tác kiểu đối kháng dược lý. Các thuốc cường beta có tác dụng tăng huyết áp nên tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc phối hợp có thể bị giảm.
- *Xử lý*: Theo dõi thường xuyên huyết áp. Thông báo cho người bệnh về những nguy cơ biến động huyết áp, lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn và lưu ý đến dạng thuốc đã dùng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của các biến động huyết áp (sử dụng thuốc cường beta trong bệnh hen hoặc trong đe doạ đẻ non). Nếu cảm thấy bất thường, nên đi khám lại.

Diazoxid

- *Phân tích:* Tương tác kiểu đối kháng dược lý. Các thuốc cường giao cảm beta có tác dụng tăng huyết áp nên tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc phối hợp, có thể bị giảm.
- *Xử lý:* Theo dõi thường xuyên huyết áp. Thông báo cho người bệnh về những nguy cơ biến động huyết áp, lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn và lưu ý đến dạng thuốc đã dùng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của các biến động huyết áp (sử dụng thuốc cường beta trong bệnh hen hoặc trong đe doạ đẻ non). Nếu cảm thấy bất thường, nên đi khám lại.

Insulin

- *Phân tích*: Phối hợp làm giảm tác dụng các thuốc chống tiểu đường, vì tính chất tăng glucose máu của các thuốc cường thần kinh giao cảm beta như ritodrin, salbutamol và ephedrin.
- *Xử lý*: Theo dõi chặt chẽ glucose máu và thông báo cho người bệnh để tăng cường tự theo dõi. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Lưu ý dạng bào chế của thuốc cường giao cảm beta để đánh gía mức độ tăng huyết áp.

Kháng histamin H_2 (cimetidin)

- *Phân tích*: Tăng tác dụng tăng huyết áp của dobutamin. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Giám sát huyết áp. Điều chỉnh liều dobutamin nếu cần.

Levodopa

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc có thể gây nguy cơ loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, giảm liều thuốc cường thần kinh giao cảm.

Methyldopa

- *Phân tích*: Phối hợp methyldopa với thuốc cường thần kinh giao cảm có thể làm tăng huyết áp. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Giám sát huyết áp trong thời gian phối hợp. Ngừng thuốc cường thần kinh giao cảm hoặc có thể cần phải cho phentolamin (Regitin).

Oxytocin

- *Phân tích*: Phối hợp có thể gây tăng huyết áp. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: Có thể có tác dụng co mạch hiệp đồng.
- *Xử lý*: Tỉ lệ tăng huyết áp giảm nếu thuốc cường thần kinh giao cảm không dùng trước khi có oxytocin. Clorpromazin có thể làm giảm huyết áp khi có tăng huyết áp xảy ra do phối hợp.

Thuốc cường thần kinh giao cảm alpha và beta

- *Phân tích:* Tăng tác dụng kích thích hệ TKTƯ nên dễ bị kích thích, mất ngủ, nguy cơ co giật và rối loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và, nếu cần theo dõi cả điện tâm đồ. Tuỳ trường hợp xét lại liệu pháp, căn cứ vào những dữ kiện này. Thận trọng cả với những dạng dùng tại chỗ.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hưng thần, có thể dẫn đến dễ bị kích thích, mất ngủ, và trong một số hiếm trường hợp, co giật và loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Chủ yếu theo dõi lâm sàng, nếu cần phối hợp. Đánh giá nguy cơ tùy thuộc vào các dạng bào chế đã dùng.

Thuốc gây mê các loại (ngoài halogen hoá bay hơi và barbituric)

- *Phân tích*: Do tác dụng với tim của các thuốc cường thần kinh giao cảm beta.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, thông báo cho bác sĩ gây mê về những thuốc đang dùng.

Thuốc kiềm hoá nước tiểu (natri bicarbonat...)

- *Phân tích*: Kiềm hoá nước tiểu có thể làm tăng nửa đời và làm giảm đào thải ephedrin hoặc pseudoephedrin. Có thể tăng tác dụng điều trị hoặc nhiễm độc của thuốc cường thần kinh giao cảm. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế: tái hấp thu thuốc cường thần kinh giao cảm ở ống thận có thể tăng do pH nước tiểu trong.
- *Xử lý*: Có thể phải giảm liều thuốc cường thần kinh giao cảm trong khi phối hợp với các thuốc kiềm hoá nước tiểu.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn cùng với chất này. Tương tác như vậy giống như tương tác của levodopa và xin xem ở họ thuốc đó.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp, vì có nguy cơ điều trị thất bại.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác dược lực do amphetamin là amin cường thần kinh giao cảm. Tăng tác dụng hưng thần, có thể dẫn đến dễ bị kích thích, mất ngủ, và trong một số hiếm trường hợp, co giật và loạn nhịp tim.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng. Tác dụng rõ rệt nhiều hay ít tuỳ thuộc vào các dạng thuốc cường thần kinh giao cảm được dùng (thuốc chống hen). Thay đổi chiến lược điều trị nếu cần, hoặc điều chỉnh liều.

THUỐC DIỆN HOẠT TỔNG HỢP TÁC DỤNG Ở PHỔI

Dẫn chất phosphatidylcholin, làm giảm sức căng bề mặt ở phế nang, tạo điều kiện dễ dàng cho sự trao đổi khí ở phổi, phòng xẹp phế nang

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

COLFOSCERIL PALMITAT lọ bột đông khô 108 mg (để pha dịch treo tiêm)

- Surfexo-neonatal lọ bột đông khô 108 mg (để pha dịch treo tiêm)
- Survanta lọ bột đông khô 108 mg (để pha dịch treo tiêm)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp khác**: Phù phổi. Tiết dịch quá nhiều ở phế quản - tiểu phế quản.

THUỐC ĐỐI KHÁNG MORPHIN

Các thuốc này được dùng làm thuốc chống ngộ độc morphin và các opiat khác và không có tác dụng "giống morphin" tại các thụ thể

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NALORPHIN ống tiêm 10 mg

- Nalline ống tiêm 10 mg/2 mL

NALOXON ống tiêm 0,4 mg/1mL

- Nalone ống tiêm 0,4 mg/1mL
- Narcan ống tiêm 0,4 mg/1mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp khác**: Cần phải thận trọng ở những người bệnh mà lại nghiện ma tuý, cụ thể nghiện các thuốc lấy từ nhựa quả thuốc phiện và các opiat tổng hợp và bán tổng hợp (có thể có cơn cai nghiện).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Vì thận trọng, do chưa có dữ liệu.
- **Suy tim/Suy mạch vành**: Ở người bệnh suy tim nặng, dùng liều quá cao, có thể gây nhịp nhanh thất và rung thất.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Đối kháng dược lý, đặc biệt đối kháng với các tác dụng giảm đau, tác dụng ức chế hô hấp và ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc chủ vận của morphin.
- *Xử lý:* Có thể dùng làm thuốc chống độc. Khi dùng cho người nghiện ma tuý, cần chú ý đến nguy cơ hội chứng cai nghiện.

THUỐC ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ HT_3

Các thuốc đối kháng với các thụ thể HT_3 của serotonin định vị ở các nơ rôn ngoại biên và ở hệ thần kinh trung ương

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

GRANISETRON HCl thuốc tiêm 3 mL (3,35 mg granisetron HCl + 27 mg NaCl)

- Kytril ống tiêm 3 mL (3,35 mg granisetron HCl + 27 mg NaCl)

ONDANSETRON: ống tiêm 4 mg, 8 mg; viên nén 8 mg, 4 mg

- Emeset: viên nén 4 mg; 8mg; dung dịch tiêm 2mg/mL

- Osetron: viên nén 4 mg; 8mg; dung dịch tiêm 4mg/2mL, 8mg/4mL
- Periset: viên bao phim 4 mg; 8mg
- Setronax
- Zophren ống tiêm 4 mg; 8 mg
- Zophren viên nén 8 mg; 4 mg

TROPISETRON: ống tiêm 5 mg; viên 5 mg

- Navoban ống tiêm 5 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp khác:** Dị ứng với một thuốc phối hợp.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan**: Khi có thay đổi các thông số dược động học, phải hiệu chỉnh liều lượng (ondansetron).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú / thời kỳ mang thai**: Do chưa nghiên cứu riêng về vấn đề này.

THUỐC ĐỐI QUANG CÓ BARYT

Các thuốc được dùng để gây đối quang ống tiêu hoá khi xét nghiệm X quang

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BARI SULFAT gói 140g

- Bary sulfat gói 140g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Các hội chứng tắc và thủng đường tiêu hoá khi dùng theo đường trực tràng.

THUỐC ĐỐI QUANG CÓ IOD

Các thuốc đối quang trong X quang, mang 3 hay 6 nguyên tử iod trong phân tử, ion hoá hoặc không ion hoá, có các chống chỉ định và tương tác có thể khác nhau. Cần phải chú ý đến các tương tác đã biết để người bệnh thông báo cho bác sĩ X quang biết về trị liệu mình đang dùng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID AMIDOTRIZOIC dung dịch tiêm 60 ; 76 %

- Urografin dung dịch tiêm 60%
- Urografin dung dịch tiêm 76%

DIMEGLUMIN GADOPENTETAT dung dịch tiêm 469 mg/mL

- Magnevist dung dịch tiêm 469 mg/mL

IOPROMID dung dịch tiêm 240 mg iod/mL; 300 mg iod/mL; 370 mg iod/mL

- Ultravist dung dịch tiêm 240 mg iod/mL
- Ultravist dung dịch tiêm 300 mg iod/mL
- Ultravist dung dịch tiêm 370 mg iod/mL

MEGLUMIN AMIDOTRIOZOAT dung dịch tiêm 0,65 g/mL

- Angiografin dung dịch tiêm 0,65 g/mL

MEGLUMIN TOXITALAMAT dung dịch tiêm 30% ; 350 mg/mL; 25%

- Meglumine Telebrix dung dịch tiêm 350 mg/mL
- Telebix Hystero dung dịch tiêm 25%
- Telebrix dung dịch tiêm 30%

NATRI MEGLUMIN dung dịch tiêm 30%; 32%; 35%

- Telebrix dung dịch tiêm 30%
- Meglumine dung dịch tiêm 35%
- Hexabrix dung dịch tiêm 32%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Quá mẫn với chế phẩm.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Các thuốc này qua hàng rào nhau thai. Không một tai biến nào đã được mô tả ở người mang thai. Tuy vậy, với các thuốc đối quang hữu cơ có iod, suy giáp trạng đã được mô tả ở bào thai.
- **Suy gan:** Chống chỉ định khi bị suy gan nặng và vàng da lâm sàng.
- **Suy thận:** Chống chỉ định khi suy thận nặng.
- **Trường hợp khác**: Dùng theo đường dưới màng nhện có thể gây co giật và dẫn đến tử vong.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú**: Chế phẩm qua được sữa mẹ. Tránh cho bú trong 24 giờ sau khi xét nghiệm X quang có dùng các thuốc này.
- **Trẻ em; trẻ còn bú**: Không cho dùng ở trẻ còn bú do thiếu các dữ liệu lâm sàng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc chẹn beta; sotalol

- *Phân tích*: Khi bị dị ứng, thuốc chẹn beta (kể cả dạng nhỏ mắt) làm giảm bù trừ tim mạch, đặc biệt trong trường hợp hạ huyết áp hay sốc. Chính thuốc chẹn beta đã ngăn chặn cơ thể tiết adrenalin để đáp ứng sinh lý bình thường trong trường hợp choáng phản vệ.
- *Xử lý*: Hỏi người bệnh về tiền sử: Có phải người bệnh dùng lần đầu một thuốc đối quang có iod không? Khi bị sốc, việc giảm cơ chế bù trừ có thể là nguy hiểm nên sự phối hợp này là chống chỉ định. Không kê đơn cho người bệnh có tiền sử dị ứng.

Thuốc chẹn calci

- *Phân tích:* Tác dụng hạ huyết áp của cả liều thuốc đối quang ion hoá tiêm tĩnh mạch ngay một lúc có thể tăng lên khi người bệnh đang dùng một thuốc chẹn calci (ditiazem, nifedipin, verapamil...). Không có tương tác hoặc tương tác rất ít khi dùng thuốc đối quang không ion hoá. Một trường hợp nhịp nhanh thất nặng đã được báo cáo ở một người đang dùng prenylamin khi được thêm natri iotalamat (iothalamat). Cơ chế: cả hai thuốc đều có khả năng kéo dài khoảng QT.
- *Xử lý:* Phối hợp nên tránh. Nếu dùng, phải hết sức thận trọng. Các nhà sản xuất natri iotalamat cũng khuyến cáo tránh dùng thuốc này khi có giảm kali máu, hoặc phối hợp với loại thuốc như procainamid và quinidin có khuynh hướng kéo dài khoảng QT.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Biguanid

- *Phân tích:* Nguy cơ nhiễm acid lactic, gây nên bởi suy thận chức năng do các chế phẩm đối quang, đặc biệt là các loại ba nguyên tử iod và loại sáu nguyên tử iod tạo ra.
- *Xử lý:* Chú ý ở người bệnh bị suy thận. Nên ngừng điều trị bằng metformin 48 giờ trước khi xét nghiệm X quang và chỉ điều trị lại sau xét nghiệm này 48 giờ.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Tăng creatinin niệu. Hiệp đồng tác dụng độc với thận.
- *Xử lý:* Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin) trước và sau xét nghiệm X quang. Các người bệnh dùng ciclosporin phần lớn trường hợp là người được ghép thận, cần tránh phối hợp các chế phẩm độc với thận ở những người này. Yêu cầu người bệnh báo cho bác sĩ X quang về việc mình đang dùng ciclosporin.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Các chế phẩm đối quang có iod, khi được dùng gần ngay sau interleukin, làm tái xuất hiện các triệu chứng kinh điển do interleukin (quá mẫn, đau khớp, chóng mặt, hạ huyết áp, buồn nôn...).
- *Xử lý:* Các triệu chứng này có vẻ xuất hiện ít hơn, thậm chí không có, khi dùng các chế phẩm đối quang có iod và interleukin cách nhau khoảng 6 tuần. Interleukin là một chế phẩm mới, khó sử dụng và chỉ được dùng ở cơ sở chuyên khoa với sự theo dõi thường xuyên vì các tác dụng không mong muốn. Các tương tác cần được cân nhắc theo mức độ bệnh và người kê đơn phải luôn đánh giá tương quan nguy cơ/lợi ích.

Thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; furosemid hoặc tương tự

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ suy thận cấp, nếu cơ thể mất nước do thuốc lợi tiểu (đặc biệt với các chế phẩm đối quang có ba nguyên tử iod và 6 nguyên tử iod ion hoá).
- *Xử lý*: Nên bù nước cho người bệnh trước khi cho dùng chế phẩm đối quang có iod. Khuyên người bệnh báo cho bác sĩ X quang việc mình dùng thuốc lợi tiểu để bác sĩ có những biện pháp cần thiết.

THUỐC GÂY MẪN CẢM ÁNH SÁNG

Các thuốc gây mẫn cảm ánh sáng họ psoralen

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METHOXSALEN (9- Methoxypsoralen): viên nén 10mg; dung dịch bôi ngoài 0,1%; 0,75%

- Meladinine

5-METHOXYPSORALEN

- Psoraderin-5 viên nén 5mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Phối hợp psoralen với các UVA (puva trị liệu: chiếu các bức xạ tử ngoại A có bước sóng trong khoảng 320-380 nanomet) là chống chỉ định ở phụ nữ mang thai. Nên dùng một biện pháp ngừa thai.
- **Các viêm da bị nặng thêm do ánh sáng mặt trời** (lupus ban đỏ, rối loạn chuyển hoá porphyrin).

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Tăng huyết áp, suy tim, suy gan, suy thận:** Do tác dụng không mong muốn của loại thuốc này.

THUỐC GÂY XƠ CỨNG TĨNH MẠCH

Chất gây xơ cứng nội mô tĩnh mạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

POLIDOCANOL ống tiêm 0,5%; 2%; 3%

- Aetoxisclerol ống tiêm 0,5%; 2%; 3%

QUININ ống tiêm 250 mg

- Kinurea –H ống tiêm 250 mg quinin và ure HCl

SODIUM TETRADECYL SULFAT ống tiêm 1%; 3%

- Trombovar ống tiêm 1%; 3%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Trường hợp: Người bệnh đang điều trị với thuốc chống đông máu.

THUỐC GIÃN MẠCH CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP

Thuốc giãn mạch ngoại biên dùng trong điều trị tăng huyết áp động mạch và một số loại suy tim

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DIHYDRALAZIN MESYLAT: ống tiêm 25 mg/2mL; viên nén bọc 25 mg

- Depressan viên nén 25 mg
- Nepressol dung dịch tiêm 25 mg/mL
- Trasipressol viên nén bọc 25 mg

MINOXIDIL: dung dịch bôi ngoài 3%, 2%, 5%; viên nén 5 mg, 10 mg

- Alopexy dung dịch bôi da đầu 2%
- Baldmin dung dịch bôi ngoài 3%
- Loniten viên nén 2,5 mg; 5 mg; 10 mg
- Lonotan viên nén 5 mg; 10 mg
- Neoxidil dung dịch bôi ngoài 2%
- Regaine dung dịch bôi ngoài 2%; 5%

SODIUM NITROPRUSSID ống tiêm 50 mg/2mL

- Nipride dung dịch tiêm ống 50 mg
- Nitropress dung dịch tiêm ống 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Cường tuyến giáp:** Vì nhịp tim nhanh thứ phát do kích thích hệ thần kinh thực vật.
- **Suy tim**: Chống chỉ định hydralazin trong suy tim có lưu lượng cao (tăng rất đáng kể tần số và lưu lượng tim đồng thời với giảm huyết áp). Tính chất phản xạ này được sử dụng trong trường hợp suy tim có lưu lượng thấp kháng với các cách điều trị kinh điển.

- **Suy mạch vành:** Hydralazin có thể gây cơn đau thắt ngực bằng cách tăng gián tiếp lưu lượng máu qua mạch vành do chính tim tăng tiêu thụ oxy thứ phát do nhịp tim nhanh và tăng lưu lượng máu ở tim. Nên tránh dùng các thuốc này sau nhồi máu cơ tim gần đây.
- **Suy gan:** Giảm liều (hydralazin).
- **Suy thận**: Hydralazin phải giảm liều, nếu độ thanh lọc creatinin dưới 30mL/phút.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thận trọng, vì thuốc qua được sữa mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Mặc dầu chưa chứng minh có tác dụng sinh quái thai.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Zalcitabin

- Phân tích: Có thể xảy ra viêm dây thần kinh ngoại biên.
- Xử lý: Theo dõi lâm sàng để phát hiện dị cảm.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Tương tác làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp:

Aldesleukin; Alprostadil; Chất chủ vận của morphin; dextropropoxyphen; Dopaminergic: bromocriptin hoặc thuốc tương tự; levodopa; Gluthetimid hoặc thuốc tương tự; Moxisylyt; Nitrat chống đau thắt ngực; nicorandil; Rượu; Thuốc an thần kinh: clozapin; butyrophenon, phenothiazin; thioxanthen; Thuốc chống loạn nhịp tim: quinidin hoặc dẫn chất; Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự; Thuốc chẹn beta; sotalol; Thuốc chẹn calci: bepridil; dihydropyridin; diltiazem; verapamil; Thuốc gây mê, tê: lidocain hoặc thuốc tương tự; Thuốc giãn cơ: baclofen; Thuốc chống tăng huyết áp khác: guanethidin hoặc thuốc tương tự; methydopa; diazoxyd; Thuốc lợi tiểu giữ kali; lợi tiểu thải kali; lợi tiểu quai furosemid hoặc thuốc tương tự; Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin; Thuốc ức chế MAO không chọn lọc; procarbazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.
- *Xử lý*: Giám sát huyết áp trong khi phối hợp. Tuỳ theo thuốc, huyết áp có thể giảm nhiều hay ít. Nếu cần, điều chỉnh liều của một hoặc hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường chú ý đến người bệnh cao

tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên họ chuyển dần dần, từ tư thế nằm hay ngồi sang tư thế đứng. Cần gặp lại bác sĩ để điều chỉnh liều, nếu thấy chóng mặt khi dùng thuốc.

Tương tác làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp (đối kháng):

Amphetamin hoặc dẫn xuất

- *Phân tích:* Amphetamin là thuốc cường giao cảm trực tiếp và vì vậy làm tăng huyết áp. Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp sẽ dẫn đến đối kháng tác dụng và khó đạt được cân bằng huyết áp.
- *Xử lý*: Đối với người bệnh tăng huyết áp, tránh kê các thuốc amphetamin.

Amphetamin; corticosteroid khoáng; dẫn chất của pyrazol; estrogen hoặc progestogen, thuốc uống ngừa thai; indometacin hoặc dẫn chất; tetracosactid; thuốc cường giao cảm alpha và beta; thuốc cường giao cảm beta; thuốc chống loét dạ dày: carbenoxolon; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Phối hợp làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp do thuốc phối hợp có tính chất làm tăng huyết áp như thuốc cường giao cảm alpha, beta hoặc do thuốc phối hợp có tính giữ nước như corticosteroid.
- *Xử lý:* Phải thường xuyên theo dõi huyết áp. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ biến đổi huyết áp trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Có khi phải điều chỉnh liều. Chú ý đặc biệt đến người bệnh cao tuổi.

Baclofen; clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Giám sát huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc hạ huyết áp (dùng cho mục tiêu điều trị chính) trong và sau khi ngừng phối hợp. Chú ý đặc biệt đến người bệnh cao tuổi.

Butyrophenon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc đó.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải tăng cường giám sát huyết áp động mạch, trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều tùy theo tình hình. Nhấn mạnh việc tuân thủ kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Chú ý đặc biệt đến người bệnh cao tuổi.

Corticoid khoáng

- *Phân tích*: Hiệu quả của thuốc chống tăng huyết áp giảm, có lẽ do tác dụng giữ natri của các steroid.

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, tăng cường giám sát huyết áp động mạch trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Nếu cần, điều chỉnh liều. Nhấn mạnh việc phải dùng thuốc đều đặn. Đặc biệt chú ý đến người bệnh cao tuổi.

Diazoxyd

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tính chất chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Vì diazoxyd làm tăng glucose máu, phải cảnh giác khi phối hợp hai thuốc theo mục tiêu điều trị chính. Giám sát thường xuyên huyết áp động mạch.

Nitrat chống đau thắt ngực; nicorandil

- *Phân tích*: Phối hợp với bất cứ thuốc giãn mạch nào đều có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp đôi khi đi tới choáng.
- *Xử lý*: Giám sát huyết áp trong và khi ngừng một trong hai thuốc. Đặc biệt chú ý đến người bệnh cao tuổi.

Phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là tác dụng không mong muốn rõ rệt của các thuốc an thần kinh dẫn xuất từ phenothiazin.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, tăng cường giám sát huyết áp động mạch, trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Điều chỉnh liều nếu cần. Nhấn mạnh việc phải dùng thuốc đều đặn. Đặc biệt chú ý đến người bệnh cao tuổi, đề phòng ngã do hạ huyết áp.

Thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc có tính chất an thần kinh và gây hạ huyết áp thứ phát.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, tăng cường giám sát huyết áp động mạch trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Nếu cần, phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh việc dùng thuốc đều đặn. Đặc biệt chú ý đến người bệnh cao tuổi.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Tương tác kiểu đối kháng dược lực. Các thuốc giống cường giao cảm beta có tác dụng tăng huyết áp nên khi dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp, có thể làm giảm tác dụng tăng huyết áp của chúng.
- *Xử lý:* Giám sát huyết áp đều đặn. Thông báo cho người bệnh về những nguy cơ biến đổi huyết áp, lập kế hoạch dùng thuốc đều đặn và tính đến dạng thuốc đã cho dùng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của các biến đổi

huyết áp (sử dụng các thuốc cường giao cảm beta trong chứng hen hoặc khi doạ đẻ non).

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc; procarbazin

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến những biến đổi quan trọng về huyết áp.
- *Xử lý*: Thuốc ức chế MAO hiếm khi được sử dụng, có nhiều tương tác và do hiếm khi kê đơn, nên có ít nhận xét về cảnh giác dược. Tuy nhiên nên thận trọng, chỉ kê đơn dùng thuốc ức chế MAO sau khi đã ngừng dùng thuốc chống tăng huyết áp 2- 3 tuần lễ.

Các dẫn chất của pyrazol; indometacin hoặc dẫn chất; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp tại thận các prostaglandin giãn mạch và/ hoặc gây ứ natri và nước. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý:* Đảm bảo người bệnh được tiếp nước tốt, giám sát chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), đảm bảo huyết áp động mạch ổn định, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Phải lưu ý đến các nguy cơ trên khi kê đơn thuốc, đặc biệt khi kê đơn dùng indometacin. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp.

Glucocorticoid: tetracosactid

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm vì ứ natri và nước do glucocorticoid.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều trong và sau điều trị bằng corticoid. Thông báo cho người bệnh để tăng cường tự giám sát trong khi điều trị bằng corticosteroid. Khuyên có một kế hoạch dùng thuốc đều đặn trong quá trình điều trị. Khuyên gặp lại bác sĩ, nếu có những biến đổi quan trọng về huyết áp.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, tăng cường giám sát huyết áp động mạch trong và sau khi ngừng điều trị một trong hai thuốc. Nếu cần, điều chỉnh liều. Nhấn mạnh việc phải dùng thuốc đều đặn. Đặc biệt chú ý đến người bệnh cao tuổi.

THUỐC HẠ LIPID MÁU CÁC LOẠI

Các thuốc hạ cholesterol máu hoặc hạ lipid máu không có quan hệ hoá học với các fibrat, các statin hoặc cholestyramin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENFLUOREX viên nén bao 150 mg

- Mediator 150 viên nén bao 150 mg

TIADENOL viên nén 400 mg

- Fonlipol viên nén 400 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú / mang thai**: Vì thận trọng, do không có đủ thông tin.
- **Suy tim:** Tránh dùng probucol trong trường hợp bệnh cơ tim hoặc loạn nhịp thất.
- **Suy gan**: Tránh kê đơn tiadenol trong trường hợp suy gan nặng.
- **Suy thận**: Tránh kê đơn tiadenol trong trường hợp suy thận nặng.

THUỐC KHÁNG ACID UỐNG, THUỐC BAO NIÊM MẠC VÀ HẤP PHỤ

Thuốc bao dạ dày - ruột có hoạt chất là các muối nhôm, calci và magnesi hay than hoạt. Do tính hấp phụ, chúng làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá rất nhiều thứ thuốc dùng đường uống. Natri bicarbonat dùng trong điều trị theo đường uống thuộc nhóm này

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ATTAPULGIT: gói bột pha hỗn dịch uống 3 g; gói bột 2,5 g; viên nén 600 mg

- Actapulgite gói bột pha hỗn dịch uống 3 g
- Gastropulgite gói bột pha hỗn dịch uống 2,5 g
- New Diatabs viên nén 600 mg

ALUMIN HYDROXYD: viên nén 400 mg; 300 mg

- Topaal viên nén 300 mg

ALUMIN GEL (BOEHMITE) dịch treo uống 11,6 g/túi

- Rocgel túi dịch treo uống 11,6 g/túi

ALUMIN PHOSPHAT dịch treo uống 12,38 g /túi

- Phosphalugel túi dịch treo uống 12,38 g /túi

MAGNESI HYDROXYD

- Magnesia S.Pellegrino – Anis cốm pha dung dịch uống

CALCI CARBONAT + MAGNESI CARBONAT: viên nhai 0,680 g + 0,080 g; viên nén 0,680 g + 0,080 g

- Rennie viên nhai (0,680 g calci carbonat + 0,080 g magnesi carbonat)
- Rencid viên nén (0,680 g calci carbonat + 0,080 g magnesi carbonat)

HYDROTALCID viên nén nhai 500 mg

- Talcid viên nén nhai 500 mg

MAGNESI TRISILICAT viên nén 500 mg

- Magnesi trisilicat viên nén 500 mg

DIOSMECTID gói thuốc bột 3 g

- Smecta gói thuốc bột 3 g

NHÔM HYDROXYD VÀ MAGNESI HYDROXYD: gel lọ 240 mL; viên nén 120 mg; 250 mg

- Antacil gel lọ 240 mL
- Gamaxcin viên nén 120 mg, 250 mg
- Maalox viên nén (400 mg hydroxyd nhôm và 400mg magnesi hydroxyd)

NATRI BICARBONAT gói 100 g

- Viên nén 450 mg
- Natri hydrocarbonat gói 100 g
- Nabica viên nén 450 mg

THAN HOẠT viên nhai 400 mg

- Carbophos viên nhai 400 mg (than hoạt, calci carbonat và tricalciphosphat)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận**: Nguy cơ thay đổi tùy theo cation có mặt trong thuốc kháng acid. Natri: nhiễm kiềm chuyển hoá (tăng đào thải bicarbonat). Calci: độc với tim

và gây sỏi thận. Nhôm: mất phosphor và rối loạn xương. Magnesi: ức chế hệ thần kinh trung ương và ức chế dẫn truyền thần kinh- cơ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Acid chenodesoxycholic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Acid chenodesoxycholic góp phần làm tăng tỉ lệ: acid mật/ cholesterol bằng cách thiết lập lại cân bằng giữa các thành phần của mật, nó có thể góp phần làm nhỏ lại các sỏi mật cholesterol. Khi tạo phức acid chenodesoxycholic (với cholestyramin và các kháng acid), hoặc khi làm tăng độ bão hoà của mật (dùng estrogen, progesteron, fibrat, neomycin uống), có sự giảm hoạt tính của acid chenodesoxycholic.
- *Xử lý*: Điều trị bằng acid chenodesoycholic phải dài ngày (từ 6 tháng đến 1 năm). Cần tránh thất bại trong điều tri, và không được phối hợp thêm những thuốc làm giảm hiệu quả của thuốc được kê đơn, trừ trường hợp chỉ dùng phối hợp đó trong thời hạn rất ngắn.

Pentagastrin

- *Phân tích*: Có khả năng giảm hấp thu và giảm tác dụng của pentagastrin.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh dùng mỗi thuốc cách nhau ít nhất 4 giờ.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Một số thuốc kháng acid (thí dụ: các loại chứa natri bicarbonat) có tác dụng kiềm hoá nước tiểu. Trong trường hợp này, sự đào thải quinidin bị chậm lại, nên sẽ tăng tác dụng. Trong môi trường kiềm, quinidin đào thải dưới dạng không phân cực và được tái hấp thu. Như vậy trong trường hợp này, tùy thuộc vào pH mà có thể có nguy cơ tăng nồng độ quinidin trong huyết tương và quá liều.
- *Xử lý:* Trong một số hoàn cảnh điều trị, theo dõi pH của nước tiểu sẽ có ích. Có thể đo pH bằng giấy chỉ thị để kiểm tra tính acid hay tính kiềm của nước tiểu. Nếu nước tiểu kiềm tính, phải theo dõi điện tâm đồ và nồng độ quinidin trong huyết thanh, từ đó hiệu chỉnh liều lượng trong thời gian dùng và lúc ngừng dùng chất kiềm hoá nước tiểu. Các thuốc kháng acid có thể làm thay đổi pH bằng cách kiềm hoá nước tiểu, nhưng tương tác yếu do kiềm hoá này thường không đủ. Tuy vậy vẫn phải theo dõi khi dùng phối hợp này.

Natri polystyren sulfonat

- *Phân tích*: Việc dùng đồng thời các thuốc kháng acid với nhựa trao đổi ion natri polystyren sulfonat có thể gây nhiễm kiềm chuyển hoá, đặc biệt ở người bệnh suy thận, và làm giảm sự liên kết giữa ion kali với nhựa trao đổi ion. Thông thường các cation kim loại có trong các thuốc kháng acid sẽ trung

hoà bicarbonat ở ruột non, làm cho bicarbonat khó bị hấp thu. Khi có mặt nhựa trao đổi ion natri polystyren sulfonat, cá ion kim loại trên sẽ ưu tiên liên kết với nhựa trao đổi ion, làm cho bicarbonat được hấp thu dễ dàng, gây ra nhiễm kiềm chuyển hoá.

- *Xử lý*: Phải dùng mỗi thuốc cách thuốc kia 2 đến 3 giờ.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Có thể giảm nồng độ tacrolimus trong dạ dày, do tính không bền của tacrolimus trong môi trường acid, hoặc do hiện tượng hấp phụ, và điều này xảy ra trong vòng 2 giờ. Tương tác dược động học về hấp thu thuốc đã mô tả với các sản phẩm chứa các muối nhôm (hydroxyd và oxyd). Sự kiềm hoá cũng xảy ra với các muối calci và magnesi.
- *Xử lý:* Tốt hơn, nên tránh phối hợp thuốc này và thay thế thuốc.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Giảm hấp thu alopurinol theo đường tiêu hoá, do đó giảm tác dụng của thuốc này.
- *Xử lý:* Phải uống thuốc cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân của tăng tiết dịch ở dạ dày. Tương tác này với alopurinol còn cần khẳng định thêm.

Barbituric; benzamid; butyrophenon; cisaprid; diphosphonat; ethambutol; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; glycosid trợ tim; indomethacin hoặc dẫn chất; isoniazid hoặc thuốc tương tự; lansoprazol; natri valproat hoặc dẫn chất; nitrofuran; omeprazol; penicilin; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; tetracyclin; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chống loét dạ dày kháng H_2 kiểu cimetidin; thuốc chống loét dạ dày kháng H_2 kiểu ranitidin; thuốc chống nấm dẫn xuất của imidazol; thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu qua đường tiêu hoá, do đó giảm tác dụng của thuốc dùng phối hợp.
- *Xử lý:* Phải uống mỗi thuốc cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch dạ dày.

Didanosin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn của didanosin. Thực vậy, thuốc kháng acid làm tăng pH của dạ dày, nên làm chậm sự giáng hoá

của didanosin. Như vậy, chất này được hấp thu nhiều hơn, nồng độ trong huyết tương tăng.

- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và sinh học các tác dụng không mong muốn liên quan đến didanosin: theo dõi huyết học (số lượng và công thức máu); theo dõi lâm sàng (tiêu chảy, bệnh về thần kinh ngoại biên); theo dõi tuyến tuỵ (lipase huyết thanh).

Levothyroxin

- *Phân tích*: Tác dụng của levothyroxin có thể bị giảm. Tăng nồng độ huyết thanh TSH (hormon kích thích tuyến giáp). Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: sinh khả dụng levothyroxin bị giảm do có cản trở hấp thu.
- *Xử lý*: Cần giám sát nồng độ TSH huyết thanh ở người uống levothyroxin khi phối hợp với thuốc kháng acid chứa nhôm hydroxyd.

Lincosamid

- *Phân tích*: Kaolin làm giảm hấp thu lincosamid ở đường tiêu hoá, do đó giảm tác dụng của chúng.
- *Xử lý*: Phải uống kháng acid và lincosamid cách nhau ít nhất 1 đến 2 giờ. Thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch dạ dày.

Macrolid

- *Phân tích:* Nồng độ đỉnh của azithromycin trong huyết tương giảm rõ khi uống cùng thuốc kháng acid.
- *Xử lý*: Tránh kê đơn thuốc kháng acid cùng azithromycin. Nếu phối hợp, khuyên người bệnh uống thuốc kháng acid và azithromycin cách nhau ít nhất 2 giờ.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Giảm hấp thu penicilamin do sắt (tới 35%) và do các kháng acid (tới 60%).
- *Xử lý*: Phải uống thuốc kháng acid và thuốc có penicilamin hoặc chất tương tự cách nhau ít nhất 2 giờ. Thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch ở dạ dày.

Quinolon - sparfloxacin

- *Phân tích:* Các quinolon nói chung và các fluoroquinolon nói riêng, dùng theo đương uống, sẽ tạo phức chelat với các cation hoá trị 2 và 3, như nhôm, magnesi, calci, sắt, kẽm.
- *Xử lý:* Phải uống thuốc kháng acid và thuốc phối hợp cách nhau ít nhất 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được uống sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch dạ dày.

Sắt

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu sắt qua đường tiêu hoá, do đó làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp với chúng. Tương tác này có ý nghĩa đặc biệt khi dùng các thuốc kháng acid có hoạt chất là muối, oxyd và hydroxyd magnesi, nhôm, calci.
- *Xử lý:* Uống các kháng acid và thuốc chứa sắt phải cách nhau ít nhất một đến hai giờ. Các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch ở dạ dày.

Sucralfat

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc này có thể có lợi trong sử dụng, nhưng việc dùng đồng thời hai thuốc này làm giảm liên kết sucralfat với niêm mạc.
- *Xử lý:* Phải uống các thuốc kháng acid và sucralfat cách nhau ít nhất 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch dạ dày.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ở đường tiêu hoá, do đó làm giảm tác dụng của thuốc dùng phối hợp. Tương tác này liên quan đến các thuốc chẹn beta: atenolol, metoprolol, propranolol.
- *Xử lý*: Phải uống mỗi thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch dạ dày.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Diacerhein

- *Phân tích*: Giảm hấp thu diacerhein, nên có thể làm giảm tác dụng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống mỗi thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Levodopa

- *Phân tích*: Tác dụng của levodopa có thể tăng. Cơ chế: thuốc kháng acid làm dạ dày chậm tống thức ăn, nên hấp thu levodopa ở ruột nhanh hơn và hoàn toàn hơn.
- *Xử lý*: Không cần phải can thiệp.

Salicylat

- *Phân tích:* Giảm hấp thu ở đường tiêu hoá và giảm tái hấp thu ở ống thận, do đó nồng độ của salicylat trong huyết thanh bị giảm, nếu chất kháng acid có tính chất làm kiềm hoá nước tiểu.

- *Xử lý*: Phải uống các thuốc kháng acid và salicylat cách nhau ít nhất 2 giờ. Các thuốc kháng acid thường được dùng sau bữa ăn 1 giờ 30 phút, và ăn là nguyên nhân tăng tiết dịch dạ dày.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin (captopril)

- *Phân tích*: Tác dụng hạ huyết áp của captopril có thể bị giảm. Cơ chế: hấp thu captopril ở đường tiêu hoá bị giảm. Tương tác xảy ra nhanh.
- *Xử lý:* Nếu nghi ngờ có tương tác, uống các thuốc cách nhau 1-2 giờ.

THUỐC KHÁNG CHOLINERGIC

Thuốc làm liệt phó giao cảm, đầu bảng là atropin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ATROPIN: viên nén 0,25 mg, 0,5 mg; dung dịch nhỏ mắt 1%; ống tiêm 0,5 mg/1mL, 0,25 mg/1 mL

- Atropin sulfat viên nén 0,25 mg; 0,5 mg
- Atropin sulfat dung dịch nhỏ mắt 1%
- Atropin sulfat mạnh ống tiêm 0,5 mg/1mL
- Atropin sulfat dung dịch tiêm 0,25 mg/1 mL

BIPERIDEN: viên nén 2 mg; ống tiêm 5 mg/1mL; viên bao đường 4 mg

- Akineton viên nén 2 mg
- Akineton ống tiêm 5 mg/1mL
- Akineton retard viên bao đường 4 mg

HYOSCYAMIN VÀ DẪN CHẤT: ống tiêm 20 mg/2 mL; 20 mg/1mL; viên nén 10 mg; nang 10 mg; viên nén bao 10 mg

- Buscomine ống tiêm 20 mg/2 mL
- Duscobane viên nén 10 mg
- Duscobane ống tiêm 20 mg/1mL
- Fucon nang 10 mg
- Fucon viên nén 10 mg
- Hyoscine Butyl Bromide viên nén bao 10 mg

SCOPOLAMIN VÀ DẪN CHẤT: viên nén 10 mg; ống tiêm 20 mg/1 mL; cao dán 0,75 mg

- Buscopan viên nén 10 mg

- Buscopan ống tiêm 20 mg/1 mL
- Buston ống tiêm 20 mg/1 mL
- Kimite cao dán 0,75 mg

CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Tăng nhãn áp**: Ở mắt, atropin ức chế các kích thích cholinergic, làm giãn đồng tử (giãn đồng tử thụ động), và liệt khả năng điều tiết, làm tăng nhãn áp, có thể gây cơn tăng nhãn áp cấp tính ở những người có tố bẩm góc mống mắt- giác mạc hẹp
- **Phì đại tuyến tiền liệt; ung thư tuyến tiền liệt:** Nguy cơ bí đái, do giảm trương lực co bóp của niệu quản và do ức chế một phần co bóp của bàng quang.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy tim:** Dùng liều cao, atropin gây nhịp tim nhanh do phong bế luồng thần kinh cholinergic.
- **Các trường hợp khác:** Chú ý trường hợp hẹp môn vị.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Atropin qua được sữa mẹ và ức chế tiết sữa.
- **Trẻ em:** Tăng nhạy cảm với các tác dụng không mong muốn của chất kháng cholinergic.
- **Thời kỳ mang thai:** Đã có những trường hợp nhiễm độc atropin ở trẻ mới sinh, với liệt ruột gây tắc, chất nhày đặc quánh khó lấy ra trong khí phế quản, giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, khi người mang thai dùng lâu dài các thuốc kháng cholinergic.
- **Suy thận:** Người suy thận sẽ nhạy cảm hơn với các tác dụng không mong muốn của thuốc kháng cholinergic.
- **Người bệnh cao tuổi:** Người bệnh cao tuổi sẽ nhạy cảm hơn với các tác dụng không mong muốn của thuốc kháng cholinergic.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Benzamid

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc này (nhất là với metoclopramid) có thể dẫn tới đối kháng tác dụng trên nhu động ruột.

- *Xử lý:* Tránh phối hợp thuốc này vì có nguy cơ thất bại trong điều trị.

Thuốc cholinergic

- *Phân tích*: Phối hợp thuốc không hợp lý, trừ trường hợp nhiễm độc. Có đối kháng dược lý.
- *Xử lý*: Xác định mục tiêu điều trị. Cần phân biệt rành mạch các tác dụng không mong muốn kiểu kháng cholinergic gặp khi dùng những thuốc chống trầm cảm ba vòng và một số hợp chất phenothiazin (như khô miệng, giãn đồng tử) với tác dụng chính của các thuốc kháng cholinergic mà ta cần sử dụng vào mục đích điều trị.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Haloperidol

- *Phân tích:* Tương tác thuốc làm cho các triệu chứng thần kinh phân liệt nặng lên, làm giảm nồng độ haloperidol trong huyết thanh và làm xuất hiện loạn động muộn. Cơ chế chưa rõ. Tương tác xảy ra muộn.
- *Xử lý:* Chỉ dùng các thuốc kháng cholinergic cho người bệnh đang dùng haloperidol khi thật cần. Phải theo dõi người bệnh chặt chẽ. Nếu cần thì hiệu chỉnh liều haloperidol hoặc ngừng dùng thuốc kháng cholinergic.

Tacrin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý đối kháng
- *Xử lý*: Nếu có thể, hoãn kê đơn thuốc kháng cholinergic phối hợp với tacrin. Có nguy cơ thất bại hoàn toàn trong điều trị

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Bromocriptin và các thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện lú lẫn, hay gặp khi dùng phối hợp Lisurid với các thuốc chống Parkinson kháng cholinergic.
- *Xử lý:* Dùng phối hợp này cần phải theo dõi lâm sàng, nhất là khi phối hợp Lisurid với các thuốc chống parkinson có tính chất kháng cholinergic. Cân nhắc nguy cơ theo dạng bào chế thuốc.

Digoxin

- *Phân tích*: Digoxin uống hoà tan chậm có thể có nồng độ tăng trong huyết thanh và tác dụng tăng. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Chưa rõ. Thuốc kháng cholinergic có thể làm giảm co bóp đường tiêu hoá, nên làm tăng thời gian hấp thu.

- *Xử lý:* Phải giám sát người bệnh dùng thuốc digoxin uống hòa tan chậm khi thường xuyên phối hợp với thuốc kháng cholinergic. Theo dõi nồng độ huyết thanh có thể giúp điều chỉnh liều digoxin. Có thể tránh tương tác này bằng cách dùng digoxin elixir hoặc nang.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Gluthetimid có tính kháng cholinergic và an thần. Như vậy phối hợp thuốc này làm tăng tác dụng kháng cholinergic và an thần. Các tác dụng này biểu hiện ở sự ức chế hệ thần kinh trung ương và tăng nguy cơ bí đái, khô miệng, táo bón.
- *Xử lý*: Cần ghi nhớ những tác dụng có hại của loại thuốc này. Nếu phối hợp thuốc là có ích, phải báo cho người bệnh biết những tác dụng có hại đó. Tránh dùng cho người phì đại tuyến tiền liệt và người có nhãn áp cao. Chú ý đến người lái xe, người đứng máy (tăng tác dụng buồn ngủ). Thận trọng cả với dạng thuốc nhỏ mắt.

Medifoxamin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng kháng cholinergic (đặc biệt với các thuốc phenothiazin kháng H_1), do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng này biểu hiện tăng nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý đến tác dụng có hại của phối hợp thuốc này. Nếu xét thấy phối hợp thuốc này có ích, phải báo cho người bệnh biết những tác dụng có hại đó. Tránh dùng cho người phì đại tuyến tiền liệt và người có nhãn áp cao. Thận trọng với người lái xe, người đứng máy (tăng tác dụng buồn ngủ). Thận trọng ngay cả với thuốc nhỏ mắt.

Thuốc chẹn beta (atenolol)

- *Phân tích*: Sinh khả dụng của atenolol có thể tăng khi phối hợp với thuốc kháng cholinergic. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: thuốc kháng cholinergic giữa thuốc chẹn beta ở lâu trong dạ dày, nên làm tăng thuốc hoà tan và tăng sinh khả dụng của thuốc.
- *Xử lý*: Nếu nghi ngờ có tăng thuốc chẹn beta, giảm dần liều nếu cần.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Thuốc kháng cholinergic gây tăng pH ở dạ dày - ruột, do đó làm giảm hấp thu ketoconazol.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh dùng các thuốc kháng cholinergic hai giờ sau khi dùng ketoconazol.

Thuốc chủ vận của morphin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ táo bón do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn.

- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tính tới nhược điểm này, báo cho người bệnh biết. Nếu cần, phải dự kiến trước một đơn thuốc nhuận tràng dùng đường thụt.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amantadin hoặc thuốc tương tự; disopyramid; kháng histamin kháng H_1 an thần; phenothiazin; quinidin hoặc dẫn chất; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng tính chất kháng cholinergic do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng này biểu hiện ở tăng nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Cần lưu ý đến các tác dụng không mong muốn của các thuốc này. Nếu xét phối hợp thuốc này là có ích, phải báo cho người bệnh biết những tác dụng có hại đó. Tránh dùng cho người phì đại tuyến tiền liệt và người có nhãn áp cao.

Metformin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết thanh của metformin có thể tăng, làm tăng tác dụng điều trị và cả tác dụng không mong muốn. Cơ chế thuốc kháng cholinergic có thể làm chậm nhu động đường tiêu hoá, làm tăng hấp thu metformin ở ruột non.
- *Xử lý*: Ở người bệnh dùng metformin, cần giám sát lâm sàng khi bắt đầu hoặc lúc ngừng điều trị thuốc kháng cholinergic. Có thể phải điều chỉnh liều metformin.

Levodopa

- *Phân tích*: Tác dụng điều trị của levodopa có thể bị giảm. Cơ chế có khả năng thuốc kháng cholinergic làm giảm co bóp dạ dày, nên làm tăng bất hoạt levodopa ở dạ dày và làm giảm hấp thu ở ruột. Tương tác xảy ra muộn.
- *Xử lý*: Liều lượng levodopa có thể phải tăng hoặc liều lượng thuốc kháng cholinergic phải giảm.

Thuốc an thần kinh khác (thioxanthen...)

- *Phân tích:* Tăng cường tính kháng cholinergic ở phần lớn các thuốc an thần kinh do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng đó biểu hiện ở tăng nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý các tác dụng không mong muốn của loại thuốc này. Nếu xét phối hợp thuốc này là có ích, phải báo cho người bệnh biết những tác dụng có hại đó. Tránh dùng cho người phì đại tuyến tiền liệt và người có nhãn áp cao.

THUỐC KHÁNG GIÁP TỔNG HỢP

Thuốc được dùng trong các bệnh cường giáp, bệnh Basedow và thời kỳ trước khi cắt bỏ tuyến giáp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENZYLTHIOURACIL viên nén 25 mg

- Basdene viên nén 25 mg

CARBIMAZOL viên nén 5 mg

- Anti-Thyrox viên nén 5 mg
- Neo- Mercazol viên nén 5 mg

METHYLTHIOURACIL

- MTU viên nén 50 mg; 100 mg; 250mg

PROPYLTHIOURACIL viên nén 25 mg; 50 mg

- Propylthiouracil viên nén 25 mg; 50 mg
- Thyrostatic viên nén 50 mg
- Tiotil viên nén 25 mg; 50 mg

THIAMAZOL viên nén 5 mg

- Metizol viên nén 5 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp**: Tuyệt đối chống chỉ định dùng các thuốc này khi có ung thư tuyến giáp phụ thuộc hormon kích thích tuyến giáp (TSH) và bệnh huyết học.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Các thuốc kháng giáp tổng hợp qua được sữa mẹ và có thể gây bướu cổ và suy giáp ở trẻ bú mẹ.
- **Thời kỳ mang thai:** Các thuốc kháng giáp tổng hợp đi qua màng nhau thai và tác động lên tuyến giáp thai nhi gây nguy cơ suy giảm trí tuệ, bướu giáp. ở người bệnh cường giáp và nếu không điều trị thì nguy hiểm, các thuốc kháng giáp tổng hợp sẽ được phối hợp với thyroxin (T4), thuốc này sẽ đảm bảo nhu cầu của thai.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích*: Đây không phải là một tương tác thuốc thật sự, vì suy giáp hoặc cường giáp có thể xuất hiện sau khi điều trị bằng amiodaron. Đây là những tác dụng không mong muốn do có iod trong phân tử amiodaron. Mục tiêu điều trị của một liệu pháp bằng thuốc kháng giáp có thể bị amiodaron làm rối loạn, và gây ra loạn năng tuyến giáp trong thời gian ngắn, trung bình hay dài.
- *Xử lý*: Nếu nhất thiết phải phối hợp, cần biết có thể gặp khó khăn trong cân bằng chức năng tuyến giáp. Suy hoặc cường giáp có thể xảy ra khi điều trị đơn thuần bằng amiodaron. Phải cân nhắc lợi ích và nguy cơ. Trong mọi trường hợp, cường giáp là chống chỉ định dùng amiodaron. Cần nhớ rằng amiodaron có nửa đời là 28 ngày, và các tác dụng của tương tác còn có thể biểu hiện nhiều tuần sau khi ngừng điều trị. Chỉ dựa vào lâm sàng để đánh giá cường giáp do amiodaron là chưa đủ. Thyroxin (T4) có thể tăng trong khi không có cường giáp. Do đó phải định lượng cả tri-iodothyronin (T3), T4, và TSH (hormon kích thích tuyến giáp). T3 và T4 tăng trong khi TSH rất thấp hoặc không thấy, chứng tỏ có nhiễm độc giáp và nhiễm độc giáp này rất khó điều trị, thường phải ngừng amiodaron tạm thời. Điều trị bằng carbimazol có kết quả và có thể tiếp tục điều trị amiodaron nếu cần. Nếu suy giáp do amiodaron, có thể dùng liệu pháp thay thế mà không ngừng amiodaron nếu cần.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Corticosteroid

- *Phân tích*: Tăng đào thải prednisolon khi phối hợp với carbamazole hoặc thiamazol (methimazol). Cơ chế chưa được xác định. Có thể thuốc kháng giáp làm tăng chuyển hoá prednisolon qua xúc tác của enzym gan.
- *Xử lý:* Cần theo dõi để dùng liều cao prednisolon cho người đang dùng carbimazole hoặc thiamazol. Có thể người bệnh Basedow cần prednisolon liều cao hơn bình thường.

Digitalis glycosid

- *Phân tích*: Digitalis tương đối kém tác dụng khi có cường giáp, nên khi điều trị bằng thuốc kháng giáp (carbimazole, hoặc thiamazole) đã tiến triển tốt, phải giảm liều digitalis. Cơ chế: một cách giải thích về đáp ứng thay đổi của digitalis là tim đã thay đổi đáp ứng khi có tăng hoặc giảm nồng độ hormon tuyến giáp. Đối với carbimazole (nhưng không đối với thiamazole), dược

động học của digoxin cũng bị thay đổi, nên nồng độ digoxin huyết thanh thấp hơn.

- *Xử lý*: Khi chức năng tuyến giáp trở lại bình thường do điều trị, liều digoxin có thể phải điều chỉnh (giảm dần) cho thích hợp.

Heparin

- *Phân tích*: Giảm hiệu quả chống đông máu của heparin khi điều trị với Neomercazol do một cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều tuỳ thuộc vào thời gian Howell hoặc thời gian cephalin kaolin lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc kháng giáp.

Lithi

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai thuốc tăng nguy cơ suy giáp và sinh bướu cổ.
- *Xử lý:* Kiểm tra đều đặn nồng độ iod trong máu và TSH trong huyết tương trong và sau khi điều trị bằng lithi.

Sucralfat

- *Phân tích*: Giảm hấp thu của thuốc kháng giáp có thể dẫn đến giảm tác dụng. Tương tác kiểu dược động học về hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh uống các thuốc cách nhau 2 giờ.

Theophylin

- *Phân tích*: Nồng độ huyết thanh của theophylin có thể tăng và gây độc khi dùng cùng với thuốc kháng giáp để điều trị cường giáp. Cơ chế: trạng thái tuyến giáp tác động đến tốc độ chuyển hoá của theophylin. Khi cường giáp có tăng chuyển hoá theophylin; khi suy giáp chuyển hoá theophylin giảm.
- *Xử lý*: Ngay từ đầu phải nghĩ trước đến giảm liều theophylin khi bắt đầu điều trị cường giáp (thí dụ bằng iod phóng xạ, carbimazol, thiamazol, propylthiouracil v.v...). Để tình trạng tuyến giáp ổn định phải mất vài tuần hoặc có khi hàng tháng, cho nên cần phải giám sát liều lượng theophylin trong suốt thời gian đó.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Giảm hiệu quả của thuốc chống đông máu Neomercazol, do một cơ chế không rõ.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều dùng tùy thuộc tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế - INR và/hoặc thời gian Quick lúc bắt đầu, trong và sau khi điều trị bằng thuốc kháng giáp.

THUỐC KHÁNG HISTAMIN KHÁNG H_1 CÓ TÁC DỤNG AN THẦN GÂY BUỒN NGỦ

Thuốc không mang cấu trúc phenothiazin, có những tính chất kháng cholinergic và ức chế hệ thần kinh trung ương

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ANTAZOLIN dung dịch nhỏ mắt 0,5 mg/1mL

- Spersalerg dung dịch nhỏ mắt 0,5 mg/1mL

CINNARIZIN viên nén 25 mg

- Devomir viên nén 25mg
- Stugeron viên nén 25 mg
- Cinarizin viên nén 25 mg
- Vinstu viên nén 25 mg
- Vertizin viên nén 25mg

CHLORPHENIRAMIN: viên nén 4 mg; viên bao 4 mg

- Chlorpheniramin viên nén 4 mg
- Chlorpheniramin viên bao 4 mg
- Và các biệt dược phối hợp với paracetamol như Decolgen, Rhumenol v.v...

CYPROHEPTADIN HYDROCHLORID viên nén 4 mg

- Peritol viên nén 4 mg
- Ciplactin viên nén 4mg
- Cyprodine viên nén 4 mg
- Piriactone viên nén 4 mg

DEXCHLORPHENIRAMIN

- Polaramine viên nén 2mg; 6mg

DIMENHYDRINAT: viên nén 50 mg; 100 mg

- Apo- Dimenhydrinate viên nén 50 mg
- Dimenhydrinate viên nén 50 mg
- Vomina viên nén 100 mg

DIMETINDEN: viên nén 1 mg; gel bôi 1 mg/1g; nang 4 mg

- Fenistil viên nén 1 mg
- Fenistil gel bôi 1 mg/1g
- Fenistil 24 nang 4 mg

DIPHENHYDRAMIN VÀ DẪN CHẤT: viên nén 90 mg; ống tiêm 10 mg/1mL

- Nautamine viên nén 90 mg
- Dimedrol ống tiêm 10 mg/1mL
- Daiticol thuốc nhỏ mắt 1mg/ml (phối hợp với kẽm sulfat)

EMEDASTIN dung dịch nhỏ mắt 0,05%

- Emadine dung dịch nhỏ mắt 0,05%

KETOTIFEN: viên nén 1 mg; siro 1 mg/5mL; siro 0,02%

- Asthafen viên nén 1 mg
- Broncast viên nén 1 mg
- Broncast siro 1 mg/5 mL
- Ketof siro 0,02% lọ 200 mL
- Unifen viên nén 1 mg

PHENIRAMIN

- Trimeton viên nén 75 mg

PIZOTIFEN

- Sandomigran viên nén 0,5 mg

PROMETHAZIN: kem bôi da 2%; siro 0,1%

- Phenergan: kem bôi da 2%, siro 0,1%
- Pipolphen: viên nén 25 mg, ống tiêm 50mg/2ml
- Promethazin kem bôi da 2%
- Promethazin siro 0,1%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Rượu:** Tuyệt đối không nên uống rượu và các chế phẩm có rượu trong khi điều trị, vì làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- **Tăng nhãn áp:** Ở mắt, những thuốc này có thể ức chế sự kích thích tiết acetylcholin gây ra giãn đồng tử (giãn đồng tử thụ động) và liệt điều tiết, kèm theo tăng nhãn áp, có thể dẫn đến tăng nhãn áp cấp tính ở đối tượng có cơ địa góc mống mắt - giác mạc hẹp.

- **Thời kỳ mang thai:** Mặc dầu mang thai không phải là một chống chỉ định, cần thận trọng, tránh uống loại thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ.
- **Phì đại tuyến tiền liệt; u tuyến tiền liệt:** Nguy cơ bí đái do giảm trương lực co bóp niệu đạo và ức chế một phần co bóp bàng quang.
- **Suy gan:** Phải lưu ý những tác dụng không mong muốn của một số thuốc kháng histamin.
- **Suy thận:** Người suy thận có thể nhạy cảm hơn với những tác dụng không mong muốn kiểu kháng cholinergic của các thuốc này.

Thận trọng: mức độ 2

- **Các trường hợp khác**: Chú ý trường hợp hẹp môn vị.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú :** Thuốc kháng histamin có thể làm giảm tiết sữa và qua được sữa mẹ với số lượng thấp.
- **Trẻ em:** Trẻ em có thể nhạy cảm hơn với các tác dụng an thần và kháng cholinergic của các thuốc này.
- **Người bệnh cao tuổi**: Người bệnh cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với tác dụng không mong muốn kiểu kháng cholinergic của các thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: Mức độ 3

Rượu

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần buồn ngủ. Một số thuốc có thể có tác dụng tâm thần-vận động, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác kiểu dược lực.
- *Xử lý*: Không uống rượu hoặc chế phẩm có rượu khi dùng thuốc này. Nguy cơ an thần buồn ngủ đặc biệt nguy hiểm cho người lái xe hoặc vận hành máy.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Amantadin có thể làm xuất hiện các tác dụng gây lú lẫn và ảo giác của các thuốc kháng cholinergic. Ketotifen và oxadomid hình như không có tác dụng kháng cholinergic.
- *Xử lý*: Khi xảy ra các tác dụng không mong muốn nghi do tương tác, phải điều chỉnh liều các thuốc kháng cholinergic khi dùng amantadin đồng thời. Cho người bệnh biết các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra để điều chỉnh liều thích hợp.

Amineptin

- *Phân tích*: Tăng ức chế thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Hơn nữa, nếu bắt đầu bị phụ thuộc thuốc, sự phối hợp hai thuốc có thể làm tăng nhanh nguy cơ phụ thuộc thuốc.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phải phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo khi lái xe hoặc vận hành máy.

Buspiron; procarbazin

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng an thần buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực.
- *Xử lý:* Chú ý đến sự giảm tỉnh táo khi lái xe hoặc vận hành máy.

Clozapin; quinidin hoặc dẫn xuất

- *Phân tích*: Tăng tính kháng cholinergic do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn, như tăng các nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những bất lợi của loại thuốc này. Nếu cần phối hợp, báo cho người bệnh về những bất lợi này. Tránh dùng cho người bị bệnh tuyến tiền liệt hoặc bị tăng nhãn áp.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estrogen- progestogen

- *Phân tích*: Nguy cơ tiết nhiều sữa bất thường (chỉ thấy với flunarizin).
- *Xử lý:* Giám sát lâm sàng. Thông báo cho người bệnh.

Histamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp này bình thường không hợp lý; có thể được dùng trong trường hợp quá liều thuốc kháng histamin.
- *Xử lý*: Nếu một trong hai thuốc không được sử dụng như thuốc giải độc cho thuốc kia, thì kê hai thuốc này là không hợp lý vì có đối kháng dược lý.

Medifoxamin

- *Phân tích*: Tăng các tính chất kháng cholinergic (nhất là với các kháng H_1 loại phenothiazin) do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn, như tăng nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón. Chú ý là ketotifen và oxatomid hình như không có tác dụng kháng cholinergic. Vậy tương tác này không xảy ra với các thuốc đó.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những bất lợi của loại thuốc này. Nếu cần phối hợp, phải cho người bệnh biết những bất lợi đó. Tránh dùng cho người phì đại tuyến tiền liệt hoặc tăng nhãn áp. Nguy cơ tuỳ thuộc dạng bào chế sử dụng (dùng tại chỗ); thận trọng khi dùng thuốc nhỏ mắt.

Thuốc cholinergic

- *Phân tích:* Tính chất kháng cholinergic của các thuốc kháng histamin có thể đối kháng tác dụng cholinergic muốn có. Chú ý ketotifen và oxadomid có ít hoặc không có tác dụng kháng cholinergic.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ thất bại hoặc giảm hiệu quả điều trị nếu mục tiêu điều trị chính cần phải kê đơn thuốc cholinergic. Hỏi người bệnh khi đến lĩnh thuốc theo đơn lần sau về hiệu quả điều trị. Tác dụng kháng cholinergic có thể yếu hoặc vừa (dạng dùng tại chỗ: thuốc nhỏ mắt).

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Baclofen; carbamazepin; chất chủ vận của morphin; metyldopa; oxaflozan; primidon hoặc dẫn xuất; reserpin; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng gây buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực học.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu phải phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo ở khi lái xe và vận hành máy.

Barbituric; benzamid; benzodiazepin; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; citalopram; dextropropoxyphen; ethosuximid; fluoxetin; fluvoxamin; interferon alpha tái tổ hợp; mianserin; paroxetin; phenytoin; thuốc an thần kinh các loại (nhóm thioxanthen); thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương các loại

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng gây buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực học.
- *Xử lý*: Chú ý tới giảm tỉnh táo khi lái xe hoặc vận hành máy.

Citalopram

- *Phân tích:* Tăng tác dụng an thần của chất ức chế tái thu nhận serotonin.
- *Xử lý:* Chú ý việc uống rượu đồng thời khiến lái xe và vận hành máy trở nên nguy hiểm.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng buồn ngủ. Tương tác kiểu dược lực. Với liều thông thường, rilmenidin không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc này.

- *Xử lý*: Phải điều chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp thuốc. Chú ý đến giảm tỉnh táo khi lái xe hoặc vận hành máy.

Disopyramid

- *Phân tích*: Tăng tính kháng cholinergic của phần lớn các kháng H_1 (trong đó một số thuộc nhóm phenothiazin) biểu hiện khô miệng, bí tiểu tiện và táo bón. Ketotifen và oxadomid hình như không có tác dụng kháng cholinergic. Cần theo dõi.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những bất lợi của loại thuốc này. Nếu phải phối hợp, thông báo cho người bệnh về những bất lợi này. Tránh dùng cho người bệnh tuyến tiền liệt hoặc tăng nhãn áp. Nguy cơ tuỳ thuộc cả dạng bào chế (dạng dùng ngoài). Thận trọng khi dùng thuốc nhỏ mắt.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Gluthetimid có tính kháng cholinergic và an thần. Phối hợp thuốc dẫn đến tăng các tác dụng kháng cholinergic và an thần, làm ức chế hệ thần kinh trung ương và tăng nguy cơ bí đái, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý*: Cần lưu ý những bất lợi của loại thuốc này. Nếu cần phối hợp, phải thông báo cho người bệnh về những bất lợi này. Tránh dùng cho người bệnh tuyến tiền liệt hoặc tăng nhãn áp. Thận trọng với người vận hành máy hoặc lái xe (tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ). Nguy cơ còn tuỳ thuộc dạng bào chế (dùng tại chỗ); thận trọng với thuốc nhỏ mắt.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng ức chế hệ thần kinh trung ương kèm theo an thần mạnh có hại, đặc biệt ở người lái xe hoặc vận hành máy.
- *Xử lý*: Phải lưu ý đến tăng tác dụng an thần. Khuyên người bệnh không lái xe, không vận hành máy.

Phenothiazin

- *Phân tích:* Tương tác kiểu dược lý. Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Nhiều thuốc kháng histamin an thần có cấu trúc phenothiazin.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều hai thuốc, nếu cần phối hợp. Chú ý đến giảm tỉnh táo khi lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu phải phối hợp hai thuốc, cần lưu ý nguy cơ này khi gây mê và khi chọn liều.

Thuốc kháng cholinergic; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tính kháng cholinergic do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn, như nguy cơ bí tiểu tiện, khô miệng và táo bón.
- *Xử lý:* Cần lưu ý những bất lợi của loại thuốc này. Nếu vì mục tiêu điều trị phải phối hợp thì thông báo cho người bệnh về những bất lợi này. Tránh dùng cho người bệnh tuyến tiền liệt và tăng nhãn áp.

Thuốc ức chế monoamino oxydase không chọn lọc

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc ức chế MAO có thể kéo dài tác dụng kháng cholinergic và ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp thuốc. Nếu có thể, nên thay đổi thuốc.

THUỐC KHÁNG HISTAMIN KHÁNG H_1 KHÔNG AN THẦN

Thuốc kháng histamin H_1 mà tác dụng an thần, gây buồn ngủ yếu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ASTEMIZOL viên nén 5 mg; 10 mg

- Acenal viên nén 10 mg
- Astelong viên nén 10 mg
- Astemizol viên nén 10 mg
- Histalong viên nén 5 mg; 10 mg

CETIRIZIN: viên nén bao 10 mg; viên nén 10 mg; thuốc giọt uống 10 mg/mL; dung dịch uống 1 mg/1mL

- Allercet viên nén 10 mg
- Cerlergic viên nén bao 10mg
- Cetrine viên nén bao 10 mg
- Rhinil viên nén 10mg
- Utizine viên nén bao 10 mg
- Zyrtec viên nén 10 mg
- Zyrtec thuốc giọt uống 10 mg/mL
- Zyrtec dung dịch uống 1 mg/1mL x 75 mL

FEXOFENADIN viên nén bao 60 mg

- Altiva viên nén bao 60 mg

- Fexofast viên nén bao 120 mg; 180mg
- Telfast BD 60 mg
- Telfast HD viên bao 180 mg

LORATADIN: siro 5 mg/ 5 mL; viên nén 10 mg

- Clarityne siro 5 mg/ 5 mL
- Clarityne viên nén 10 mg
- Eftilora viên nén 10 mg
- Histalor viên nén 10 mg
- Loratin viên nén 10 mg
- Lorfast và Lorinol viên nén 10 mg

MIZOLASTIN viên bao phim giải phóng chậm 10 mg

- Mizollen viên bao phim giải phóng chậm 10 mg

OLOPATADIN dung dịch nhỏ mắt 0,1%

- Patanol dung dịch nhỏ mắt 0,1% lọ 5 mL

TERFENADIN: viên nén 60 mg; 120 mg; hỗn dịch uống 30 mg/ 5 mL; viên nén tan chậm 60 mg

- Tafedine viên nén 60 mg
- Teldane viên nén 60 mg; 120 mg
- Teldane hỗn dịch uống 30 mg/ 5 mL x 120 mL
- Tenadine viên nén 60 mg
- Terfenadine viên nén 60 mg
- Trexydin viên nén tan chậm 60 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Suy thận**: Không được dùng cetirizin khi suy thận. Nếu suy thận vừa, giảm nửa liều thông thường.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Phụ nữ thời kỳ cho con bú không nên dùng.
- **Thời kỳ mang thai:** Thận trọng, không nên dùng vì chưa đủ thời gian theo dõi đối với một số thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Macrolid; kháng sinh khác: quinoprestin/dalfopristin; telithromycin

- *Phân tích*: Trong tình hình hiểu biết hiện nay của chúng ta về các macrolid: erythromycin tiêm tĩnh mạch và josamycin có thể dễ gây xoắn đỉnh khi phối hợp với astemizol (giảm dị hoá các thuốc kháng histamin ở gan).
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này. Chọn một kháng sinh tiêm khác hoặc một thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần khác không có tác dụng có hại như vậy (cetirizin hoặc loratadin).

Moxifloxacin, sparfloxacin (nhóm quinolon): tăng nguy cơ loạn nhịp thất khi phối hợp với mizolastin hoặc terfenadin.

- *Phân tích*: Tương tác được mô tả với astemizol, một kháng histamin H_1 không an thần và sparfloxacin. Tăng nguy cơ xoắn đỉnh. Đôi khi tiến triển thành rung thất gây tử vong.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Chọn hoặc một fluoroquinolon khác, hoặc một thuốc kháng histamin không an thần khác không gây xoắn đỉnh (cetirizin hoặc loratadin).

Quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh, do hiệp đồng các tác dụng điện sinh lý. Tương tác kiểu dược lực học.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp này. Tìm thuốc thay thế.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Giảm chuyển hoá astemizol ở gan, gây ra bởi ketoconazol, itraconazol, có thể dễ gây xoắn đỉnh. Không được mô tả với cetirizin và loratadin.
- *Xử lý*: Vì nguy cơ, không nên phối hợp với astemizol. Chọn một thuốc kháng histamin không gây buồn ngủ khác không có những bất lợi này.

Thuốc chống virus: amprenavir, efavirenz, indinavir; nelfinavir; ritonavir và saquinavir: làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất khi phối hợp với terfenadin.

- *Phân tích:* Các thuốc chống virus này có ái lực mạnh với isoenzym $3A_4$ của các cytochrom P_{450}, dẫn đến giảm chuyển hoá các thuốc được chuyển hoá chủ yếu bởi isoenzym đó bởi hiện tượng cạnh tranh và vì vậy làm tăng nồng độ trong huyết tương và độc tính của chúng. Tăng độc tính với tim với sự kéo

dài khoảng QT và có thể xuất hiện xoắn đỉnh. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc. Amprenavir có khả năng làm tăng nồng độ huyết tương của loratadin.

- *Xử lý*: Tránh phối hợp này. Tìm thuốc thay thế.

Thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT: amiodaron; benzamid; bepridil; bretylium; disopiramid; halofantrin; pentamidin; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol; vincamin; flecainid; mexiletin; procainamid; propafenon

- *Phân tích*: Tương tác chỉ được mô tả với astemizol, terfenadin là các thuốc kháng histamin H_1 được coi như không an thần. Tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Đôi khi tiến triển thành rung tâm thất gây tử vong.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp. Chọn một thuốc kháng histamin không gây buồn ngủ khác không gây ra xoắn đỉnh (cetirizin, loratidin).

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amphotericin B

- *Phân tích:* Tương tác chỉ thấy với một thuốc kháng histamin không gây buồn ngủ là astemizol. Amphotericin B tiêm gây hạ kali máu. Hạ kali máu (nhưng cả tiêu chảy kéo dài, cũng có thể gây mất nước và điện giải) là một yếu tố dễ gây xoắn đỉnh. Nguy cơ tăng khi các thuốc làm giảm kali máu được phối hợp với những thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Chọn các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu vẫn phải duy trì phối hợp, thì giám sát kali máu và nếu cần, bổ sung kali.

Thuốc lợi tiểu hạ kali máu; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; thuốc nhuận tràng kích thích; corticoid khoáng; tetracosactid

- *Phân tích*: Tương tác được ghi với thuốc kháng histamin không an thần: astemizol hoặc terfenadin. Hạ kali máu (nhưng cả tiêu chảy kéo dài cũng có thể gây mất nước và điện giải) là một yếu tố dễ gây xoắn đỉnh. Nguy cơ tăng khi các thuốc làm hạ kali máu được phối hợp với những thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Không nên phối hợp. Chọn các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu vẫn phải phối hợp, thì giám sát kali máu và nếu cần, bổ sung kali.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Histamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Phối hợp thông thường không hợp lý, có thể sử dụng trong trường hợp quá liều histamin.
- *Xử lý*: Nếu kháng histamin không được sử dụng như thuốc giải độc cho thuốc kia, việc kê đơn hai thuốc này là không hợp lý vì có đối kháng dược lý.

THUỐC KIỀM HOÁ NƯỚC TIỂU

Là những thuốc làm tăng pH nước tiểu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NATRI VÀ KALI CITRAT thuốc cốm uống 4%

- Foncitril 4000 thuốc cốm uống 4%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trạng thái khác**: Nguy cơ hạ calci trong máu.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận:** Nguy cơ rối loạn kali máu và nhiễm kiềm máu. Theo dõi điện giải trong máu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Acid ascorbic

- *Phân tích*: Acid ascorbic là chất acid hoá nước tiểu, dùng dưới dạng vitamin C. Với các chất kiềm hoá nước tiểu, sẽ có sự trung hoà pH nước tiểu nếu dùng vitamin C liều cao (vượt quá 2g).
- *Xử lý*: Trong một số hoàn cảnh điều trị, theo dõi pH của nước tiểu sẽ có ích. Đo pH nước tiểu bằng giấy chỉ thị. Tất cả phụ thuộc vào mục đích của điều trị. Khi cần kiềm hoá nước tiểu, không ghi đơn dùng vitamin C đồng thời và nhắc người bệnh không tự ý dùng vitamin C.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Ephedrin hoặc pseudoephedrin

- *Phân tích:* Kiềm hoá nước tiểu làm tăng nửa đời và làm giảm sự đào thải của ephedrin và pseudoephedrin, do đó tác dụng điều trị và độc tính tăng lên. Lý do là khi pH của nước tiểu tăng, sự tái hấp thu của thuốc ở ống thận cũng tăng lên.
- *Xử lý*: Phải giảm liều ephedrin, pseudoephedrin khi dùng cùng với các thuốc kiềm hoá nước tiểu.

Lithi

- *Phân tích*: Kiềm hoá nước tiểu làm giảm nồng độ lithi trong huyết tương, như vậy kết quả điều trị sẽ giảm. Cơ chế là do độ kiềm trong nước tiểu làm tăng sự thanh lọc lithi ở thận.
- *Xử lý*: Tránh dùng những thuốc kiềm hoá nước tiểu với liều cao (như các thuốc kháng acid chứa natri bicarbonat) đối với những người bệnh dùng lithium.

Tetracyclin (các cyclin)

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các tetracyclin với các thuốc kiềm hoá nước tiểu có thể làm tăng mạnh sự đào thải tetracyclin và làm giảm nồng độ thuốc này trong máu, làm giảm đáp ứng chữa bệnh của thuốc. Cơ chế có thể do môi trường kiềm trong nước tiểu làm giảm khả năng tái hấp thu thuốc ở ống thận.
- *Xử lý*: Dùng hai loại thuốc này cách nhau ít nhất 3 đến 4 giờ. Như vậy vẫn có thể chưa tránh được tương tác thuốc, phải dùng tetracyclin với liều cao hơn.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Chất acid hoá nước tiểu

- *Phân tích:* Trung hoà hoá- lý
- *Xử lý*: Kết hợp hợp lý hay bất hợp lý tuỳ theo sự trung hoà hoá-lý phù hợp hoặc không phù hợp với mục đích điều trị (trung hoà tính base).

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Thuốc cho đủ liều để kiềm hoá nước tiểu có thể làm tăng tái hấp thu amphetamin ở ống thận. Các chất acid hoá nước tiểu làm tăng thải amphetamin (pH khoảng 5). Amphetamin là một base được thải qua thận. Trong môi trường acid, có ít amphetamin ở dạng không bị phân cực Ngược lại, các chất kiềm hoá nước tiểu (pH khoảng 8) làm giảm rất nhiều sự đào thải amphetamin qua nước tiểu. Trong y văn, đã thông báo nhiều trường hợp loạn tâm thần do amphetamin bị giữ lại ở người bệnh có nước tiểu kiềm tính (tương tác đã được xác định rõ).
- *Xử lý:* Acid hoá nước tiểu có lợi khi dùng amphetamin quá liều nhằm tạo điều kiện đào thải chất này (tương tác có lợi). Ngược lại, liệu pháp dùng amphetamin có thể bị thất bại nếu đào thải amphetamin xảy ra quá nhanh (vì acid hoá nước tiểu), hoặc gây ra loạn tâm thần do ứ amphetamin (vì kiềm hoá nước tiểu).

Methenamin

- *Phân tích:* Hoạt tính của methenamin là do bị thủy phân trong nước tiểu tạo thành formol (tác dụng sát khuẩn) và amoniac. Sự thủy phân này chỉ xảy ra

khi nước tiểu có pH acid. Do vậy, nên phối hợp chất này với một chất acid hoá nước tiểu để tạo điều kiện cho sự thủy phân; pH nước tiểu tăng trên 5 sẽ ức chế hoạt tính của methenamin.

- *Xử lý*: Tránh ghi đơn đồng thời một chất kiềm hoá nước tiểu với methenamin. Cũng tránh kê đơn những thuốc kháng acid có các hydroxyd nhôm, calci, magnesi vì chúng làm tăng pH nước tiểu. Với methenamin, pH nước tiểu thích hợp là thấp hơn hoặc bằng 5.

Methotrexat

- *Phân tích:* Natri bicarbonat làm tăng thải methotrexat qua thận.
- *Xử lý*: Tính chất trên tạo điều kiện để tăng thải methotrexat khi dùng liều cao và để tránh kết tủa methotrexat trong ống thận.

Mexiletin

- *Phân tích:* Kiềm hoá nước tiểu có thể làm giảm đào thải mexiletin qua thận. Tương tác này, ghi trong y văn, cho thấy có thay đổi tác dụng lâm sàng khi phối hợp thuốc.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thứ thuốc, phải theo dõi những kết quả lâm sàng và phải ý thức được những thay đổi có thể có về tác dụng dược lý của mexiletin.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Trong môi trường acid, phần lớn lượng quinidin được thải qua thận dưới dạng phân cực. Trong môi trường kiềm, quinidin tới thận dưới dạng không phân cực và được tái hấp thu. Như vậy trong trường hợp sau, tùy theo giá trị của pH, có nguy cơ tăng nồng độ của quinidin trong huyết tương, gây quá liều.
- *Xử lý:* Trong một số hoàn cảnh điều trị, theo dõi pH nước tiểu là có ích. Có thể đo pH bằng băng giấy chỉ thị để kiểm tra tính acid hay tính kiềm của nước tiểu. Trong trường hợp nước tiểu kiềm tính, cần theo dõi điện tâm đồ và nồng độ quinidin trong huyết thanh. Từ đó, hiệu chỉnh lại liều lượng trong thời gian điều trị và lúc ngừng điều trị với chất kiềm hoá nước tiểu. Thuốc kháng acid có thể làm thay đổi pH vì làm kiềm hoá nước tiểu, nhưng trường hợp này, tương tác xảy ra yếu hơn do kiềm hoá thường không đủ. Tuy nhiên vẫn phải theo dõi việc phối hợp thuốc này.

Salicylat hay dẫn chất

- *Phân tích:* Kiềm hoá nước tiểu sẽ làm tăng độ thanh lọc các salicylat và dẫn chất (như aspirin) ở thận, làm giảm nồng độ các chất này trong huyết thanh. Sự thanh lọc các salicylat tăng lên đột ngột khi pH của nước tiểu tăng đến giá trị 7 trở lên.

- *Xử lý*: Khi người bệnh dùng salicylat đồng thời với một thuốc kiềm hoá nước tiểu, thì phải dùng salicylat với liều cao hơn khi không dùng thuốc kiềm hoá nước tiểu đồng thời. Việc xác định liều dùng dựa vào kết quả việc định lượng salicylat trong máu và đo pH của nước tiểu. Mặt khác, sự kiềm hoá nước tiểu sẽ làm giảm độc tính của salicylat khi dùng liều quá cao. Khi phải dùng salicylat cùng với thuốc kháng acid ở dạ dày, phải dùng hai loại thuốc này cách nhau ít nhất hai giờ.

Sulfonylurea: clorpropamid

- *Phân tích:* Kiềm hoá nước tiểu bằng một thuốc như natri bicarbonat có thể làm tăng đào thải clorpropamid. Tương tác này có thể có ích trong điều trị nhiễm độc clorpropamid. Nhưng nếu uống natri bicarbonat vì lý do khác, có thể làm giảm tác dụng điều trị của clorpropamid. Tương tác xảy ra muộn. Cơ chế clorpropamid sẽ tăng thải qua thận khi pH nước tiểu tăng.
- *Xử lý:* Kiềm hoá nước tiểu có thể giúp ích trong điều trị nhiễm độc clorpropamid. Liều clorpropamid có thể cần phải tăng nếu người bệnh thường xuyên dùng natri bicarbonat. Phải giám sát glucose máu trong khi phối hợp.

THUỐC LÀM TAN HUYẾT KHỐI

Thuốc làm tan cục máu đông dùng trong giai đoạn cấp cứu nhồi máu cơ tim (trong vòng 6 giờ)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALTEPLASE lọ tiêm 10 mg; 20 mg; 50 mg

- Actilyse lọ tiêm 10 mg; 20 mg; 50 mg

ANISTREPLASE lọ tiêm 30 IU

- Eminase lọ tiêm 30 IU

UROKINASE dung dịch tiêm 250.000 IU/lọ; 500.000 IU/lọ

- Urokinase- KGCC dung dịch tiêm 250.000 IU/lọ; 500.000 IU/lọ
- KD - Unase bột pha dung dịch tiêm 500.000 IU/lọ

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Chống chỉ định trong 18 tuần đầu thai kỳ (nguy cơ bong nhau thai) sau thời gian này, cân nhắc tương quan nguy cơ / lợi ích.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thận trọng
- **Tăng huyết áp:** Khi bệnh nghiêm trọng, không kiểm soát được.
- **Suy gan**: Khi nghiêm trọng.
- **Các trường hợp khác**: Viêm màng trong tim do vi khuẩn, viêm tụy cấp, có tiền sử tai biến mạch mãu não hay phẫu thuật não tủy trước đây không quá hai tháng, chảy máu nội nghiêm trọng, những biến đổi thể tạng hoặc mắc phải về cầm máu. Chấn thương nghiêm trọng hay mới phẫu thuật.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em, trẻ còn bú**: Do chưa có những nghiên cứu vấn đề này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu, chủ yếu với các cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol (như latamoxef, cefoperazon, cefamandol, cefmenoxim, cefotetan). Nhân này có tính chất như một dẫn chất coumarin, có tác dụng chống đông máu (kháng vitamin K), như vậy sẽ bổ sung tính chất chống đông máu vào tính chất hoặc kháng vitamin K, hoặc chống kết tập tiểu cầu của các chất đang xét.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc, chủ yếu với latamoxef, do tăng nguy cơ chảy máu. Cần cảnh giác khi dùng liều cao các kháng sinh này.

Heparin; indometacin hoặc dẫn chất; pentoxyfilin; pyrazol

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Thông thường, kê đơn và dùng các thuốc làm tan huyết khối phải do các bác sĩ được đào tạo chuyên khoa (bác sĩ tim mạch và bác sĩ của các đội cấp cứu) đảm nhiệm, vì thuốc có phạm vi điều trị hẹp và cách dùng thuốc tinh vi. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi qua những xét nghiệm đông máu thích hợp như thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin. Tốt nhất, nếu có thể, tìm liệu pháp khác.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Natri valproat có thể gây giảm tiểu cầu, giảm prothrombin máu và giảm kết tập tiểu cầu. Như vậy, có thể gây chảy máu ở những người bệnh dùng thuốc chống đông máu uống, heparin hay các thuốc làm tan huyết khối.

- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc, và tuỳ theo thuốc chống đông máu đã dùng, tăng cường theo dõi số lượng tiểu cầu, thời gian Howell, thời gian chảy máu, tỉ lệ prothrombin, tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế- INR, test thử đông máu toàn phần TCA.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Dipyridamol; salicylat; ticlopidin; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Phối hợp với tất cả các thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Thông thường kê đơn và dùng các thuốc làm tan huyết khối, phải do bác sĩ chuyên khoa (bác sĩ tim mạch, và bác sĩ đội cấp cứu) đảm nhiệm vì thuốc có phạm vi điều trị hẹp, và cách dùng thuốc tinh vi. Nếu cần phối hợp thuốc này, bắt buộc phải theo dõi các test thử đông máu thích hợp như thời gian Howell, thời gian cephalin kaolin. Nếu có thể, dùng một liệu pháp khác.

Dextran

- *Phân tích*: Dextran là chất ức chế tiểu cầu. Với các thuốc có tính chất chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu, phải tránh hoặc kiểm soát được nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp thuốc này vì khó quản lý được mức giảm đông máu mong muốn và nguy cơ chảy máu kèm theo.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu. Cần được một bác sĩ chuyên khoa quản lý.
- *Xử lý*: Thông thường kê đơn và dùng các thuốc làm tan huyết khối, phải do bác sĩ chuyên khoa (bác sĩ tim mạch, và bác sĩ đội cấp cứu) đảm nhiệm vì thuốc có phạm vi điều trị hẹp, và cách dùng thuốc tinh vi. Kiểm tra chắc chắn người bệnh không điều trị bằng thuốc chống đông máu. Nếu có, phải tính đến tương tác này.

THUỐC LÀM THAY ĐỔI CHẤT NHẦY PHẾ QUẢN

Thuốc tiêu chất nhầy và điều hoà chất nhầy làm dễ long đờm

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BÔM PÊRU, CỒN CÁNH KIẾN TRẮNG, CỒN KHUYNH DIỆP, MENTHOL, TINH DẦU LAVANDE, THYM

- Balsofumine Menthol 1 % dạng xông họng
- Balsofumine Menthol 4 % dạng xông họng

BROMHEXIN

- Bisolvon viên nén 8 mg
- Bisolvon ống tiêm 4 mg
- Dosulvon viên nén 8mg
- Paxirasol viên nén 8mg
- Zedex-siro (phối hợp với dextromethorphan)

CARBOCYSTEIN: viên nang 375 mg; siro

- Bronchathiol dung dịch uống 7,5 g/150 mL; 2,5g/125 mL
- Bronchokod siro 2g/100 mL; 5g/100 mL
- Bronchocyst siro 7,5g/150 mL
- Fluditec siro 2 và 5%
- Solmux Broncho nang 500 mg với 2 mg salbutamol

CLORHEXIN

- Drill viên ngậm

BROMOFORM, CODEIN, CINEOL, GAIACOL, PHENOL, LONG NÃO NANG MỀM; SIRO, THUỐC ĐẠN

- Eucalyptine viên đạn
- Eucalyptine siro
- Eucalyptine nang mềm

ACETYLCYSTEIN: ống khí dung; gói thuốc cốm; viên nén 100 mg, 200 mg

- Acemuc gói thuốc cốm 200 mg
- Exomuc viên 100mg; 200 mg
- Fluimucil thuốc tiêm 5 g
- Mucomyst gói thuốc cốm 200 mg
- Muxystine gói thuốc cốm 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần thận trọng: mức độ 2

- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày:** Với các dẫn chất của acetylcystein.

THUỐC GÂY MÊ BARBITURIC

Là những thuốc gây mê, dẫn chất của acid barbituric, dùng trong phẫu thuật thời gian ngắn. Một số tương tác đã xảy ra do tác dụng cảm ứng enzym của barbituric, tác dụng này chỉ biểu hiện sau nhiều lần dùng thuốc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

THIOPENTAL NATRI thuốc tiêm 0,5 g; 1 g

- Nesdonal thuốc tiêm 0,5 g; 1 g
- Pentothal thuốc tiêm 0,5 g; 1 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Rối loạn chuyển hoá porphyrin**: Ở người có tố bẩm mắc bệnh này, có nguy cơ rối loạn chuyển hoá porphyrin do cảm ứng tổng hợp ALA - synthetase, kéo theo tổng hợp các porphyrin kèm đau bụng, nôn, rối loạn tâm thần và thần kinh (liệt mềm hai chi dưới ngoại biên), nhất là khi rối loạn chuyển hoá porphyrin từng cơn cấp tính.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai:** Nghi ngờ gây dị tật ở thai nhi.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy tim:** Do tác dụng làm giảm trương lực và làm giảm co cơ tim, với liều gây ngủ, các barbituric gây ra ức chế cơ tim không đáng kể, trừ trường hợp suy tim.
- **Suy gan:** Phần lớn các barbituric chuyển hoá ở gan, vì vậy suy gan làm chậm bất hoạt chúng và làm tăng độc tính của chúng.
- **Suy thận:** Phenobarbital được đào thải một phần dưới dạng còn hoạt tính qua thận, cho nên hiện tượng suy thận làm tăng độc tính của nó.
- **Suy hô hấp, hen:** Barbituric ức chế các trung tâm hô hấp ở hành não.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Benzamid

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.

- *Xử lý*: Tính tới tăng nguy cơ suy hô hấp khi gây mê.

Bepridil

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hay các thuốc gây hạ huyết áp với các thuốc gây mê barbituric có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải phẫu thuật, cần báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đang dùng.

Viloxazin

- *Phân tích:* Đây là trường hợp phối hợp hai thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương. Bác sĩ gây mê phải lưu ý tới hiệp đồng các tác dụng dược lý.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải phẫu thuật cần thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Benzodiazepin; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; dextropropoxyphen; fluoxetin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; kháng histamin kháng H_1 an thần; medifoxamin; mianserin; oxaflozan; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin; reserpin; rượu; thuốc an thần kinh các loại; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc tương tự; thuốc chủ vận của morphin; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, phải tính tới nguy cơ này khi gây mê và khi chọn liều dùng.

Diazoxid; dihydropyridin; diltiazem; furosemid hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc thuốc tương tự; levodopa; methyldopa; nitrat chống đau thắt ngực; thuốc chẹn beta; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali; thuốc ức chế enzym chuyển đổi

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hoặc các thuốc có thể làm hạ huyết áp với thuốc gây mê barbituric có thể gây tụt huyết nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh phải phẫu thuật cần thông báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đang dùng.

Fluvoxamin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Khi phải phẫu thuật, khuyên người bệnh đang dùng nhiều thuốc thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đã dùng.

Sotalol

- *Phân tích*: Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hay các thuốc có thể gây hạ huyết áp với các thuốc mê barbituric có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Thuốc gây mê được dùng tại bệnh viện dưới sự theo dõi chặt chẽ. Bác sĩ gây mê, trong cuộc khám bệnh trước khi phẫu thuật, phải lưu ý các yếu tố này để tính liều thuốc mê cần thiết.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, phải lưu ý nguy cơ này khi gây mê và khi xác định liều dùng. Khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê biết mình đang dùng thuốc ức chế MAO.

THUỐC GÂY MÊ VÀ TIỀN MÊ

Ngoài hai loại barbituric và halogen hoá bay hơi, tính đa dạng của các thuốc gây mê đã dẫn tới yêu cầu chỉ rõ các nhóm có thể gây nguy cơ, để người bệnh cảnh giác và báo cho người gây mê những thuốc mình đang dùng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ETOMIDAT nhũ dịch tiêm 20 mg/10 mL

- Etomidate Lipuro nhũ dịch tiêm truyền 20 mg/ống10 mL

KETAMIN dung dịch tiêm lọ 500 mg/10mL

- Calypsol dung dịch tiêm lọ 500 mg/10mL
- Ketalar: dung dịch tiêm 500 mg/10mL; lọ 250 mg/20 mL

MIDAZOLAM ống tiêm 5 mg/1mL

- Hypnovel dung dịch tiêm 5 mg/1mL
- Fulsed dung dịch tiêm 1 mg/1mL

PROPOFOL ống tiêm 200 mg/20 mL

- Recofol Lipuro 1% nhũ dịch tiêm truyền 1%

PROFOL dung dịch tiêm 200 mg/20 mL

- Proprofol lipuro 1% nhũ dịch tiêm truyền 1%

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ

- *Phân tích*: Tương tác phải tính đến, do aminosid phong bế được chỗ nối thần kinh-cơ.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Amphetamin hoặc các dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác phải tính đến, tuỳ theo tác dụng cường giao cảm gián tiếp.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đang dùng.

Benzamid; benzodiazepin; fluvoxamin; glycosid trợ tim; guanethidin hoặc thuốc tương tự; levodopa; mianserin; medifoxamin; thuốc an thần kinh các loại; oxaflozan; phenothiazin; procarbazin; reserpin; theophyllin hoặc dẫn chất; viloxazin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần gây buồn ngủ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Các thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích*: Do có thể có rối loạn về nước và điện giải.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc chẹn alpha

- *Phân tích*: Có thể có nguy cơ giảm tác dụng co mạch.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc chẹn beta - sotalol

- *Phân tích*: Tương tác phải tính đến, tuỳ theo tác động đến tim và làm chậm nhịp tim của một số thuốc chẹn beta.

- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật cần thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Do những tác dụng trên tim của các thuốc giống beta.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn tới kéo dài tác dụng của levodopa, và điều này giải thích việc kê đơn cùng với chất này. Như vậy, tương tác giống như những tương tác của levodopa, và đề nghị bạn đọc xem mục họ thuốc đó.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Barbituric; thuốc chủ vận của morphin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc, phải lưu ý nguy cơ này khi gây mê và khi xác định liều dùng. Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc chất tương tự

- *Phân tích:* Chú ý đến tăng tác dụng trên tim mạch với loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh hay tăng huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng cường tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

THUỐC GÂY MÊ BAY HƠI CHỨA HALOGEN

Các thuốc mê dùng đường hô hấp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DESFLURAN dung dịch chai 240 mL

- Suprane dung dịch chai 240 mL

ENFLURAN chai 250 mL

- Alyrane chai 250 mL

HALOTHAN dung dịch

- Fluothane chai dung dịch phun mù 250mL
- Halothane M&B chai dung dịch hít 20 mL

ISOFLURAN dung dịch

- Aerrane dung dịch 100 mL
- Forane dung dịch chai 100 mL; 200 mL
- Isoflurane dung dịch chai 100 mL

SEVOFLURAN dung dịch hít 99,9%

- Sevorane dung dịch hít 99,9% chai 250 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai:** Đặc biệt khi trở dạ
- **Suy gan:** Do các thuốc này độc với gan.
- **Các trường hợp khác**: Nguy cơ rối loạn huyết áp (hạ huyết áp, tăng catecholamin trong máu).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Tăng nhạy cảm với các hợp chất halogen. Nguy cơ trụy tim mạch nặng.

- *Xử lý:* Ngừng dùng các thuốc ức chế MAO không chọn lọc 15 ngày trước khi phẫu thuật. Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Ketamin

- *Phân tích*: Người bệnh dùng halothan mà dùng thêm ketamin sẽ có hiện tượng hạ huyết áp, giảm hiệu suất tim. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Nếu cần kết hợp thuốc, phải theo dõi cẩn thận về huyết áp. Nếu tương tác thuốc xảy ra, phải dùng liệu pháp hỗ trợ (bao gồm cả việc dùng atropin).

Procarbazin

- *Phân tích:* Nguy cơ rối loạn huyết áp nghiêm trọng, do hoạt tính ức chế MAO của các thuốc này.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc cường giao cảm alpha - beta

- *Phân tích:* Các thuốc gây mê bay hơi chứa halogen làm cơ tim nhạy cảm với tác dụng của các thuốc cường giao cảm, nên trong một số hiếm trường hợp có thể gây loạn nhịp thất nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp thuốc. Nếu có thể, thay đổi chiến lược điều trị. Đây là một liệu pháp ở bệnh viện, thường được thực hiện ở khoa gây mê, hay trước khi phẫu thuật, có theo dõi liên tục về hô hấp và tim mạch. Người kê đơn phải sẵn sàng trước các hậu quả đã mô tả trong trường hợp phối hợp thuốc, và tìm cách tránh chúng. Theo dõi người bệnh liên tục sẽ giúp cho quản lý nguy cơ và can thiệp bất kỳ lúc nào (phải lưu ý cả dạng bào chế để đánh giá nguy cơ: dạng uống, dùng tại chỗ hay tiêm).

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen làm cơ tim nhạy cảm với tác dụng của các thuốc cường giao cảm, nên trong một số hiếm trường hợp có thể gây loạn nhịp thất nghiêm trọng. Nguy cơ này chủ yếu được ghi nhận với isoprenalin, được xếp vào loại cường giao cảm beta 1 và beta 2.
- *Xử lý:* Ngoài việc phải biết đầy đủ các liệu pháp đang tiến hành và tiền sử của người bệnh, bác sĩ gây mê phải sẵn sàng các máy móc để theo dõi liên tục (điện tâm đồ, huyết áp...). Nên tránh phối hợp thuốc này, do đó nên cố gắng thay đổi chiến lược điều trị.

Thuốc cholinergic

- *Phân tích*: Chủ yếu ở đây là neostigmin. Khi phối hợp với thuốc có tính chất phong bế thần kinh - cơ, thì có thể có tác dụng đối kháng

- *Xử lý*: Liệu pháp thường được thực hiện tại cơ sở chuyên khoa sâu. Phải tính tới tương tác này khi thực hiện liệu pháp và theo dõi điều trị. Tác dụng càng rõ khi liều lượng chống nhược cơ càng cao.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan (hiệp đồng các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, hoặc phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc nếu có thể thì hoãn dùng một trong hai thứ thuốc. Kiểm tra chắc chắn là người bệnh không thường xuyên uống rượu và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính, không đặc hiệu là buồn nôn, sốt, vàng da... Sự xuất hiện đồng thời phát ban ngoài da, ngứa, hạch to nói lên bệnh nguyên là do thuốc. Cần phân biệt rõ, theo các kết quả xét nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không hồi phục được với viêm gan ứ mật hồi phục được sau khi ngừng điều trị.

Aminosid tiêm hoặc dùng tại chỗ; kháng sinh polypeptid; thuốc loại cura; lincosamid

- *Phân tích*: Nguy cơ phong bế thần kinh - cơ tăng lên, có thể kéo theo yếu cơ, suy hô hấp, thậm chí liệt, đặc biệt khi dùng enfluran và isofluran.
- *Xử lý*: Người gây mê có trách nhiệm tránh nguy cơ này và chuẩn bị sẵn thuốc kháng cholinesterase và muối calci tiêm để giải toả sự phong bế thần kinh - cơ. Nguy cơ này giảm thiểu khi có hỗ trợ hô hấp; phải chú ý khi người bệnh tỉnh lại.

Amiodaron

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ hạ huyết áp và tăng nguy cơ nhịp tim chậm kháng lại atropin.
- *Xử lý*: Tất cả phụ thuộc vào mục đích điều trị chính và thời gian điều trị với thuốc này hay thuốc kia. Có thể có thất bại trong điều trị.

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Halothan, enfluran, isofluran, methoxyfluran... làm cho cơ tim nhạy cảm với tác dụng của các thuốc cường giao cảm, như vậy làm tăng nguy cơ xuất hiện loạn nhịp thất nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Bác sĩ gây mê hoặc bác sĩ chuyên khoa yêu cầu người bệnh ngừng dùng amphetamin ít nhất hai ngày trước khi phẫu thuật, hoặc hiệu chỉnh lại liều dùng cho thích hợp.

Benzodiazepin; mianserin; medifoxamin; methyldopa; thuốc an thần kinh các loại; oxaflozan; phenothiazin; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Bepridil

- *Phân tích*: Có khả năng rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất, đặc biệt với halothan và ethran.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Dùng carbamazepin dài ngày có nguy cơ tạo thành những chất chuyển hoá độc với gan từ các thuốc gây mê halogen hoá (enfluran, halothan, methoxyfluran).
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Dihydropyridin; diltiazem; verapamil

- *Phân tích*: Có thể tăng hiện tượng hạ huyết áp, mặc dầu các thuốc đối kháng calci có thể có ích để dự phòng nhịp nhanh trên thất, tăng huyết áp và co thắt mạch vành trong khi phẫu thuật.
- *Xử lý*: Đây là tương tác mà bác sĩ gây mê phải quản lý tuỳ thuộc các thông số theo dõi thu được khi phẫu thuật.

Doxapram

- *Phân tích*: Ngừng dùng thuốc gây mê làm cơ tim nhạy cảm với các catecholamin, mà doxapram lại tăng giải phóng các catecholamin.
- *Xử lý*: Phải chờ ít nhất 10 phút sau khi ngừng thuốc mê, rồi mới dùng doxapram.

Guanethidin hoặc thuốc tương tự; reserpin

- *Phân tích*: Nguy cơ hạ huyết áp do giảm thể tích máu.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Levodopa

- *Phân tích*: Halothan làm cơ tim nhạy cảm với tác dụng của các thuốc cường giao cảm, đặc biệt với các catecholamin; điều này có thể dẫn đến những nguy cơ nghiêm trọng về loạn nhịp thất.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ hạ huyết áp chỉ khi dùng liều cao.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng. Tránh hiện tượng giảm thể tích máu.

Phenytoin

- *Phân tích*: Dùng phenytoin lâu dài có thể làm tăng chuyển hoá của thuốc gây mê, dẫn đến phải tăng liều, từ đó sẽ có hậu quả là độc với gan và với thận.
- *Xử lý:* Có thể gặp phối hợp này tại bệnh viện. Bác sĩ gây mê phải lưu ý tương tác này. Khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Primidon làm tăng chuyển hoá các thuốc gây mê, làm tăng thêm độc tính với gan, do phải dùng liều thuốc gây mê cao hơn.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Rifampin

- *Phân tích*: Độc tính với gan và bệnh não do gan đã được báo cáo khi rifampin và isoniazid được dùng sau khi gây mê bằng halothan. Tương tác xảy ra chậm. Phối hợp rifampin và halothan có thể làm tăng độc tính của isoniazid đối với gan.
- *Xử lý*: Ngừng điều trị chống lao và cho điều trị chống nhiễm độc gan. Sau khi gây mê bằng halothan, tránh dùng rifampin - isoniazid một thời gian ngắn.

Rượu

- *Phân tích:* Say rượu cấp tính (người bệnh vào cấp cứu): tăng cường tác dụng gây ngủ do ức chế enzym. Nghiện rượu mạn tính: Đối kháng với tác dụng gây ngủ do cảm ứng enzym, đòi hỏi phải tăng liều thuốc gây mê.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Sotalol

- *Phân tích:* Có thể kéo dài hạ huyết áp, vì phong bế đáp ứng phản xạ tim, do kích thích các thụ thể beta adrenergic. Nhược điểm này có thể khắc phục bằng cách dùng dobutamin, dopamin, isoproterenol...với đầy đủ sự thận trọng
- *Xử lý:* Bác sĩ gây mê cần bố trí đầy đủ phương tiện theo dõi (theo dõi liên tục bằng máy) để có thể can thiệp bất kỳ lúc nào.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ loạn nhịp tim, đặc biệt khi dùng halothan.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này được thực hiện tại bệnh viện. Khuyên người bệnh thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc chẹn alpha

- *Phân tích:* Nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích*: Thuốc chẹn beta, kể cả dạng thuốc nhỏ mắt, có thể kéo dài hạ huyết áp, do phong bế đáp ứng phản xạ tim gây ra bởi sự kích thích các thụ thể beta adrenergic. Có thể khắc phục nhược điểm này bằng cách dùng dobutamin, dopamin, isoproterenol... với đầy đủ sự thận trọng.
- *Xử lý:* Bác sĩ gây mê phải sẵn sàng mọi phương tiện theo dõi (giám sát liên tục bằng máy), cho phép can thiệp bất kỳ lúc nào.

Thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu hạ kali máu; furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ hạ huyết áp do giảm thể tích máu.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết động và điều trị các rối loạn chuyển hoá. Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B làm cho tác dụng của levodopa kéo dài thêm, điều này giải thích hai chất này được kê đơn cùng nhau. Vì vậy các tương tác cũng giống như tương tác với levodopa, nên bạn đọc có thể tìm đọc ở họ thuốc này.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Fluvoxamin; glycosid trợ tim; thuốc chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tính tới nguy cơ này khi gây mê và khi chọn liều dùng. Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Isoniazid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Có thể tăng tạo thành các hợp chất fluor vô cơ độc với thận, nhất là khi isoniazid được dùng với enfluran.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng các tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Có thể có tác dụng trên hệ tim mạch, kiểu loạn nhịp và tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật, cần thông báo cho bác sĩ gây mê những thuốc đang dùng.

THUỐC NHUẬN TRÀNG KÍCH THÍCH

Thuốc nhuận tràng kích thích ruột bài tiết nước và chất điện giải, và làm tăng nhu động ruột

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BISACODYL viên nén bao 5 mg

- Dulcolax viên nén bao 5 mg
- Bisacodyl viên nén bao 5 mg

VỎ HẠT CÂY ISAPGOL; GÔM STERCULIA, SENNA,CASCARA gói bột uống 3,6g/gói 6g/gói; cốm hộp 375g; viên nén bao

- Igol gói bột uống 3,6g/gói; 6g/gói
- Normacol cốm hộp 375g
- Mucinum viên nén bao

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh đại tràng**: Do tác dụng của các thuốc nhuận tràng, mọi bệnh đại tràng tắc hay viêm (viêm trực đại tràng, bệnh Crohn...) đều chống chỉ định dùng thuốc này.
- **Các trường hợp khác**: Trường hợp mất nước nghiêm trọng. Hội chứng đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Các thuốc nhuận tràng này qua được sữa mẹ, gây nguy cơ hội chứng tiêu chảy ở trẻ bú mẹ.
- **Trẻ em:** Tránh dùng loại thuốc nhuận tràng này cho trẻ em, vì nguy cơ mất điện giải và gây tổn thương ruột.
- **Thời kỳ mang thai:** "Bệnh thuốc nhuận tràng" gây những rối loạn (suy nhược, trạng thái buồn nôn, rối loạn tâm thần...) và tăng nguy cơ tetani ở người mang thai. Phải chú ý những biệt dược chứa chất podophyllin, gây quái thai.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thiu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý*: Tốt nhất ngừng thuốc nhuận tràng. Nếu cần phối hợp thuốc, phải dự phòng hạ kali máu bằng tăng cường theo dõi, và phải theo dõi điện tâm đồ. Khi xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng các thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Bepridil; pentamidin

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết trên điện tâm

đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức) phát triển thành rung thất.

- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, nên theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý các dấu hiệu báo trước hạ kali máu: mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Các benzamid

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc này (đặc biệt với sultoprid). Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức). Các thuốc gây hạ kali máu sẽ tạo điều kiện cho các chất không chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý các dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu: mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Disopyramid

- *Phân tích*: Khi phối hợp thuốc này, có nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng điện sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý các dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu: mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Halofantrin

- *Phân tích*: Khi dùng phối hợp thuốc này, có nguy cơ xoắn đỉnh, do hạ kali máu tạo điều kiện. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều

đặn kali máu. Cần chú ý các dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu: mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Macrolid

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng, mới chỉ được mô tả với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một kiểu nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức). Trong họ macrolid, chỉ có erythromycin, đặc biệt dưới dạng tiêm tĩnh mạch có thể gây rối loạn nhịp tim (kéo dài đoạn QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, blốc nhĩ-thất).
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này là chống chỉ định và không được kê đơn. Ngay khi dùng một mình, erythromycin tiêm tĩnh mạch cũng gây loạn nhịp tim. Do đó không nên tiêm nhanh cả liều, mà phải truyền tĩnh mạch liên tục hay gián đoạn, thời gian truyền mỗi lần phải hơn 60 phút.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Tương tác thuốc này chỉ ứng với sparfloxacin (Zagam). Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng điện sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý các dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu: mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác chỉ thấy với một kháng histamin không an thần là astemizol (Hismanal). Hạ kali máu (và cả những trường hợp tiêu chảy dai dẳng có thể gây mất nước và điện giải) là một yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Nguy cơ này lại tăng lên khi các thuốc gây hạ kali máu lại được phối hợp với những thuốc khác có thể gây xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc. Thay đổi chiến lược điều trị và chọn những thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi kali máu, và khi cần bổ sung kali.

Vincamin

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức) có thể đôi khi phát triển thành rung thất.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý các dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu: mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphotericin B

- *Phân tích:* Tác dụng hạ kali máu, khi dùng dạng tiêm. Amphotericin B rất ít được hấp thu khi uống hay dùng tại chỗ trong điều kiện bình thường.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu. Phải đánh giá các nguy cơ theo đường dùng amphotericin B.

Các thuốc loại cura

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng phong bế thần kinh-cơ do giảm kali máu, nhất là với các thuốc loại cura không khử cực.
- *Xử lý:* Cần định lượng kali máu trước khi dùng thuốc loại cura không khử cực.

Corticoid khoáng; furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; tetracosactid; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc hạ kali máu, kéo theo tăng nguy cơ hạ kali máu, nhất là khi dùng lâu dài thuốc nhuận tràng.
- *Xử lý*: Kiểm tra kali máu, và khi cần, hiệu chỉnh nồng độ đó bằng muối kali. Hạ kali máu thể hiện trên lâm sàng qua mỏi mệt, thậm chí chuột rút và đôi khi loạn nhịp tim. Cần phải chú ý trường hợp mất nước quá nhiều (khi gắng sức, trời nóng, hoặc tiêu chảy dai dẳng), làm cho mất kali càng thêm nghiêm trọng.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Hạ kali máu có thể xảy ra do dùng các thuốc nhuận tràng kích thích và có thể làm các thuốc digitalis dễ gây độc.

- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh trên lâm sàng. Nếu có thể, ngừng kê đơn thuốc nhuận tràng kích thích ở người bệnh cao tuổi đang dùng các thuốc họ digitalis. Kiểm tra kali máu đều đặn ở người bệnh dùng thuốc nhuận tràng dài ngày. Nếu cần, kiểm tra điện tâm đồ. Theo dõi lâm sàng (mỏi mệt, chuột rút, loạn nhịp tim). Khuyên người bệnh đang dùng thuốc digitalis không tự ý dùng thêm thuốc nhuận tràng.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp một thuốc có tác dụng hạ kali máu với một thuốc chống loạn nhịp thuộc nhóm 1 theo Vaugham - Williams. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp một thuốc nhuận tràng kích thích với một thuốc chống loạn nhịp, phải phòng ngừa hạ kali máu bằng cách bổ sung thêm một lượng kali đã được tính toán, và nếu cần, phải làm điện tâm đồ. Khi thấy xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Sotalol

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Tốt nhất, ngừng thuốc nhuận tràng. Nếu cần phối hợp, phải dự phòng hạ kali máu bằng cách tăng cường theo dõi và phải làm điện tâm đồ. Cần chú ý các dấu hiệu báo trước hạ kali máu: mỏi mệt, yếu cơ, chuột rút. Khi thấy xuất hiện xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp.

Thuốc nhuận tràng làm mềm

- *Phân tích*: Dùng các thuốc này phối hợp với các thuốc nhuận tràng kích thích (mặc dầu trong một số biệt dược có phối hợp này) có thể về lâu dài làm các thuốc nhuận tràng kích thích bị hấp thu và gây độc cho gan.
- *Xử lý*: Tìm hiểu nguyên nhân táo bón, tránh dùng các thuốc nhuận tràng dài ngày. Tránh phối hợp các thuốc nhuận tràng với nhau.

THUỐC NHUẬN TRÀNG LÀM MỀM

Các sản phẩm có tính tẩm ướt và gây nhũ hoá ở ống tiêu hoá

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NATRI DOCUSAT thuốc thụt hậu môn (phối hợp với glycerin và carboxy-metyl-cellulose)

- Norgalax thuốc thụt hậu môn (phối hợp với glycerin và carboxy-metyl-cellulose)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Bệnh đại tràng:** Do tác dụng của thuốc nhuận tràng, mọi bệnh đại tràng, nhất là do tắc nghẽn, là một chống chỉ định.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trẻ em:** Ở trẻ dưới 6 tuổi, khó chẩn đoán các bệnh đường tiêu hoá, và các thuốc này chỉ được phát theo đơn bác sĩ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng lâu dài các thuốc nhuận tràng có thể gây hạ kali máu. Có nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Dù nguy cơ này nhỏ, cũng vẫn cần phải biết.

Thuốc loại cura

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng phong bế thần kinh-cơ do giảm kali máu, nhất là với các thuốc loại cura không khử cực, và ở những người bệnh dùng thuốc nhuận tràng thời gian dài.
- *Xử lý*: Nguy cơ trên tương đối thấp. Hỏi người bệnh xem có dùng rất thường xuyên các thuốc nhuận tràng không? Cần định lượng kali máu trước khi dùng thuốc loại cura không khử cực.

Thuốc nhuận tràng kích thích

- *Phân tích:* Phối hợp với các thuốc nhuận tràng kích thích (ngay cả khi phối hợp này có sẵn trong một số biệt dược) lâu dài có thể dẫn tới hấp thu các thuốc nhuận tràng kích thích và gây độc với gan.
- *Xử lý:* Cần tìm hiểu nguyên nhân táo bón và tránh dùng thuốc nhuận tràng dài ngày. Tránh phối hợp các thuốc nhuận tràng với nhau.

THUỐC NHUẬN TRÀNG LÀM TRƠN

Các sản phẩm này chủ yếu có chất nền là các dầu khoáng (dầu parafin)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

DẦU PARAFIN gel uống

- Lubentyl gel uống

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các bệnh đại tràng:** Do tác dụng của các thuốc nhuận tràng, tất cả các bệnh đại tràng gây tắc nghẽn đều chống chỉ định dùng thuốc này.
- **Các trạng thái khác**: Hội chứng đau bụng chưa rõ nguyên nhân, hay do viêm (viêm trực đại tràng loét, bệnh Crohn...).

Thận trọng: mức độ 2

- **Trẻ em; trẻ còn bú mẹ:** Không nên dùng cho trẻ dưới 6 tuổi (nguy cơ gây bệnh phổi dưỡng trấp).
- **Thời kỳ mang thai:** Dùng lặp lại nhiều lần các loại dầu khoáng ở người mang thai làm giảm hấp thu thức ăn, đặc biệt các vitamin tan trong dầu; hạ thrombin huyết và các bệnh xuất huyết ở trẻ mới sinh.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích:* Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi phối hợp các thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT kéo dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy

trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện thuận lợi cho xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).

- *Xử lý*: Nên ngừng dùng các thuốc nhuận tràng. Nếu cần phối hợp thuốc này, phải dự phòng hạ kali máu bằng cách tăng cường theo dõi và phải theo dõi điện tâm đồ. Khi thấy xoắn đỉnh, không dùng các thuốc chống loạn nhịp. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, thậm chí chuột rút.

Bepridil; disopyramid; glucocorticoid; thuốc lợi tiểu thải kali

- *Phân tích:* Dùng lâu dài các thuốc nhuận tràng làm trơn (cũng như khi tiêu chảy nặng) có thể gây hạ kali máu.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc này, phải dự phòng hạ kali máu bằng cách cung cấp thêm kali, và tuỳ theo tình hình lâm sàng, theo dõi điện tâm đồ (nguy cơ hạ kali máu thấp hơn khi dùng các thuốc nhuận tràng kích thích). Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ khi thấy mỏi mệt, yếu cơ, thậm chí chuột rút.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Các thuốc loại cura

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng phong bế thần kinh-cơ do giảm kali máu, nhất là với các thuốc loại cura không khử cực.
- *Xử lý*: Cần định lượng kali máu trước khi dùng thuốc loại cura không khử cực.

Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estrogen-progestogen

- *Phân tích*: Dùng dầu khoáng cùng với các estrogen-progestogen làm giảm hấp thu và giảm hoạt tính các estroprogestogen.
- *Xử lý*: Có thể tránh được những hậu quả của tương tác này bằng cách khuyên người bệnh dùng hai thuốc đó cách nhau nhiều giờ (dùng estrogen-progestogen trước hai giờ hoặc bốn giờ sau khi dùng dầu khoáng).

Furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc gây hạ kali, làm tăng nguy cơ hạ kali máu và nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Theo dõi kali máu, và nếu cần, khắc phục hạ nồng độ kali trong máu bằng các muối kali. Hạ kali máu biểu hiện lâm sàng bằng mệt mỏi, thậm chí có thể có co cứng cơ và đôi khi rối loạn nhịp tim. Cần chú ý tránh để mất

nước quá nhiều (như khi hoạt động thể lực, nóng nực, hoặc tiêu chảy dai dẳng), làm mất thêm kali.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Dùng dầu khoáng cùng glycosid trợ tim làm giảm hấp thu và hoạt tính.
- *Xử lý:* Có thể tránh được những hậu quả của tương tác này bằng cách khuyên người bệnh dùng hai thuốc đó cách nhau nhiều giờ (dùng estrogen-progestogen trước hai giờ hoặc bốn giờ sau khi dùng dầu khoáng).

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Thuốc nhuận tràng làm trơn dùng lâu dài có thể gây hạ kali máu, như vậy làm tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp với quinidin. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài có từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này cần được theo dõi. Có lẽ nên ngừng dùng các thuốc nhuận tràng, hoặc dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Khuyên nên dùng chế độ ăn thay thuốc nhuận tràng. Nếu không, phải chú ý đến các dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu như loạn nhịp tim, mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Sotalol; vincamin

- *Phân tích*: Các thuốc nhuận tràng làm trơn có thể gây hạ kali máu khi dùng lâu dài, như vậy làm tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh khi dùng phối hợp với các chất trên. Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý:* Khi dùng phối hợp thuốc này phải theo dõi. Nên ngừng các thuốc nhuận tràng, hoặc nên dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Dùng các dầu khoáng cùng với các thuốc kháng vitamin K làm giảm hấp thu, nên làm giảm hoạt tính các thuốc kháng vitamin K.
- *Xử lý:* Có thể tránh được hậu quả của tương tác này bằng cách khuyên người bệnh dùng hai thuốc này cách nhau nhiều giờ (dùng thuốc kháng vitamin K trước hai giờ hay bốn giờ sau khi dùng dầu khoáng).

Vitamin A; vitamin nhóm D

- *Phân tích*: Dùng các thuốc này cùng dầu khoáng làm giảm hấp thu và do đó làm giảm hoạt tính của các thuốc đó do tương tác dược động học về hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh tránh dùng đồng thời hai thuốc, và dùng vitamin hoặc trước hai giờ, hoặc bốn giờ sau khi uống thuốc nhuận tràng. Cần hỏi người bệnh về các thuốc tự dùng (đặc biệt với người bệnh cao tuổi).

THUỐC NHUẬN TRÀNG NHẦY VÀ THẨM THẤU

Thuốc nhầy làm tăng lượng phân. Thuốc thẩm thấu có thể là muối hoặc đường hoặc dẫn chất alcoyl; chúng hút nước vào ống ruột tạo ra một gradien áp suất thẩm thấu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LACTIOL cốm pha hỗn dịch uống túi10 g

- Importal cốm pha hỗn dịch uống túi 10 g

LACTULOSE siro 667 g/100 mL

- Duphalac siro 667 g/100 mL

NATRI LAURYL SULFOACETAT gel thụt hậu môn

- Microlax gel thụt hậu môn 3,75 g
- Microlax bébé gel thụt hậu môn 0,027 g

GLYCEROL gel thụt hậu môn

- Microclismi gel thụt hậu môn 9 g (6,75 mg glycerol)

MACROGOL 4000 dung dịch uống túi 10 g; bột pha dung dịch uống gói 64 g

- Forlax dung dịch uống túi 10 g
- Fortrans bột pha dung dịch uống gói 64 g

MANNITOL gói 5g

- Mannitol gói 5 g

SORBITOL gói 5 g

- Sorbitol gói 5 g
- Bibonlax ống thụt trực tràng 3.572 g (dung dịch 70% sorbitol)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh đại tràng:** Do tác dụng của thuốc nhuận tràng, tất cả các bệnh đại tràng tắc đều chống chỉ định dùng thuốc này.
- **Các trường hợp khác:** Hội chứng đau bụng không rõ nguyên nhân. U phân.

Cần thận trọng: mức độ 2

- **Trẻ em:** Đối với trẻ em dưới 6 tuổi, vì bệnh lý tiêu hoá khó chẩn đoán, nên chỉ được phát các thuốc này theo đơn bác sĩ.
- **Suy thận**: Các thuốc muối (thuốc có cơ chất là natri và magnesi) phải dùng rất thận trọng cho người bệnh suy thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Bepridil

- *Phân tích:* Hạ kali máu, nhịp tim chậm và khoảng QT dài có từ trước (chỉ biết được trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện xuất hiện xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh là một dạng nhịp thất đặc biệt, có thể xuất hiện thành cơn rất ngắn (vài giây, mệt thỉu: có cảm giác ngất nhưng không mất ý thức).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Cần chú ý đến các dấu hiệu lâm sàng báo hiệu hạ kali máu như mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Các thuốc loại cura

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng phong bế thần kinh-cơ do giảm kali máu, nhất là với các thuốc loại cura không khử cực, khi dùng thuốc nhuận tràng thường xuyên.
- *Xử lý*: Cần định lượng kali máu trước khi dùng thuốc loại cura không khử cực.

Glycosid trợ tim; phenothiazin; salicylat; thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K;

- *Phân tích:* Dùng thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu cùng với các thuốc trên sẽ làm giảm hấp thu và hoạt tính các thuốc đó.
- *Xử lý*: Có thể tránh được tương tác này nếu dùng hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Dùng thuốc nhuận tràng lâu dài có thể gây hạ kali máu. Nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Mặc dầu nguy cơ này thấp, nhưng cũng cần phải biết tới. Thông báo người bệnh biết để tránh tự ý dùng thuốc gây nguy cơ.

THUỐC NGỪA THAI DIỆT TINH TRÙNG

Thuốc có tác dụng diệt tinh trùng, dùng tại chỗ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENZALKONIUM CHLORID viên nén 25 g

- Pharmatex viên nén 25 g

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trường hợp khác**: Tránh kê đơn những thuốc này cho những người không hiểu sự cần thiết phải tuân thủ tốt việc điều trị.

THUỐC SÁT KHUẨN DẪN CHẤT AMONI BẬC BỐN

Thuốc chống nhiễm khuẩn amoni bậc bốn làm giảm tạm thời số lượng vi sinh vật có trên bề mặt da-niêm mạc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENZALKONIUM: viên ngậm 5 mg; viên trứng đặt 18,9 mg

- Bradosol viên ngậm 5 mg
- Pharmatex viên trứng đặt 18,9 mg

BENZETHONIUM

- Cenasert viên đặt âm đạo

CETRIMID

- Cetavlon dung dịch cồn 0,5% kem bôi da
- Burnol plus kem bôi da
- Drapolene kem bôi da

DEQUALINIUM viên ngậm 0,25 mg

- Dequadin viên ngậm 0,25 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trường hợp khác**: Không bôi lên niêm mạc hoặc da bị tổn thương, dưới lớp băng bít.

THUỐC SÁT KHUẨN CÓ IOD

Thuốc được dùng vì có phổ rộng diệt khuẩn, diệt nấm và diệt virus

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

THÀNH PHẨM CÓ IOD

- Cồn iod 3%; 1%

POVIDON - IOD: dung dịch 1%, 7,5%, 10%; viên đặt 200 mg

- Abodine dung dịch dùng ngoài 10%
- Arodin thuốc mỡ 5%
- Betadin dung dịch dùng ngoài 10%
- Betadine dung dịch súc miệng 1%
- Betadine dung dịch thụt rửa âm đạo 10%
- Betadine Scrub dung dịch súc miệng 4%
- Frekacid thuốc xịt bột 1,35 g/30 g
- Povidin thuốc mỡ 10%
- Povidin dung dịch dùng ngoài 10 %
- Povid viên đặt 200 mg
- Wokadine dung dịch dùng ngoài 5%
- Wokadine thuốc mỡ 10%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- Tránh dùng các thuốc này cho người mẫn cảm với iod.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thận trọng và bảo vệ trẻ sơ sinh.
- **Trẻ em:** Có nhiều nguy cơ thuốc thấm vào toàn thân. Tránh dùng cho trẻ sơ sinh dưới một tháng tuổi; trên một tháng tuổi, cần thận trọng cho đến ít nhất 30 tháng.
- **Thời kỳ mang thai**: Trong cả thai kỳ, vì chưa có dữ liệu.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc sát khuẩn có thủy ngân

- *Phân tích*: Một số dẫn chất thủy ngân ít nhiều vững bền có thể kết tủa với các chế phẩm có iod hoặc hợp chất có iod, dẫn đến kết tủa thủy ngân I iodid ăn da, gây bỏng và da phồng nước nặng.
- *Xử lý*: Tránh kê đơn dùng đồng thời hoặc dùng xen kẽ hai thuốc này vì gây bỏng.

THUỐC SÁT KHUẨN MUỐI KIM LOẠI

Thuốc chống nhiễm khuẩn làm giảm tạm thời số lượng vi sinh vật có trên bề mặt da-niêm mạc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BẠC (DẪN CHẤT) SULFADIAZIN kem bôi da 1%; thuốc nhỏ mắt 1%

- Bạc nitrat thuốc nhỏ mắt 1%
- Silvirin kem bôi da 1%
- Sulfadiazin bạc kem bôi da 1%

ĐỒNG SULFAT

- Gynocal dung dịch dùng ngoài
- Gynoxa dung dịch dùng ngoài
- Gyno OPC dung dịch dùng ngoài
- Gynosol OPC dung dịch dùng ngoài
- Hadophar thuốc bột
- Sanofar OPC dung dịch dùng ngoài
- Trapha 1 g/30 g thuốc bột

- Gynapax dung dịch dùng ngoài
- Cotaformin dung dịch dùng ngoài

ĐỒNG SULFODODECANOAT NATRI dung dịch dùng ngoài 2%

- Gynofar dung dịch dùng ngoài 2%

KALI PERMANGANAT

- Thuốc tím - Thuốc bột dùng ngoài

KẼM OXYD

- Aloplastine - Bột nhão, kem bôi da
- Brulex thuốc mỡ
- Hồ nước dùng ngoài da

KẼM SULFAT dung dịch nhỏ mắt 0,5 %; 0,002 %

- Daigaku dung dịch nhỏ mắt 0,002 %
- Kẽm sulfat dung dịch nhỏ mắt 0,5 %

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em**: Tuỳ thuộc muối kim loại và tuỳ theo dạng bào chế. Chống chỉ định cho trẻ còn bú và trẻ nhỏ (da hấp thu hoạt chất thuốc nhanh hơn).

THUỐC SÁT KHUẨN CÓ THỦY NGÂN

Được dùng để sát khuẩn các vết thương trên bề mặt hoặc trên da lành (trước khi phẫu thuật)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MERBROMIN dung dịch dùng ngoài 1%

- Thuốc đỏ 1% dung dịch dùng ngoài

MERCUROBUTOL

- Mercryl Laurylé dung dịch dùng ngoài

PHENYL THỦY NGÂN BORAT dung dịch nhỏ mắt 3%

- Lacrypos dung dịch nhỏ mắt 3%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp khác:** Mẫn cảm với các thuốc có thủy ngân.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Thuốc sát khuẩn có iod

- *Phân tích:* Một số dẫn chất thủy ngân ít nhiều vững bền có thể kết tủa với các chế phẩm có iod hoặc hợp chất mang iod, dẫn đến kết tủa thuỷ ngân I iodid ăn da, gây bỏng và da phồng nước nặng.
- *Xử lý*: Tránh kê đơn dùng đồng thời hoặc dùng xen kẽ hai thuốc này vì gây bỏng.

THUỐC SÁT KHUẨN KHÁC

Thuốc chống nhiễm khuẩn làm giảm tạm thời số lượng vi sinh vật có trên bề mặt da-niêm mạc

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ACID BENZOIC VÀ ACID BORIC

AMINACRIN

BICLOTHYMOL

- Hexapneumine viên nén 30 mg
- Hexaspray dung dịch phun mù 0,75 g/30 g

BLEU METHYLEN

- Xanh methylen dung dịch 2 %
- Mictasol blue viên bao 0,02 g
- Mekoblue dung dịch nhỏ mắt 1 mg/10 mL

HEXAMIDIN

HEXETIDIN

- Givalex dung dịch súc miệng 1 mg/mL

HYDRO PEROXYD

NATRI CLORID

- Natri clorid dung dịch nhỏ mắt, mũi 0,9 %

POLICRESULEN

- Albothyl dung dịch bôi ngoài 36 %

THYMOL

- Lixusine dung dịch xúc miệng 0.64 ‰

TRICLOSAN

- Sicorten plus kem bôi da 1%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- Không được bôi các thuốc này trên niêm mạc hoặc da bị tổn thương, dưới lớp băng bít.

THUỐC SẮT DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SẮT SULFAT viên nén 200 mg, viên nén phối hợp có 80 mg Fe^{2+}

- Sắt sulfat viên nén 200 mg
- Tardyferon viên nén phối hợp có 80 mg Fe^{2+}

SẮT AMINOAT

- Adofex nang 60 mg Fe^{2+}

SẮT OXALAT viên nén 0,05 g

- Sắt oxalat viên nén 0,05 g

SẮT FUMARAT viên nén 200 mg

- Ferronat viên nén 200 mg

SẮT GLUCONAT viên nén 300 mg

- Ferral viên nén 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Bệnh về máu**: Trong trường hợp quá tải sắt (bệnh thalassemia, thiếu máu khó chữa, thiếu máu do suy tủy.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống:** Uống nhiều nước chè có thể ức chế hấp thu sắt.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần tránh: mức độ 3

Phenicol

- *Phân tích*: Giảm đáp ứng huyết học (thất bại điều trị của phối hợp sắt và/hoặc vitamin B_{12}) với các muối sắt, do ảnh hưởng của các phenicol trong sự tạo hồng cầu. Nên nhớ tác dụng ức chế tủy xương của cloramphenicol.
- *Xử lý*: Thay hoặc ngừng kháng sinh trong khi điều trị thiếu máu bằng muối sắt.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc kháng acid uống hoặc than hoạt

- *Phân tích*: Sự giảm hấp thu qua đường tiêu hóa bởi chất kháng acid sẽ làm giảm tác dụng của thuốc phối hợp. Tương tác này đặc biệt có ý nghĩa với các kháng acid có muối oxyd và hydroxyd magnesi, nhôm và calci.
- *Xử lý*: Cần một khoảng thời gian ít nhất từ một đến hai giờ giữa khi uống chất kháng acid và thuốc. Nên nhớ rằng các kháng acid thường được uống 1 giờ 30 phút sau bữa ăn, vì ăn uống làm tăng tiết dịch dạ dày.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu sắt ở đường tiêu hoá
- *Xử lý*: Nếu hai thuốc này được kê đơn, khuyên uống các muối sắt trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ khi uống cholestyramin.

Bisphosphonat

- *Phân tích*: Giảm hấp thu bisphosphonat ở đường tiêu hoá
- *Xử lý:* Cần lưu ý tương tác và khuyên người bệnh uống hai thuốc cách xa nhau ít nhất 2 giờ.

Hormon tuyến giáp

- *Phân tích*: Với các muối sắt, có khả năng giảm hấp thu thyroxin ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh dùng muối sắt và hormon tuyến giáp cách xa nhau ít nhất 2 giờ.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Giảm hấp thu penicilamin bởi sắt (tới 35%) và bởi các kháng acid (tới 66%). Cách xa các lần uống (khoảng 2 giờ). Cần theo dõi.
- *Xử lý:* Cần lưu ý tương tác và khuyên người bệnh uống hai thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Quinolon; sparfloxacin

- *Phân tích*: Các quinolon nói chung và các fluoroquinolon nói riêng, dùng đường uống chelat hoá các cation hoá trị hai hoặc ba như nhôm, magnesi, calci, sắt, kẽm. Phải nhất thiết tôn trọng khoảng cách hơn 2 giờ giữa các lần uống thuốc. Cần theo dõi
- *Xử lý:* Cần lưu ý tương tác và khuyên người bệnh uống hai thuốc cách xa nhau ít nhất 2 giờ.

Tetracyclin

- *Phân tích*: Tương tác kiểu lý - hoá. Đó là sự chelat hoá các cation (Fe, Al, Ca) bởi tetracyclin, dẫn đến giảm hấp thu tetracyclin và nguy cơ thất bại điều trị
- *Xử lý:* Nguy cơ quan trọng hơn nhiều với các tetracyclin thế hệ một (terramycin) ức chế hấp thu 75%. Với các tetracyclin thế hệ 2, giảm hấp thu khoảng 20% và có thể không có bất kỳ ý nghĩa lâm sàng nào.

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin

- *Phân tích*: Tác dụng phụ khi tiêm sắt tĩnh mạch, gồm có sốt, đau khớp và hạ huyết áp. Uống sulfat sắt có thể làm giảm nồng độ trong máu của captopril. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: thuốc ức chế enzym chuyển dạng có thể làm giảm dị hoá kinin, như vậy có thể làm tăng tác dụng toàn thân của sắt tiêm tĩnh mạch. Sắt (II) sulfat có thể thúc đẩy hình thành một nhị phân captopril disulfid bất hoạt.
- *Xử lý*: Do tính chất nghiêm trọng của phản ứng này, nên dùng một thuốc khác để thay thế. Không được uống cùng một lúc captopril và sắt (II) sulfat, phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất từ 2 giờ trở lên.

Levodopa

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của levodopa có thể bị giảm. Cơ chế: Levodopa chelat hoá các muối sắt, nên làm giảm hấp thu và làm giảm nồng độ huyết thanh của levodopa. Tương tác xảy ra chậm.
- *Xử lý:* Uống hai thuốc càng cách xa nhau càng tốt. Theo dõi đáp ứng lâm sàng và tăng liều levodopa nếu cần.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Kháng histamin H_2 (cimetidin...)

- *Phân tích*: Hấp thụ sắt qua đường tiêu hoá bị thuốc kháng histamin H_2 làm giảm. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: giảm độ hoà tan của sắt do pH dịch dạ dày tăng.
- *Xử lý:* Cho uống sắt ít nhất 1 giờ trước khi cho kháng histamin H_2. Nếu vẫn nghi còn tương tác, giảm liều kháng histamin H_2 hoặc cho tiêm thêm sắt.

THUỐC TĂNG OXY NÃO

Các chế phẩm có tính chất chống thiếu oxy mô, cho phép cải thiện oxy ở não

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MECLOFENOXAT: viên nén 250 mg; bột pha dung dịch tiêm 250 mg, 1000 mg

- Lucidril viên nén 250 mg
- Lucidril bột pha dung dịch tiêm 250 mg
- Lucidril Mille bột pha dung dịch tiêm 1000 mg

PIRACETAM: viên nang 400 mg; viên nén bao phim 800 mg; dung dịch uống 20 %; dung dịch tiêm 1 g/5mL

- Medotam nang 400mg
- Nootropyl viên nén bao phim 800 mg
- Nootropyl viên nang 400 mg
- Nootropyl dung dịch uống 20%
- Nootropyl dung dịch tiêm 1 g/5 mL
- Piracetam viên nang 400 mg
- Pirapyl dung dịch tiêm 200 mg/ml

- Setam viên nang 400 mg
- Ucetam viên nang 400 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Suy thận:** Chống chỉ định sử dụng khi suy thận nặng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng, do không có cứ liệu.

THUỐC TIÊU LỚP SỪNG

Thuốc dùng ngoài, có tính chất làm tiêu lớp sừng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

NHỰA HẮC ÍN kem bôi da
- Alphosyl kem bôi da

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Các trường hợp:** Không dùng trong trường hợp bệnh da chảy nước, nứt nẻ, hoặc viêm.

CÁC THUỐC TRỢ ĐẺ, DẪN CHẤT CỦA NẤM CỰA GÀ

Dẫn chất của nấm cựa gà có các tính chất tăng trương lực tử cung mạnh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

METHYLERGOMETRIN ống tiêm 0,2 mg/mL; 0,25 mg/mL
- Methergyn ống tiêm 0,2 mg/mL; 0,25 mg/mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai:** Trong khi mang thai, tránh dùng thuốc này.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- Quá mẫn với các dẫn chất của nấm cựa gà; ngôi mông hoặc bất thường cho tới khi sổ thân của trẻ; nhiễm độc thai nghén; các bệnh mạch máu tắc nghẽn; nhiễm khuẩn nặng.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Methylergometrin qua được sữa mẹ. Chỉ được dùng cho phụ nữ cho con bú trong trường hợp có chỉ định rõ ràng và về nguyên tắc trong thời gian không quá 3 ngày.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc co mạch kèm với nguy cơ xuất hiện đợt kịch phát tăng huyết áp do dùng các alcaloid nấm cựa gà có tính chất co mạch.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp; thay đổi chiến lược điều trị.

THUỐC TRỢ HÔ HẤP

Là những thuốc kích thích các trung khu hô hấp.
(Chất doxapram thuộc một nhóm thuốc khác)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ALMITRIN viên nén 250 mg

- Duxil viên bao 30 mg phối hợp với 10 mg raubasin
- Vectarion viên nén bọc 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp khác**: Cơn hen cấp tính

THUỐC TRỢ TIM BUPYRIDINIC

Các chất ức chế phosphodiesterase, có tác dụng tăng lực co cơ và tác dụng giãn mạch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

AMRINON ống tiêm 100 mg/20 mL

- Inocor ống tiêm 100 mg/20 mL

ENOXIMON ống tiêm 100 mg/20 mL

- Perfane ống tiêm 100 mg/20 mL

MILRINON ống tiêm 10 mg/10 mL

- Corotrope ống tiêm 10 mg/10 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp khác**: Bệnh cơ tim và bệnh van tim tắc nghẽn nghiêm trọng, giảm mạnh lưu lượng máu, loạn nhịp nhanh trên thất, phình tâm thất.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Chưa chứng minh được tính vô hại ở trẻ em.
- **Trẻ em:** Chưa chứng minh được tính vô hại ở trẻ em.
- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng, tuy không có tác dụng gây quái thai ở súc vật, nhưng chỉ được dùng nếu tương quan nguy cơ/ lợi ích được cân nhắc.

THUỐC TRỪ SÂU CLOR HỮU CƠ

Thuốc trừ sâu tác dụng lên loài tiết túc. Do đào thải lâu dài và do tích luỹ, việc sử dụng đã bị hạn chế

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

LINDAN hỗn dịch bôi ngoài 10%

- Scaboma hỗn dịch bôi ngoài 10%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em**: Ở trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ mang thai:** Do thận trọng, chưa xác định là không có độc tính.
- **Tránh bôi lên da bị tổn thương:** Nguy cơ chuyển vào toàn thân.

THUỐC ỨC CHẾ ENZYM CHUYỂN DẠNG ANGIOTENSIN

Các chất ức chế enzym chuyển angiotensin 1 thành angiotensin 2. Angiotensin 2 là một chất co mạch rất mạnh, làm tiết aldosteron (hormon kháng niệu)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

BENAZEPRIL viên nén 10 mg

- Briazide viên nén (10 mg benazepin HCl + 12,5 mg hydroclothiazid)
- Briem viên nén bọc 5 mg; 10 mg
- Cibacen viên nén 5 mg; 10 mg
- Cibadrex viên nén (10 mg benazepril + 12,5 mg hydrochlothiazid)

CAPTOPRIL

- Apo-Capto viên nén 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg; 50 mg; 100mg
- Captohexal viên nén 25 mg; 50 mg
- Captopril Domesco viên nén 25 mg
- Captopril stada viên nén 12,5 mg; 25 mg; 50 mg
- Epsitron viên nén 12,5 mg; 25 mg; 50 mg
- Lopril viên nén 25 mg; 50 mg
- Ropril viên nén 25 mg
- Tensiomin viên nén 25 mg; 50mg

CILAZAPRIL

- Justor viên nén bao phim 0,5 mg; 1 mg; 2,5 mg

ENALAPRIL

- Apo-Enalapril viên nén 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; 20mg
- Benalapril viên nén 5 mg

- Ednyt viên nén 5 mg; 10 mg
- Enalapril Stada viên nén 5 mg; 10mg
- Enam viên nén 5 mg; 10mg
- Nuril viên nén 5 mg; 10mg
- Renitec viên nén 5 mg; 10 mg; 20mg

IMIDAPRIL

- Tanatril viên nén 5 mg; 10mg

LISINOPRIL

- Linopril viên nén 10 mg; 20mg
- Linoritic forte viên nén 20 mg + 25 mg hydrochlorothiazid
- Lisoril viên nén 5 mg; 10 mg
- Listril viên nén 2,5 mg; 5 mg; 10mg

PERINDOPRIL

- Coversyl viên nén 2 mg; 4 mg
- Coversyl plus viên nén 4 mg + 1,25 mg indapamid

QUINAPRIL

- Accupril viên nén 5 mg; 20 mg

RAMIPRIL

- Corpril nang 2,5 mg; 5 mg
- Hopace nang 2,5 mg; 5 mg
- Triatec nang 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg

TRANDOLAPRIL

- Gopten nang 0,5 mg; 2 mg
- Odrik nang 0,5 mg; 2mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Tác dụng gây quái thai ở thỏ và rối loạn gây tử vong ở trẻ sơ sinh.
- **Trường hợp khác**: Quá mẫn cảm với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Một lượng nhỏ captopril vào sữa, có nguy cơ tích luỹ ở trẻ bú. Nên tránh.
- **Trường hợp khác**: Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở quả thận duy nhất.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy thận:** Nguy cơ rối loạn chức năng thận (protein niệu, bệnh cầu thận, hội chứng thận hư...). Theo dõi protein niệu, creatinin huyết thanh và kali máu.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Bệnh máu:** Nguy cơ giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt.
- **Suy tim:** Đã thấy những rối loạn tuần hoàn và giảm thể tích máu, cần điều chỉnh liều cẩn thận khi suy tim sung huyết.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Kali

- *Phân tích:* Thêm kali cho một thuốc có thể gây tăng kali máu. Cơ chế giữ kali này là do ức chế angiotensin 2, làm giảm aldosteron máu.
- *Xử lý*: Tránh kê đơn đồng thời hai thuốc này vì có nguy cơ tăng kali máu và rối loạn dẫn truyền tim, đặc biệt với người bệnh cao tuổi, suy thận và suy tim.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Lithi

- *Phân tích*: Tăng nồng độ lithi có thể dẫn đến hội chứng lú lẫn, biểu hiện quá liều do giảm bài tiết lithi qua thận.
- *Xử lý*: Thay đổi chiến lược điều trị. Chống chỉ định phối hợp này.

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích*: Phong bế hệ renin-angiotensin kéo theo tích luỹ renin tuần hoàn, hệ này phụ thuộc vào natri. Có nguy cơ tăng kali máu nghiêm trọng.
- *Xử lý*: Nên thay đổi phối hợp vì có nguy cơ tăng kali máu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Amphetamin là chất cường giao cảm tác dụng trực tiếp, nên có tính chất tăng huyết áp. Phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp dẫn đến đối kháng tác dụng và rất khó đạt được cân bằng huyết áp.
- *Xử lý:* Với người bệnh tăng huyết áp nên tránh kê amphetamin.

Baclofen

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp trong và sau khi điều trị bằng baclofen. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Benzamid; butyrophenon; thuốc an thần kinh

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc có tính chất an thần kinh và gây tác dụng hạ huyết áp thứ phát.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi điều trị bằng một trong hai thuốc. Có thể phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh cần có kế hoạch sử dụng thuốc và người bệnh cần tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi.

Corticoid khoáng

- *Phân tích*: Hiệu quả của các thuốc chống tăng huyết áp có thể giảm do tác động của các steroid lên sự lưu giữ natri.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi ngừng dùng một trong hai thuốc. Có thể phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh đến kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác với người bệnh cao tuổi.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Trong và sau khi phải ngừng điều trị bằng clozapin, cần theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp. Thận trọng đặc biệt với người bệnh cao tuổi.

Dẫn chất nitrat chống đau thắt ngực

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp trong và sau khi ngừng điều trị bằng dẫn chất nitrat chống đau thắt ngực. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Dẫn chất phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này. Hạ huyết áp là một tác dụng không mong muốn rõ rệt của các thuốc an thần kinh, dẫn xuất từ phenothiazin.
- *Xử lý:* Nếu phải phối hợp thuốc, cần tăng cường theo dõi huyết áp trong khi điều trị và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Tuỳ tình hình, điều chỉnh liều lượng. Nhấn mạnh về kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác ở người bệnh cao tuổi, đề phòng ngã do hạ huyết áp.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Dextropropoxyphen có tác dụng hạ huyết áp nhẹ. Dùng cùng với các thuốc hạ huyết áp khác sẽ làm tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Cần theo dõi huyết áp trong khi phối hợp hai thuốc (trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc). Tùy theo thuốc dùng, huyết áp có thể hạ nhiều hay ít. Có thể phải điều chỉnh liều một trong hai thuốc. Lập một kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh, nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị, nên gặp lại bác sĩ điều trị vì có thể phải điều chỉnh liều một trong hai thuốc. Tăng cường theo dõi ở người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên nên đổi tư thế từ nằm hay ngồi sang đứng một cánh từ từ.

Insulin; sulfamid hạ glucose máu

- *Phân tích*: Tương tác được mô tả với captopril và elanapril. Phối hợp thuốc này có thể hãn hữu dẫn đến giảm glucose máu ở người bệnh tiểu đường đang điều trị bằng insulin hay sulfamid hạ glucose máu.
- *Xử lý*: Phối hợp này là cổ điển và lựa chọn dùng các thuốc ức chế enzym chuyển cho người tiểu đường là phổ biến. Bất ổn do hạ glucose máu xảy ra hầu như rất hiếm hoi. Nên thông tin cho người bệnh để họ tăng cường tự theo dõi glucose máu nếu cần.

Methyldopa

- *Phân tích*: Phối hợp các thuốc chống tăng huyết áp có thể thực hiện; tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng quan trọng.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh tăng cường tự theo dõi và phân chia các lần dùng thuốc đều đặn trong ngày. Chú ý người bệnh cao tuổi để họ hiểu cần phân chia liều thuốc trong ngày.

Nicorandil

- *Phân tích*: Phối hợp với các thuốc có tính chất chống tăng huyết áp có thể làm gia tăng nguy cơ hạ huyết áp, đôi khi dẫn đến sốc.

- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi điều trị và khi ngừng dùng một trong hai thuốc. Thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Rifampin

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của enalapril có thể bị giảm, làm giảm tác dụng. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Cần giám sát huyết áp ở người dùng phối hợp này. Nếu vẫn tăng huyết áp, có thể phải thay thuốc chống tăng huyết áp khác.

Thuốc chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp trong khi phối hợp thuốc. Tuỳ theo thuốc dùng, giảm huyết áp có thể nặng hay nhẹ. Điều chỉnh liều của một hay cả hai thuốc. Tuỳ trường hợp, lập kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Khuyên người bệnh, nếu lúc đầu điều trị thấy chóng mặt, nên gặp bác sĩ điều trị xem có cần điều chỉnh một hoặc cả hai thứ thuốc không. Tăng cường theo dõi đối với người bệnh cao tuổi (nguy cơ ngã) và khuyên nên đổi tư thế từ nằm hay ngồi sang đứng một cách từ từ.

Thuốc cường giao cảm alpha-beta

- *Phân tích*: Tác dụng chống tăng huyết áp có thể giảm khi sử dụng đồng thời với các chất cường giao cảm.
- *Xử lý:* Phải theo dõi liên tục huyết áp. Tất cả phụ thuộc vào bối cảnh điều trị và dạng bào chế được dùng. Nếu có thể, nên tránh phối hợp thuốc để ngăn ngừa nguy cơ quan trọng về biến động huyết áp.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Tương tác đối kháng dược lực. Các thuốc giống beta có tác dụng tăng huyết áp, giải thích tác dụng chống tăng huyết áp có thể bị giảm, khi sử dụng đồng thời với các thuốc cường giao cảm.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp đều đặn. Thông báo cho người bệnh nguy cơ biến động huyết áp. Lập kế hoạch sử dụng thuốc đều đặn và tính đến cả dạng thuốc dùng để đánh giá mức độ biến động huyết áp (sử dụng các thuốc cường giao cảm beta trong chữa hen và trong đe doạ đẻ non). Khuyên người bệnh đi khám lại, nếu thấy bất thường.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc; procarbazin

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng.

- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO ít được dùng, tương tác nhiều nhưng đơn kê ít nên có rất ít những nhận xét về cảnh giác thuốc. Dù sao cũng nên thận trọng, đợi khoảng 2 đến 3 tuần sau khi ngừng dùng thuốc hãy kê đơn thuốc ức chế MAO.

Thức ăn

- *Phân tích*: Thức ăn có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của captopril. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: Hấp thu captopril qua đường tiêu hoá có thể bị giảm do thức ăn.
- *Xử lý*: Cho captopril 1 giờ trước bữa ăn.

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích*: Tăng tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Cần điều chỉnh liều, có kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh với người bệnh là cần tuân thủ. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo (hay yêu cầu đo) huyết áp thường xuyên cho đến khi đạt được huyết áp cân bằng ổn định.

Thuốc lợi tiểu thải kali; furosemid hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng và/ hoặc suy thận cấp trong trường hợp giảm natri máu. Mất nhiều nước và natri hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến tăng cường kích thích hệ renin-angiotensin; phong bế hệ này, thuốc ức chế enzym chuyển dạng có thể ngay sau lần dùng đầu tiên, gây cơn tụt huyết áp đột ngột và hiếm hơn suy thận cấp.
- *Xử lý*: Nếu đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, ngừng thuốc lợi tiểu hai ba ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, và sau đó, lại dùng thuốc lợi tiểu, nếu cần. Khi điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, bao giờ cũng bắt đầu với liều thấp và tăng dần, nếu cần. Những điều phòng ngừa này có giá trị cho cả điều trị tăng huyết áp lẫn điều trị suy tim. Theo dõi chức năng thận trọng trong những tuần đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Thận trọng đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Digoxin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết tương của digoxin có thể tăng hoặc giảm. Cơ chế chưa rõ. Độ thanh lọc digoxin qua thận có thể bị thay đổi.
- *Xử lý*: Không cần phải thận trọng đặc biệt, ngoài giám sát nhiễm độc digoxin như thường lệ. Theo dõi nồng độ trong huyết tương của digoxin.

Glucocorticoid; tetracosactid

- *Phân tích*: Glucocorticoid giữ nước và natri, làm cho tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp có thể bị giảm.
- *Xử lý:* Điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị bằng corticoid. Thông báo cho người bệnh cần tăng cường tự theo dõi trong khi điều trị bằng corticoid. Khuyên nên có kế hoạch dùng thuốc đều đặn trong quá trình điều trị. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu có biến động huyết áp quan trọng.

Indometacin hoặc chất dẫn chất; dẫn chất pyrazol; dẫn chất salicylat; thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích:* Giảm tác dụng chống tăng huyết áp; các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin thận giãn mạch và/ hoặc kéo theo sự lưu giữ nước và natri.
- *Xử lý*: Đảm bảo chắc chắn người bệnh được tiếp nước đầy đủ; theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin) và độ ổn định của huyết áp. Nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước. Khuyên người bệnh tự theo dõi đều đặn huyết áp.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích:* Dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp hoặc thuốc có khả năng gây hạ huyết áp với các thuốc gây mê barbituric có thể dẫn đến hạ huyết áp nghiêm trọng.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh phải phẫu thuật báo cho bác sĩ gây mê biết các thuốc đang dùng.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng giảm huyết áp của các thuốc này. Giảm huyết áp là một tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi huyết áp trong và sau khi ngừng một trong hai thuốc. Có thể phải điều chỉnh liều. Nhấn mạnh kế hoạch dùng thuốc và sự tuân thủ. Đặc biệt cảnh giác với người bệnh cao tuổi.

THUỐC ỨC CHẾ HMG-CoA REDUCTASE (CÁC STATIN)

Các thuốc hạ cholesterol máu, tác động bằng cách ức chế từng phần 3-hydroxymethylglutaryl-Coenzym A reductase, là enzym xúc tác một trong các giai đoạn đầu của sinh tổng hợp cholesterol.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ATORVASTATIN

- Atocor viên nén 10 mg; 20 mg
- Atovast viên nén 20 mg
- Lipitor viên nén 10 mg; 20 mg; 40 mg
- Lipovas viên nén 10 mg; 20 mg
- Zyatin viên nén 10 mg; 20 mg

CERIVASTATIN

- Cholstat viên nén bao phim 0,1 mg; 0,2 mg; 0,3mg
- Liprobay viên nén bao phim 0,1 mg; 0,2 mg; 0,3mg
- Stallor viên nén bao phim 0,1 mg; 0,2 mg; 0,3mg

FLUVASTATIN

- Lescol nang

LOVASTATIN

- Apo-Lovastatin viên nén 20 mg; 40 mg
- Lovastatin Domesco viên nén 20 mg

PRAVASTATIN

- Elisor viên nén 10 mg
- Pravachol viên nén 10 mg
- Vasten viên nén 10 mg

ROSUVASTATIN

- Crestor 10 mg, 20 mg, 40 mg

SIMVASTATIN

- Simvastatin Domesco viên bao phim 20 mg
- Simvastatin viên bao phim 20 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Ở chuột, các thuốc này qua được sữa mẹ, chống chỉ định dùng các thuốc này.
- **Thời kỳ mang thai**: Dị dạng ở xương của chuột nhắt đã được thông báo. Chống chỉ định các thuốc này trong thời kỳ mang thai.
- **Trong trường hợp khác**: Quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ /lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống; rượu:** Cần tính đến cách tác động của thuốc này. Tránh kê đơn cho các người bệnh nghiện rượu có chức năng gan kém.
- **Suy gan**: Cần tính đến tác động chính trên gan và các tác dụng không mong muốn. Transaminase tăng kéo dài.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trường hợp khác:** Dị thường nhãn khoa: nguy cơ đục thủy tinh thể.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; dactinomycin; dẫn chất pyrazol; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; mercaptopurin; methotrexat; thiotepa

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời đồng thời với các thuốc giảm miễn dịch làm tăng nguy cơ xuất hiện tiêu cơ vân và suy thận.
- *Xử lý*: Mặc dầu các trường hợp đã được thông báo chỉ nói đến lovastatin, nhưng có nguy cơ tiềm tàng với cả simvastatin. Phối hợp này cần tránh.

Fibrat

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ viêm cơ, đặc biệt với gemfibrozil. Theo dõi nồng độ creatinin phosphokinase trong huyết thanh.
- *Xử lý:* Tránh phối hợp các thuốc có thể có cùng tính chất trị liệu và sinh học. Tăng tác dụng không mong muốn và có nguy cơ tiêu cơ vân, người kê đơn nên có chiến lược điều trị khác.

Macrolid

- *Phân tích:* Bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân nghiêm trọng có thể xảy ra do tăng nồng độ thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: nghi có ức chế chuyển hoá ($CYP3A_4$).

- *Xử lý*: Nếu có thể, thay liệu pháp khác. Khuyên người bệnh đang dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase thông báo cho bác sĩ biết bất cứ đau cơ hoặc yếu cơ nào mà không giải thích được.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Ciclosporin

- *Phân tích:* Nguy cơ tiêu cơ vân và suy thận tăng rõ rệt. Nguy cơ này phụ thuộc vào liều. Giảm chuyển hoá ở gan của thuốc giảm cholesterol máu.
- *Xử lý*: Điều chỉnh liều tuỳ theo nguy cơ này và đặc biệt là hạ liều thuốc giảm cholesterol máu. Nhắc người bệnh thông báo cho bác sĩ điều trị ngay, nếu thấy đau cơ.

Cholestyramin, colestipol

- *Phân tích*: Tác dụng dược lý của thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể bị giảm. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể hấp phụ resin giữ acid mật (cholestyramin), làm giảm hấp thu thuốc ức chế HMG-CoA reductase ở đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Uống 2 thuốc cách nhau càng xa càng tốt (>4 giờ trước khi uống thuốc ức chế HMG-CoA reductase), nên uống các resin giữ acid mật trước bữa ăn và thuốc ức chế HMG-CoA reductase vào buổi chiều tối.

Diltiazem

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết tương của một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể tăng, làm tăng nguy cơ nhiễm độc như tiêu cơ vân, viêm cơ. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: có thể chuyển hoá bước đầu ($CYP3A_4$) của thuốc ức chế HMG-CoA reductase bị ức chế.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp không thể tránh, khuyên người bệnh cần thông báo cho bác sĩ biết bất cứ đau cơ hoặc yếu cơ nào mà không giải thích được. Pravastatin có vẻ ít có tương tác và có thể là một thuốc thay thế.

Kháng sinh chống nấm azol

- *Phân tích*: Có thể tăng nồng độ huyết tương và tác dụng phụ của thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Tiêu cơ vân đã xảy ra. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: kháng sinh chống nấm azol (fluconazol, đặc biệt với liều trên 200mg/ngày, có thể ức chế chuyển hoá bước đầu ở gan thuốc ức chế HMG-CoA reductase (cytochrom $P_{450}3A_4$)
- *Xử lý*: Nếu thật cần thiết phải phối hợp, phải giảm liều thuốc ức chế HMG-CoA reductase và theo dõi cẩn thận đáp ứng của người bệnh. Điều chỉnh liều nếu cần.

Rifamycin

- *Phân tích*: Nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể bị giảm, làm giảm tác dụng dược lý. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: Rifamycin có thể gây cảm ứng chuyển hoá bước đầu ($CYP3A_4$) của thuốc ức chế HMG-CoA reductase ở ruột và gan.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Nếu nghi có tương tác, phải thay cách điều trị. Pravastatin có vẻ ít tương tác với rifamycin và có thể là thuốc thay thế thích hợp.

Sildenafil

- *Phân tích*: Có thể tăng nguy cơ tiêu cơ vân và viêm cơ. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: nghi có ức chế chuyển hoá ($CYP3A_4$) của một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh cần thông báo cho bác sĩ biết bất cứ đau cơ hoặc yếu cơ nào mà chưa giải thích được.

Thức ăn (nước ép quả bưởi)

- *Phân tích*: Tăng nồng độ huyết tương và tăng tác dụng phụ (như tiêu cơ vân) của một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Tương tác xảy ra nhanh. Cơ chế: ức chế chuyển hoá bước đầu ($CYP3A_4$) của một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase ở ruột non.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp thuốc ức chế HMG-CoA reductase với nước ép quả bưởi (hoặc các sản phẩm có bưởi). Vì fluvastatin và pravastatin được chuyển hoá bằng các enzym khác, nên có thể là những thuốc được dùng để thay thế.

Verapamil

- *Phân tích:* Nồng độ trong huyết tương của một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể tăng, làm tăng nguy cơ nhiễm độc như tiêu cơ vân, viêm cơ. Tương tác xảy ra chậm. Cơ chế: có thể ức chế chuyển hoá bước đầu ($CYP3A_4$) của thuốc ức chế HMG-CoA reductase.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp không thể tránh được, dùng một liều vừa phải thuốc ức chế HMG-CoA reductase và khuyên người bệnh cần phải thông báo cho bác sĩ biết bất cứ đau cơ hoặc yếu cơ nào mà không giải thích được. Vì $CYP3A_4$ không phải là isozym chính cho chuyển hoá của fluvastatin và pravastatin, nên các thuốc này có thể ít tương tác và có thể là thuốc thích hợp để thay thế.

THUỐC ỨC CHẾ MAO TYP A

Thuốc chống trầm cảm, ức chế đặc hiệu mono aminoxydase typ A

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MOCLOBEMID viên nén 100 mg; viên nén bao phim 300 mg

- Aurorix viên nén 100 mg; viên nén bao phim 300 mg

TOLOXATON nang 200 mg

- Humoryl nang 200 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp khác:** Mẫn cảm với một trong các thuốc.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thận trọng, do các tác dụng dược lý của thuốc.
- **Trẻ em:** Thiếu thông tin.
- **Thời kỳ mang thai:** Tính không độc chưa được chứng minh ở phụ nữ mang thai.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu:** Tránh dùng rượu trong khi điều trị.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Các trường hợp khác:** Trạng thái hưng cảm và hoang tưởng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích:* Trong họ này, tương tác được mô tả với pethidin (Dolosal) một thuốc giảm đau loại morphin tác dụng ngắn và nhanh, thường dược dùng trong cơn đau sỏi thận. Phối hợp với một thuốc ức chế MAO typ A (moclobemid và toloxaton) hoặc typ B (selegilin), là các thuốc ức chế MAO

chọn lọc và thuận nghịch, có nguy cơ tích luỹ serotonin với sự xuất hiện sốt cao, cứng cơ thậm chí mê sảng.

- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này. Thay đổi chiến lược điều trị và đặc biệt nên chọn một thuốc giảm đau khác hơn là thay đổi đột ngột thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc bổ trợ cho điều trị chống Parkinson (selegilin).

Citalopram; fluoxetin; fluvoxamin; paroxetin; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc tương tự

- *Phân tích*: Quá liều serotonin, vì tác dụng dược lực do cộng hợp của các thuốc. Có thể xuất hiện hội chứng serotonin với mức độ nghiêm trọng khác nhau nhưng có thể dẫn đến tử vong.
- *Xử lý*: Hội chứng serotonin có nhiều vẻ khác nhau, với các triệu chứng tâm thần (lú lẫn, bồn chồn, thậm chí hôn mê...), vận động (giật rung cơ, run, tăng hoạt động, cứng đơ...), thực vật (hạ hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, rét run, đổ mồ hôi...), tiêu hoá (tiêu chảy...). Cần tránh phối hợp này.

Sumatriptan

- *Phân tích:* Tương tác dược lực do cộng hợp các tác dụng serotoninergic với nguy cơ xuất hiện lú lẫn, bồn chồn, sốt cao, co giật, co mạch và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Do nguy cơ tương tác dược lực, phải thận trọng không phối hợp các thuốc này và chờ ít nhất là 24 giờ sau khi ngừng thuốc ức chế MAO mới dùng sumatriptan.

THUỐC ỨC CHẾ MAO TYP B

Các chất ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

SELEGILIN viên nén 5 mg

- Jumex viên nén 5 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Suy tim**: Selegilin có thể gây nhịp tim nhanh kịch phát và nhất là hạ huyết áp thế đứng có hại cho các bệnh tim mạch mất bù. Việc bổ sung điều trị bằng một thuốc ức chế dopa decarboxylase ngoại vi cho phép mở rộng chỉ định cho người bệnh suy tim mức độ vừa.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Tốt hơn, không nên kê đơn selegilin trong những tháng đầu của thai kỳ.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Trầm cảm:** Selegilin dẫn đến các rối loạn tâm thần (cơn lú lẫn, mê sảng với ảo giác) nhất là trong trường hợp có tiền sử tâm thần. Các hội chứng trầm cảm thường đến đồng thời với bệnh Parkinson bị nặng thêm bởi selegilin do thuốc này làm tăng lo âu ở người bệnh.
- **Glocom:** Selegilin bị khử carboxyl thành dopamin, là amin cường giao cảm, có thể dẫn đến giãn đồng tử và làm nặng thêm glocom góc đóng.
- **Suy mạch vành**: Loạn nhịp thất được mô tả ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền cơ tim hoặc ở người bệnh có tiền sử đau thắt ngực.
- **Người cao tuổi:** Do tính nhậy cảm, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi, với một số tác dụng không mong muốn.
- **Loét dạ dày, tá tràng; viêm dạ dày:** Nguy cơ biến chứng loét dạ dày, tá tràng vị tần số rối loạn đường tiêu hoá đã quan sát được là cao (buồn nôn, nôn, chán ăn) khi selegilin không được phối hợp với một chất ức chế dopa - decarboxylase.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích*: Tương tác giữa các thuốc ức chế MAO không chọn lọc và pethidin có thể dẫn đến lú lẫn, bồn chồn, sốt cao,co giật, co mạch và tăng huyết áp nặng (hội chứng serotonin). Các nguy cơ với các chất chủ vận khác đang được tranh cãi về mức độ nặng nhẹ của chúng.
- *Xử lý:* Các nguy cơ này với pethidin được nói đến nhiều. Với các thuốc khác, nếu phối hợp là cần thiết, thì làm một test với liều thấp để phát hiện tương tác và đánh giá mức độ nghiêm trọng. Nếu không, nên cẩn trọng chờ hai tuần sau khi ngừng thuốc ức chế MAO typ B mới dùng các chất chủ vận morphin.

Benzamid; butyrophenon; phenothiazin; thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Phối hợp levodopa với một số thuốc có tác dụng đối kháng dopamin có thể dẫn đến các tác dụng đối kháng.

- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp trừ khi để tìm kiếm một sự đối kháng dược lý (thực hiện ở cơ sở chuyên khoa).

Citalopram; fluvoxamin; paroxetin

- *Phân tích:* Đã gặp hội chứng serotonin khi phối hợp một hoạt chất serotoninergic và một thuốc ức chế MAO. Bằng cách ngoại suy, phối hợp một thuốc chống trầm cảm serotoninergic thuần tuý với một thuốc ức chế MAO ngay cả trường hợp thuốc ức chế MAO đặc hiệu, có nguy cơ dẫn đến lú lẫn, bồn chồn, sốt cao, co giật, co mạch ngoại vi và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Phải chờ sau khi ngừng dùng thuốc ức chế MAO hai tuần mới bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic và ít nhất một tuần sau khi ngừng thuốc chống trầm cảm mới bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế IMAO.

Fluoxetin

- *Phân tích:* Gặp hội chứng serotonin khi phối hợp một hoạt chất serotoninergic và một thuốc ức chế MAO. Bằng cách ngoại suy, phối hợp một thuốc chống trầm cảm serotoninergic thuần tuý với một thuốc ức chế MAO ngay cả trường hợp thuốc ức chế MAO đặc hiệu, có nguy cơ dẫn đến lú lẫn, bồn chồn, sốt cao, co giật, co mạch ngoại vi và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Phải chờ sau khi ngừng dùng thuốc ức chế MAO B hai tuần mới bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic, và ít nhất một tuần sau khi ngừng thuốc chống trầm cảm mới bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế MAO. Về điểm này, vì fluoxetin có nửa đời dài, nên phải tôn trọng khoảng cách năm tuần giữa hai thuốc (tương đương với năm nửa đời).

L - tryptophan

- *Phân tích*: Kết hợp thuốc gây hội chứng serotonin gồm: dễ kích động, co cơ và run, vận động yếu, ý thức bị ảnh hưởng, không nhanh, nhạy. Tác dụng serotoninergic của thuốc ức chế MAO và L-tryptophan có hiệp đồng cộng lực với nhau.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng thuốc ức chế MAO cùng với L-tryptophan.

Meperidin

- *Phân tích:* Kết hợp thuốc gây những tác dụng phụ như bồn chồn, kích động, co giật, nhiều mồ hôi, sốt, có thể dẫn tới hôn mê, ngừng thở và tử vong. Những phản ứng phụ này có thể xuất hiện sau khi đã ngừng dùng thuốc ức chế MAO trong nhiều tuần. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý*: Tránh kết hợp thuốc này.

Pyridoxin

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc

này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa, người đọc nên xem ở họ thuốc này.

- *Xử lý:* Nếu không có chất ức chế dopadecarboxylase (để cho phép một lượng levodopa lớn hơn vào được trong não) phối hợp này là chống chỉ định. Phần lớn levodopa bán trên thị trường có phối hợp với chất ức chế dopa decarboxylase (benserazid hoặc carbidopa), nên khi đó không chống chỉ định phối hợp với pyridoxin.

Sumatriptan

- *Phân tích:* Tương tác dược lực do cộng hợp các tác dụng serotoninergic, với nguy cơ xuất hiện lú lẫn, co giật, tăng nhiệt độ, bồn chồn, co mạch và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Do có nguy cơ tương tác dược lực, nên phải thận trọng không phối hợp các thuốc này, và chờ sau khi ngừng thuốc ức chế MAO ít nhất là 24 giờ mới dùng sumatriptan.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ loạn nhịp tim trầm trọng. Ức chế đặc hiệu mono aminoxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa cho phép giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Bạn đọc nên xem ở họ thuốc này.
- *Xử lý:* Tốt hơn, nên chọn một chiến lược điều trị khác.

Papaverin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Bạn đọc nên xem ở họ thuốc này. Papaverin có thể chẹn các thụ thể dopamin, do vậy ức chế tác dụng chống Parkinson của levodopa (tiền chất của dopamin).
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp; hãy chọn một phương thức điều trị khác.

Procarbazin, reserpin

- *Phân tích:* Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Bạn đọc nên xem ở họ này. Procarbazin có tác dụng ức chế MAO không chọn lọc.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp; hãy chọn một phương thức điều trị khác.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng huyết áp kịch phát do tích tụ các catecholamin trong não.

- *Xử lý:* Phối hợp phải cấm; chọn phương thức điều trị khác. Phối hợp levodopa với một chất ức chế dopa decarboxylase có thể làm giảm khả năng xảy ra tương tác này.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Bạn đọc nên xem về họ thuốc này. Phối hợp này có thể dùng trong điều trị bệnh Parkinson, nhưng cần tránh ở người bệnh tâm thần hoặc có tiền sử tâm thần.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp này cho người bệnh có tiền sử tâm thần. Nên hỏi người bệnh hoặc người nhà bệnh nhân về vấn đề này.

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Do tác dụng của ức chế MAO typ B, thuốc này kéo dài tác dụng của dopamin (levodopa là tiền chất sinh lý của dopamin), phối hợp có thể dẫn đến tích luỹ dopamin.
- *Xử lý*: Vì hiệp đồng tác dụng dược lực, nên giảm liều của bromocriptin (chất chủ vận dopamin).

Clonidin hoặc thuốc tương tự; dextropropoxyphen; thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Bạn đọc nên xem ở họ thuốc này.
- *Kê đơn:* Cần tránh phối hợp, vì nguy cơ thất bại điều trị.

Methyldopa; furosemid hoặc thuốc tương tự; thuốc lợi tiểu giữ kali; thuốc lợi tiểu thải kali máu

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Bạn đọc nên xem ở họ thuốc này.
- *Xử lý:* Cần phải điều chỉnh liều, thiết lập một kế hoạch dùng thuốc và nhấn mạnh về sự tuân thủ. Khi bắt đầu điều trị, khuyên người bệnh đo huyết áp đều đặn cho đến khi đạt được sự cân bằng điều trị.

Thuốc gây mê các loại; thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Sự ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Bạn đọc nên xem ở họ thuốc này.

- *Xử lý:* Khuyên người bệnh trước khi phẫu thuật, thông báo cho người gây mê những thuốc đang dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc cường giao cảm alpha, beta

- *Phân tích*: Ức chế đặc hiệu monoamin oxydase typ B dẫn đến kéo dài tác dụng của levodopa, điều đó giải thích việc kê đơn đồng thời với thuốc này. Do vậy, các tương tác giống như của levodopa. Bạn đọc nên xem ở họ thuốc này.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, nên giảm liều của thuốc cường giao cảm. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị ngay, nếu họ cảm thấy tim đập bất thường.

THUỐC ỨC CHẾ MAO KHÔNG CHỌN LỌC

Các chất ức chế monoamin oxydase.
Các chất hướng tâm thần chống trầm cảm

Chú ý: Một số lớn các thuốc ảnh hưởng đến các thuốc này mà chưa có cơ chế chính xác nào giải thích được. Những thầy thuốc phải kiểm tra không có tương tác này.

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

IPRONIAZID viên nén 50 mg

- Marsilid viên nén 50 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Ăn uống; rượu**: Các thuốc ức chế MAO ngăn chặn sự phân giải tyramin (amin cường giao cảm), do đó khuyên nên loại bỏ tất cả các thức ăn có chứa tyramin (phó mát lên men, chocolat, chuối...) và cả rượu và cà phê, vì lý do các cơn tăng huyết áp xảy ra với tần suất hình như được đánh giá quá cao.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai/cho con bú:** Các thuốc ức chế MAO hình như không gây quái thai, nhưng nên tránh sử dụng chúng cho phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, vì có nhiều tương tác với các thuốc hay dùng khi mang thai hoặc cho con bú (các thuốc mê).

- **Suy gan:** Suy gan làm tăng độc tính của thuốc ức chế MAO, do làm chậm sự bất hoạt kèm với nguy cơ rối loạn huyết áp (hạ huyết áp thế đứng, cơn tăng huyết áp). Mặt khác, nhiều trường hợp viêm gan tiêu tế bào đã được thông báo.
- **Các trường hợp khác:** U tế bào ưa crom.

Thận trọng khi dùng: mức độ 2

- **Suy tim:** Vì nguy cơ hạ huyết áp thế đứng và tăng huyết áp.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Động kinh**: Các thuốc ức chế MAO làm giảm ngưỡng gây động kinh và có thể khởi động một cơn động kinh.
- **Tăng huyết áp**: Khó tránh hoàn toàn mọi đợt kịch phát tăng huyết áp ở người dùng thuốc ức chế MAO.
- **Suy thận**: Chức năng thận phải được kiểm tra đều đặn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amantadin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Sau khi phối hợp với thuốc ức chế MAO, tương tác có thể dẫn đến tăng huyết áp. Cơ chế còn chưa giải thích được.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp này được kê đơn, cần thận trọng về liều dùng và thông báo cho trung tâm cảnh giác thuốc mọi bất thường cho phép khẳng định một số nhận xét.

Amineptin; thuốc chống trầm cảm 3 vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ kịch phát tăng huyết áp gây chết người, bệnh não, co giật, sốt cao, tử vong.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này, ngay cả khi có một số người dùng nó tại cơ sở chuyên khoa cho các người bệnh kháng thuốc.

Carbamazepin

- *Phân tích:* Có sự giống nhau về cấu trúc giữa carbamazepin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng, do vậy, người ta e rằng việc dùng đồng thời hai thuốc dẫn đến các cơn tăng huyết áp và co giật nặng có thể gây tử vong. Sau khi ngừng dùng thuốc ức chế MAO, cần phải tuân thủ khoảng cách ít nhất hai tuần trước khi dùng carbamazepin và ngược lại.
- *Kê đơn:* Cấm dùng phối hợp.

Citalopram

- *Phân tích*: Nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin kinh điển, thể hiện bằng các rối loạn tâm thần (bồn chồn, lú lẫn, thậm chí hôn mê), vận động (rung giật cơ, run, tăng hoạt động...), thực vật (hạ hoặc tăng huyết áp, rét run, sốt cao, đổ mồ hôi), tiêu hoá (tiêu chảy).
- *Xử lý*: Tuân thủ khoảng cách hai tuần giữa khi ngừng thuốc ức chế MAO và khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, và ngược lại, khoảng cách một tuần giữa khi ngừng thuốc chống trầm cảm và khi bắt đầu dùng thuốc ức chế MAO.

Dextromethorphan

- *Phân tích*: Phối hợp thuốc có thể gây sốt cao, cử động của cơ bất thường, hạ huyết áp, hôn mê, tử vong. Đó là biểu hiện của hội chứng serotonin do giảm chuyển hoá serotonin do chất ức chế MAO và giảm tái thu nhận serotonin ở synap do dextromethorphan.
- *Xử lý*: Do tính nghiêm trọng của phản ứng, tránh dùng kết hợp thuốc này.

Fluoxetin

- *Phân tích:* Tăng tái nhập serotonin có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng ở thời gian sau đó, lại làm tăng các tác dụng độc nghiêm trọng (hạ nhiệt, co giật...).
- *Xử lý*: Tuân thủ khoảng cách ít nhất hai tuần giữa khi ngừng thuốc ức chế MAO và khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic. Khi ngừng điều trị bằng fluoxetin, phải chờ năm tuần mới được dùng thuốc ức chế MAO (vì fluoxetin có nửa đời dài).

Fluvoxamin

- *Phân tích*: Tăng tái nhập serotonin có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng ở thời gian sau đó làm tăng các tác dụng độc nghiêm trọng (hạ nhiệt, co giật...).
- *Xử lý:* Tuân thủ khoảng cách ít nhất hai tuần giữa khi ngừng thuốc ức chế MAO và khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic. Khi ngừng điều trị bằng fluvoxamin, chờ một tuần trước khi dùng thuốc ức chế MAO.

Levodopa

- *Phân tích*: Tương tác dược lực. Các thuốc ức chế MAO ức chế sự phân giải của adrenalin; levodopa là một tiền chất của dopamin. Adrenalin và dopamin là hai amin co mạch. Phối hợp có thể gây tăng huyết áp trầm trọng.
- *Xử lý*: Không phối hợp các thuốc này, tuân thủ khoảng cách 15 ngày giữa hai thuốc để tránh tai biến.

L-tryptophan

- *Phân tích*: Phối hợp thuốc gây hội chứng serotonin gồm những biểu hiện: dễ kích động, co cơ, run, vận động yếu, ý thức không nhanh nhạy. Tác dụng serotoninergic của thuốc ức chế MAO và L-tryptophan có hiệp đồng cộng lực với nhau.
- *Xử lý:* Chống chỉ định dùng thuốc ức chế MAO cùng với L-tryptophan.

Meperidin

- *Phân tích*: Kết hợp thuốc gây những tác dụng phụ như: bồn chồn, kích động, co giật, nhiều mồ hôi, sốt, có thể dẫn tới hôn mê, ngừng thở và tử vong. Những phản ứng phụ này có thể xuất hiện sau khi đã ngừng dùng thuốc ức chế MAO trong nhiều tuần. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Tránh dùng kết hợp thuốc này.

Mianserin

- *Phân tích:* Các thuốc ức chế MAO ức chế sự phân giải của các catecholamin, chúng có tính chất cường giao cảm và có nguy cơ tai biến tăng huyết áp khi được phối hợp với các thuốc có tác dụng ở khâu các amin co mạch.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp này. Đòi hỏi phải bảo đảm khoảng cách 3 ngày giữa khi ngừng thuốc ức chế MAO và khi bắt đầu điều trị bằng mianserin.

Oxaflozan

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương. Oxaflozan là thuốc chống trầm cảm serotoninergic. Phối hợp với thuốc ức chế MAO, có nguy cơ gây hội chứng serotoninergic bồn chồn, lú lẫn, run, cứng đờ, nhịp tim nhanh, rét run, đổ mồ hôi.
- *Xử lý:* Không phối hợp. Thay đổi chiến lược điều trị. Chờ 15 ngày sau khi ngừng thuốc ức chế MAO mới dùng lại oxaflozan.

Reserpin

- *Phân tích*: Gia tăng nghiêm trọng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Reserpin làm tăng thiếu hụt các catecholamin và serotonin ở nơi dự trữ, có thể dẫn đến tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này. Tuân thủ khoảng cách ít nhất một tuần sau khi ngừng thuốc ức chế MAO và trước khi điều trị bằng reserpin cho người bệnh.

Sibutramin

- *Phân tích:* Phối hợp thuốc gây hội chứng serotonin gồm: dễ kích thích, vận động yếu, co cơ, run, ý thức không nhanh nhạy. Tác dụng serotoninergic của thuốc ức chế MAO và sibutramin có hiệp đồng với nhau.

- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp hai thuốc. Chờ sau khi đã ngừng dùng thuốc ức chế MAO được ít nhất hai tuần lễ mới bắt đầu dùng sibutramin, hoặc là chờ sau khi đã ngừng dùng sibutramin ít nhất hai tuần lễ, mới bắt đầu dùng thuốc ức chế MAO.

Sumatriptan

- *Phân tích:* Tương tác dược lực do hiệp đồng các tác dụng serotoninergic, với nguy cơ xuất hiện lú lẫn, bồn chồn, sốt cao, co giật, co mạch và tăng huyết áp nặng.
- *Xử lý*: Vì có nguy cơ độc tính, không nên phối hợp các thuốc này và chờ ít nhất hai tuần sau khi ngừng thuốc ức chế MAO không chọn lọc mới dùng sumatriptan.

Thuốc chủ vận mophin

- *Phân tích*: Với pethidin (Dolosal), khả năng xuất hiện các triệu chứng nặng và không đoán trước được, gọi là hội chứng serotonin với các rối loạn tâm thần (bồn chồn, lú lẫn, thậm chí hôn mê), vận động (rung giật cơ, run, cứng đờ, tăng hoạt động), thực vật (hạ hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, sốt cao, đổ mồ hôi và rét run). Với các thuốc giảm đau khác thuộc loại morphin, nên thận trọng và nếu phối hợp là cần thiết, nên làm một test với 1/4 liều thuốc giảm đau và theo dõi hằng giờ sau đó các phản ứng của người bệnh.
- *Xử lý*: Tránh dùng phối hợp chống chỉ định này. Với các thuốc giảm đau khác thuộc loại morphin, nên thận trọng và nếu phối hợp cần thiết, phải làm một test với 1/4 liều thuốc giảm đau và theo dõi trong nhiều giờ các phản ứng của người bệnh.Với các thuốc khác thuộc loại morphin, cân nhắc nguy cơ tuỳ theo liều dùng. Tránh dùng các thuốc giảm ho có chứa opioid.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng mẫn cảm với các dẫn chất halogen hoá. Nguy cơ truỵ mạch trầm trọng.
- *Xử lý*: Ngừng thuốc ức chế MAO không chọn lọc 15 ngày trước khi can thiệp. Khuyên người bệnh, trước khi phẫu thuật, báo cho thầy thuốc gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc tái thu nhận serotonin - paroxetin - nefazodone

- *Phân tích:* Tăng tái thu nhận serotonin có thể cải thiện đáp ứng với điều trị, nhưng thời gian sau đó làm tăng các tác dụng độc nghiêm trọng (hạ nhiệt, co giật...).
- *Xử lý:* Tuân thủ khoảng cách ít nhất hai tuần giữa khi ngừng thuốc ức chế MAO và khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic. Khi ngừng điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotoninergic, chờ một tuần mới dùng thuốc ức chế MAO (với fluoxetin, khoảng cách là 5 tuần).

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Bupropion

- *Phân tích:* Khi dùng cùng với một số thuốc ức chế MAO không đặc hiệu, độc tính cấp của bupropion có thể tăng. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp bupropion với thuốc ức chế MAO. Phải chờ ít nhất hai tuần lễ kể từ khi ngừng thuốc ức chế MAO mới được dùng bupropion.

Cafein

- *Phân tích:* Ở người uống nhiều cà phê, có thể tăng nguy cơ loạn nhịp tim trầm trọng và/ hoặc hạ huyết áp trầm trọng, vì tác dụng cường giao cảm của cafein.
- *Xử lý*: Báo cho người bệnh để họ giảm hoặc ngừng dùng cà phê (hoặc các thuốc mách bảo có cafein) trong khi điều trị.

Dextropropoxyphen

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng các tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Heptaminol

- *Phân tích:* Heptaminol có tính chất cường giao cảm; phối hợp với thuốc ức chế MAO hoặc các hợp chất có tính chất thuốc ức chế MAO, có thể dẫn đến các cơn tăng huyết áp.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp này. Thay đổi chiến lược điều trị. Hãy để khoảng cách ít nhất hai tuần sau khi ngừng thuốc ức chế MAO và trước khi điều trị bằng heptaminol.

Insulin

- *Phân tích:* Việc kết hợp với thuốc ức chế MAO sẽ làm tăng đáp ứng hạ glucose máu do insulin, và trạng thái glucose máu sẽ lâu trở về bình thường sau khi đã hạ thấp. Cơ chế do các thuốc ức chế MAO kích thích cơ thể sản sinh ra insulin và ức chế sự tân tạo glucose.
- *Xử lý:* Khi kết hợp thuốc ức chế MAO với insulin, phải theo dõi chặt chẽ glucose máu, và phải hiệu chỉnh liều lượng insulin nếu cần.

Procarbazin

- *Phân tích:* Tương tác dược lực, tác dụng hiệp đồng. Nguy cơ rối loạn huyết áp trầm trọng do hoạt tính thuốc ức chế MAO của các thuốc này.

- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp. Thiết lập một chiến lược điều trị khác.

Rượu

- *Phân tích*: Hiệp đồng trên tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Chú ý thận trọng ở người vận hành máy móc và tàu xe. Phải theo dõi.
- *Xử lý:* Tốt hơn, không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không thể kiểm soát được việc dùng rượu của người bệnh. Nguy cơ an thần nguy hiểm nhất là ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Sulfonylurea

- *Phân tích*: Việc kết hợp với thuốc ức chế MAO sẽ làm tăng đáp ứng hạ glucose máu do các sulfonylurea. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý*: Nếu bệnh nhân dùng phối hợp thuốc và bị hạ glucose máu, phải nghĩ đến tương tác thuốc và phải hiệu chỉnh liều thuốc dùng để đưa glucose máu về giá trị bình thường.

Thuốc cường giao cảm alpha, beta

- *Phân tích:* Nguy cơ rối loạn huyết áp nặng (tăng huyết áp), do tích luỹ amin co mạch, do cộng hợp tác dụng, một thuốc cung cấp các amin, thuốc kia ức chế sự dị hoá của các amin này. Vì thuốc ức chế MAO đào thải chậm, tương tác này có thể còn biểu hiện 15 ngày sau khi ngừng điều trị.
- *Xử lý:* Phối hợp này chỉ có thể thực hiện dưới sự kiểm soát chặt chẽ của các nhà chuyên khoa.

Thuốc cường giao cảm beta

- *Phân tích:* Với ephedrin, fenoterol, terbutalin, tương tác thuộc loại dược lực: tăng các tác dụng trên hệ tim mạch. Thuốc ức chế MAO gây tích luỹ các amin co mạch, với nguy cơ rối loạn trầm trọng huyết áp, nhức đầu, loạn nhịp tim, nôn...
- *Xử lý:* Tránh kê đơn các thuốc này kể cả một số thuốc dùng tại chỗ, trong ít nhất 15 ngày sau khi ngừng thuốc ức chế MAO.

Thuốc ức chế MAO typ B

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng huyết áp kịch phát do tích luỹ các catecholamin ở não.
- *Xử lý:* Phải cấm phối hợp. Chọn một biện pháp điều trị khác. Phối hợp levodopa với một chất ức chế dopa decarboxylase có thể làm tương tác này ít khả năng xảy ra hơn.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Bromocriptin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Do tính chất đối kháng dopaminergic của thuốc ức chế MAO có khả năng làm tăng nồng độ của prolactin và đối kháng tác dụng của bromocriptin.
- *Xử lý:* Tác dụng đối kháng này có nguy cơ làm rối loạn mục tiêu điều trị chính. Phải theo dõi hoặc thay đổi thuốc phối hợp. Lưu ý là tác dụng đối kháng dopaminergic khá yếu và tuỳ thuộc liều dùng.

Buspiron

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng huyết áp khi phối hợp hai thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp khi bắt đầu, trong và sau khi kết hợp điều trị thêm một trong hai thuốc này. Nếu không, hãy thay đổi phối hợp hoặc ngừng dùng buspiron trong khi điều trị bằng thuốc ức chế MAO và cả 15 ngày sau khi ngừng thuốc ức chế MAO. Khuyên người bệnh gặp lại thầy thuốc trong trường hợp có vấn đề về huyết áp.

Diazoxyd; dihydropyridin; diltiazem; furosemid hoặc thuốc tương tự; guanethidin hoặc thuốc tương tự; sotalol; thuốc chẹn beta; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp; thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin; verapamil

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO được sử dụng khá hiếm, các tương tác thì nhiều và hiếm khi kê đơn nên có ít các nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuân thủ khoảng cách 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc, trước khi kê đơn thuốc ức chế MAO.

Gluthetimid hoặc thuốc tương tự; medifoxamin; methyldopa; viloxazin

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng. Ngoài ra còn thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Các thuốc ức chế MAO được sử dụng khá hiếm, các tương tác thì nhiều và hiếm khi kê đơn nên có ít các nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuân thủ khoảng cách 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc, trước khi kê đơn thuốc ức chế MAO.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể làm tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.

- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ điều trị, nếu thấy kết quả không ổn định.

Barbituric; primidon hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Có lẽ thuốc ức chế MAO ức chế chuyển hoá các thuốc này ở gan và kéo dài tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Đây là hiện tượng tức thì.
- *Xử lý:* Phải tính đến tăng an thần trong và sau khi điều trị, đặc biệt ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Thông tin cho người bệnh không được uống rượu.

Benzamid; thuốc an thần kinh các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động huyết áp quan trọng. Ngoài ra, còn thêm tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Các thuốc ức chế MAO được sử dụng khá hiếm trong điều trị, các tương tác gặp nhiều, đồng thời hiếm khi kê đơn nên có ít các nhận xét về cảnh giác thuốc. Tuân thủ khoảng cách 2 đến 3 tuần sau khi ngừng thuốc, trước khi kê đơn thuốc ức chế MAO.

Dẫn chất phenothiazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng an thần và hạ huyết áp thế đứng, do cộng hợp tác dụng của hai thuốc (chú ý người bệnh cao tuổi nhạy cảm với hạ huyết áp thế đứng), và tăng các phản ứng ngoại tháp.
- *Xử lý*: Phối hợp phải được theo dõi đặc biệt ở người bệnh cao tuổi, người lái tàu xe và người vận hành máy móc. Khuyên người bệnh không dùng thêm rượu.

Thuốc gây mê các loại

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh, trước khi phẫu thuật thông báo cho người gây mê các thuốc đang dùng.

Thuốc kháng histamin kháng H_1 an thần

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế MAO có thể kéo dài tác dụng kháng cholinergic và ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp này. Nếu có thể, hãy thay đổi chiến lược điều trị.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và lựa chọn liều. Yêu cầu người bệnh thông báo cho người gây mê việc dùng thuốc ức chế MAO.

THUỐC ỨC CHẾ HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG - CÁC LOẠI

Chú ý: Barbituric, benzodiazepin, thuốc gây ngủ, thuốc an thần kinh, buspiron họp thành những họ riêng, còn metaqualon tuy là thuốc gây ngủ nhưng cũng nằm trong họ này

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ETIFOXIN nang 50 mg

- Stresam nang 50 mg

HYDROXYZIN viên nén 25 mg; 100 mg; siro 2 mg/mL

- Atarax viên nén 25 mg; 100 mg
- Atarax siro 2 mg/mL

ZOPICLON viên nén 7,5 mg

- Imovane viên nén 7,5 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Ăn uống; rượu:** Rượu làm tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Do thiếu dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai:** Nên kiêng, không cho các thuốc ức chế thần kinh trung ương trong ba tháng đầu của thai kỳ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Benzodiazepin; dantrolen

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể ghi nhận với một số sản phẩm, một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Tốt nhất, không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không thể kiểm tra được người bệnh uống rượu. Nguy cơ an thần nguy hiểm đặc biệt ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen; benzamid; butyrophenon; carbamat hoặc thuốc tương tự; carbamazepin; dextropoxyphen; reserpin; thuốc chống động kinh không barbituric

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Buspiron

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Có thể ghi nhận, với một số sản phẩm, một số tác dụng tâm thần vận động, nhất là trong tuần đầu điều trị. Tương tác dược lý.
- *Xử lý:* Tốt nhất không nên phối hợp hai thuốc, vì người kê đơn không kiểm soát được người bệnh dùng rượu. Nguy cơ an thần đặc biệt nguy hiểm ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương. Chú ý đến người lái xe và người sử dụng máy móc. Cần nhớ là rilmenidin ở liều thông thường, không làm tăng các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc này.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Clozapin; gluthetimid hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; medifoxamin; thuốc an thần kinh các loại; paroxetin; phenothiazin; primidon hoặc dẫn chất; procarbazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tác dụng đối kháng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý:* Lưu ý tương tác dược lực này để xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy điều trị không ổn định.

Barbituric; fluoxetin; mianserin; oxaflozan; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc tương tự; thuốc kháng histamin kháng H_1, an thần; viloxazin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Chất chủ vận morphin

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, dẫn đến tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý nguy cơ này để điều chỉnh liều của hai thuốc, nếu cần phối hợp này. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người sử dụng máy móc. Khuyên không uống rượu và không tự ý dùng thuốc hoặc các chế phẩm có rượu.

Citalopram

- *Phân tích:* Tăng tác dụng an thần của chất ức chế tái nhập serotonin.
- *Xử lý:* Phải thận trọng khi phối hợp thuốc vì luôn luôn khó kiểm soát việc uống rượu trong khi điều trị, nhất là ở những người bệnh lái xe hoặc sử dụng máy, đòi hỏi luôn luôn tỉnh táo.

Methadon

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương kèm với an thần mạnh, có hại đặc biệt cho người lái xe và người sử dụng máy móc.
- *Xử lý:* Sự tăng cường tác dụng an thần này phải được người kê đơn lưu ý để cho lời khuyên phù hợp: tránh lái xe, tránh vận hành máy móc, thông báo cho người xung quanh biết mối nguy hiểm.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng cường các tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp hai thuốc này, lưu ý nguy cơ này khi gây mê và lựa chọn liều. Khuyên người bệnh sắp phải phẫu thuật thông báo cho người gây mê những thuốc đang dùng.

TICLOPIDIN

Thuốc chống kết tập tiểu cầu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TICLOPIDIN viên bao phim 250 mg

- Ticlid viên bao phim 250 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp**: Rối loạn bẩm sinh hay mắc phải về cầm máu. Tạng chảy máu. Tổn thương thực thể có thể chảy máu. Qúa mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Bệnh máu**: Thời gian chảy máu kéo dài, tiền sử giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt
- **Loét dạ dày - tá tràng; viêm dạ dày**: Là chất chống kết tập tiểu cầu, chống chỉ định ticlopidin đối với bất cứ tổn thương nào có thể chảy máu. Ức

chế tiểu cầu, do tăng nồng độ prostaglandin D2 và E1 có tính chống kết tập trong tiểu cầu, làm tăng nguy cơ chảy máu ở chỗ loét.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú**: Tính không độc hại của ticlopidin dùng cho phụ nữ cho con bú chưa được xác nhận.
- **Thời kỳ mang thai**: Tính không độc hại của ticlopidin dùng cho người mang thai chưa được xác nhận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ chảy máu, chủ yếu với các cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol (như latamoxef, cefoperazon, cefamandol, cefmenoxim, cefotetan). Nhân này có tính chất như một dẫn chất coumarin có tác dụng chống đông máu kháng vitamin K; như vậy đã thêm tác dụng chống đông máu của nó vào tính chất hoặc kháng vitamin K, hoặc chống kết tập tiểu cầu của các chất đang xét.
- *Xử lý*: Nên tránh phối hợp thuốc, chủ yếu với latamoxef, do tăng nguy cơ chảy máu. Cần cảnh giác với các kháng sinh này khi dùng liều cao.

Dextran

- *Phân tích*: Dextran là chất ức chế tiểu cầu. Với các thuốc có tính chất chống đông máu và tính chất chống kết tập tiểu cầu, phải tránh hoặc kiểm soát được nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý*: Tránh phối hợp các thuốc này, vì khó quản lý được hoàn hảo mức giảm đông máu mong muốn, và nguy cơ chảy máu kèm theo.

Dipyridamol

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu làm tăng nguy cơ chảy máu. Nhưng hiện nay, người ta còn đang tranh cãi tương tác này, do chưa có những nhận xét lâm sàng để chứng minh nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải thực hiện những xét nghiệm đông máu thích hợp trong và sau khi điều trị với ticlopidin hay với dipyridamol.

Phenytoin

- *Phân tích:* Khi kết hợp với ticlopidin, nồng độ phenytoin trong huyết tương tăng, làm tăng nguy cơ gây các tác dụng phụ. Nồng độ này tăng dần trong

khoảng thời gian 1 tháng, do ticlopidin ức chế sự chuyển hoá của phenytoin ở gan.

- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương và theo dõi đáp ứng của người bệnh khi bắt đầu dùng, khi ngừng dùng hoặc khi thay đổi liều dùng ticlopidin. Hiệu chỉnh liều phenytoin nếu cần.

Indometacin hoặc dẫn chất; pyrazol; salicylat

- *Phân tích:* Phối hợp với mọi thuốc có tính chất kết tập tiểu cầu hay chống đông máu làm tăng nguy cơ chảy máu. Tác dụng này lại tăng lên do tính kích ứng của các thuốc chống viêm không steroid trên niêm mạc dạ dày (chảy máu đường tiêu hoá).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc này, phải thực hiện những xét nghiệm đông máu thích hợp như thời gian Howell và thời gian cephalin kaolin. Rất nên tìm một liệu pháp khác cho người bệnh có tiền sử loét dạ dày.

Thuốc chống viêm không steroid; heparin; pentoxyfylin

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tính chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc này đòi hỏi phải thực hiện các xét nghiệm đông máu thích hợp (thời gian Howell, thời gian cephalin-kaolin). Rất nên chọn liệu pháp khác, nếu có thể.

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích*: Ticlopidin có tính chất chống kết tập tiểu cầu, kéo dài trong 6 đến 7 ngày. Nguy cơ chảy máu tăng rất nhiều nếu dùng ticlopidin phối hợp với một thuốc chống đông máu.
- *Xử lý*: Do ticlopidin gây chảy máu nghiêm trọng và đôi khi tử vong, không nên ghi đơn phối hợp này.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tương tác dược động học về đào thải thuốc. Tăng theophylin trong máu. Nguy cơ quá liều do giảm thanh lọc theophylin ở huyết tương.
- *Xử lý*: Nguy cơ quá liều. Hiệu chỉnh lại liều lượng cho thích hợp, theo nồng độ hữu hiệu của theophylin trong máu (khoảng từ 5 đến 15 mg/lít) dựa vào trị số đo được trong phòng thí nghiệm. Cần nhớ những dấu hiệu lâm sàng của quá liều theophylin ở người lớn là co giật, sốt cao, ngừng tim; ở trẻ em là kích động, nói nhiều, lú lẫn, nôn liên tiếp, sốt cao, nhịp tim nhanh, rung thất, co giật, huyết áp hạ, rối loạn hô hấp, tăng thông khí, rồi suy hô hấp.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Thuốc tan huyết khối

- *Phân tích*: Phối hợp với mọi thuốc có tính chất chống kết tập tiểu cầu hay chống đông máu đều làm tăng nguy cơ chảy máu.
- *Xử lý:* Thông thường, kê đơn và dùng các thuốc tan huyết khối phải do bác sĩ chuyên khoa (bác sỹ tim mạch, và bác sỹ đội cấp cứu) đảm nhận, vì thuốc có phạm vi điều trị hẹp, và cách dùng chuyên biệt. Nếu cần phối hợp thuốc này phải thực hiện các xét nghiệm đông máu thích hợp như thời gian Howell, thời gian cephalin - kaolin. Nếu có thể, tìm một liệu pháp khác.

TRH (HORMON GIẢI PHÓNG HORMON KÍCH THÍCH TUYẾN GIÁP, THYROTROPHINE RELEASING HORMONE)

Protirelin là một tripeptid tổng hợp, tương ứng với TRH, có tác dụng giải phóng TSH, TSH này kích thích tuyến giáp tiết hormon. Việc dùng chất này cho phép đánh giá hoạt tính chức năng hướng giáp của tuyến yên, và cũng kích thích giải phóng prolactin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

PROTIRELIN ống tiêm 0,2 mg; 0,25 mg

- Stimu - TSH ống tiêm 0,2 mg; 0,25 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ mang thai**: Do thận trọng, khi chưa có thông tin

TRIMEBUTIN

Có tác dụng làm thay đổi vận động của ruột, dùng trong điều trị một số dạng đau ở ống tiêu hoá và đường dẫn mật

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TRIMEBUTIN: viên nén 100 mg; viên đặt 100 mg; nang 150 mg; ống tiêm 50 mg/5mL; cốm pha hỗn dịch uống 1,2 g/250 mL

- Bimetin viên nén 100 mg

- Debridat cốm pha hỗn dịch uống 1,2 g/250 mL
- Debridat viên nén 100 mg
- Debridat ống tiêm 50 mg/5 mL
- Debridat viên đặt 100 mg
- Detriat viên nén 100 mg
- Digerent nang 150 mg
- Rimebutin viên nén 100 mg
- Vebutin viên nén 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Do thiếu thông tin, dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai**: Tránh dùng trong ba tháng đầu thai kỳ.

TRIMETHOPRIM

Thuốc kháng khuẩn, thuộc nhóm aminopyrimidin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

TRIMETHOPRIM viên nén 100 mg và 200 mg

- Wellcoprim viên nén 100 mg và 200 mg

PHỐI HỢP VỚI SULFAMETHOXAZOL

- Xem các tên biệt dược ở mục sulfamethoxazol thuộc nhóm các sulfamid kháng khuẩn

PHỐI HỢP VỚI ERYTHROMYCIN VÀ SULFAMETHOXAZOL

- Co-eryc TNP
- Erybacsultrim E
- Erybacsultrim F
- Erybact 365
- Ery-Becotrim
- Erycotrim
- Erymetazol
- Erysulprim
- Erysulprim F

- Ery-Vicotrim
- Sulferycin
- Sulferycin F

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Thuốc qua được sữa mẹ, có nguy cơ thiếu hụt acid folic ở trẻ bú mẹ.
- **Thời kỳ mang thai**: Thuốc qua hàng rào nhau thai, có nguy cơ thiếu hụt acid folic ở trẻ sơ sinh. Cần đảm bảo bổ sung acid folic.
- **Các trường hợp khác**: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, do thiếu hụt acid folic.

Thận trọng: mức độ 2

- **Suy gan**: Do thuốc chuyển hoá ở gan.
- **Suy thận**: Nguy cơ giảm đào thải thuốc ở thận.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methotrexat

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do hiệp đồng tác dụng trên dihydrofolat reductase, có thể dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp hơn cho mỗi thuốc, và phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp này dành cho các bác sĩ chuyên khoa, và phác đồ điều trị thường đã được ấn định rõ ràng. Có thể bổ sung thêm acid folic.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Lamivudin

- *Phân tích*: Trimethoprim có kiểu đào thải qua thận tương tự lamivudin (đào thải tích cực qua ống thận), nên kéo theo giảm độ thanh lọc qua thận của lamivudin 40%.
- *Xử lý:* Phối hợp thuốc không đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều lượng lamivudin nếu chức năng thận bình thường. Khi suy thận, phải hiệu chỉnh liều lượng lamivudin theo độ thanh lọc creatinin. Cần chú ý đến người bệnh cao tuổi.

Procainamid

- *Phân tích*: Dùng phối hợp với trimethoprim, nồng độ procainamid và dẫn chất acetyl hoá của nó trong huyết tương tăng, làm tăng tác dụng dược lý và các tác dụng phụ của thuốc. Cơ chế do có sự cạnh tranh trong sự đào thải hai thuốc dưới dạng cation ở tiểu quản thận.
- *Xử lý*: Theo dõi nồng độ procainamid và dẫn chất acetyl hoá của nó trong huyết tương và chức năng tim của người bệnh. Hiệu chỉnh liều dùng cho phù hợp.

Sulfon

- *Phân tích*: Khi sulfon (dapson) kết hợp với trimethoprim thì nồng độ cả 2 thuốc trong huyết tương đều tăng, làm tác dụng dược lý và độc tính hai thuốc cũng tăng theo. Cơ chế còn chưa rõ, nhưng có thể là do thuốc này ngăn cản sự thanh lọc của thuốc kia.
- *Xử lý*: Theo dõi người bệnh dùng đồng thời hai thuốc trên, đặc biệt về những biểu hiện độc tính của dapson (methemoglobin máu).

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Acid folic hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Trimethoprim có tác dụng như chất đối kháng acid folic, do ức chế dihydrofolat reductase. Tương tác này càng có ý nghĩa nếu liều dùng càng cao và thời gian điều trị càng dài.
- *Xử lý*: Kiểm tra huyết đồ và nếu cần, dùng acid folinic, đặc biệt với người bệnh dùng thuốc kháng folat liều cao, hoặc người bệnh điều trị dài ngày. Ở những người bệnh này, nên bổ sung acid folinic.

Ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu, do ức chế tủy xương do hiệp đồng tác dụng, có thể dẫn tới giảm bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh phối hợp thuốc này. Nếu cần phối hợp, nên dùng các thuốc với liều thấp hơn và phải theo dõi huyết đồ chặt chẽ. Phối hợp thuốc này chỉ dành cho các bác sĩ chuyên khoa và thường phác đồ điều trị đã được xác định rõ ràng.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc ức chế tủy xương.
- *Xử lý:* Interleukin chỉ được dùng ở cơ sở chuyên khoa, do bệnh lý nghiêm trọng. Khi đó, các tương tác thuốc sẽ được cân nhắc, vì tất cả các chức năng của cơ thể cần được theo dõi liên tục. Bắt buộc phải theo dõi huyết đồ.

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Dùng đồng thời hai chất ức chế tủy xương có thể kéo theo những rối loạn máu nghiêm trọng, tuỳ theo thời gian điều trị. Cũng phải theo dõi chức năng thận.
- *Xử lý*: Khi phối hợp thuốc, phải theo dõi huyết học và thận.

Phenytoin; pyrimethamin; natri valproat hoặc dẫn chất; zidovudin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do hiệp đồng tác dụng trên dihydrofolat reductase, có thể dẫn tới thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp hơn với mỗi thuốc và phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp thuốc này dành cho các bác sĩ chuyên khoa, và thường các phác đồ điều trị đã được xác định rõ. Có thể bổ sung thêm acid folinic.

Thuốc lợi tiểu giữ kali

- *Phân tích:* Trong nhóm thuốc lợi niệu giữ kali, chỉ có triamteren là có tính chất đối kháng acid folic, do ức chế dihydrofolat reductase. Tương tác này càng có ý nghĩa nếu liều dùng càng cao và thời gian điều trị càng dài.
- *Xử lý:* Kiểm tra huyết đồ, và nếu cần, dùng acid folinic, đặc biệt với người bệnh dùng thuốc kháng folat liều cao, hoặc người bệnh điều trị dài ngày. Ở những người bệnh này, nên bổ sung acid folinic, đặc biệt trong thời gian mang thai.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Ciclosporin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ độc với thận, đặc biệt khi trimethoprim được phối hợp với sulfamid. Đã thấy giảm nồng độ ciclosporin khi dùng phối hợp sulfamid/ trimethoprim tiêm tĩnh mạch cùng với ciclosporin. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý:* Theo dõi đồng thời chức năng thận và nồng độ ciclosporin trong máu. Tuỳ theo đường dùng trimethoprim, đánh giá nguy cơ. Hiệu chỉnh liều lượng, và nếu có thể xem lại chiến lược điều trị. Thông báo cho người bệnh phải tuân thủ thực hiện các xét nghiệm đã được qui định

VACCIN SỐNG GIẢM ĐỘC LỰC

Gồm có những vaccin sau: BCG, sốt vàng, quai bị, bại liệt uống (và chỉ có loại uống), sởi, rubeôn, thủy đậu, hecpet. Một số vaccin bất hoạt (cúm và viêm gan) ở những người suy giảm miễm dịch, có thể có tác dụng gây miễn dịch yếu

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

- Vaccin bại liệt sống
- BCG Pasteur
- Rouvax
- Vaccin varicelle

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Dứt khoát cấm tiêm chủng vaccin rubeôn trong suốt thai kỳ (nguy cơ dị tật ở mắt và ở tim). Các vaccin đậu mùa, sởi, sốt vàng, bại liệt loại Sabin hình như ít nguy hiểm, nhưng không được dùng, và tuyệt đối cấm trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tuy nhiên, tiêm phòng cho một phụ nữ mang thai mà không biết không đủ biện minh cho việc làm sẩy thai, nạo thai.
- **Suy tim**: Không được tiêm phòng khi có bệnh tim mất bù.
- **Các trường hợp khác**: Không tiêm phòng khi có bệnh nhiễm khuẩn cấp tính, ung thư, suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải và khi điều trị với các thuốc gây suy giảm miễn dịch. Quá mẫn với một thành phần của vaccin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Dactinomycin D; asparaginase; azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; ciclosporin; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hay các dẫn chất; fluoro - 5- uracil; globulin miễn dịch kháng lympho bào; glucocorticoid; interferon alpha tái tổ hợp; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; pentostatin; procarbazin; tetracosactid; thiotepa; vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý*: Tiêm phòng vaccin và dùng thuốc kể trên phải cách nhau từ ba tháng đến một năm; khoảng cách thời gian này dài ngắn phụ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Nguy cơ phát triển nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do tác dụng ức chế miễn dịch của tacrolimus.
- *Xử lý*: Khoảng cách thời gian cần tuân thủ giữa dùng hai thuốc là từ ba tháng đến một năm, và phụ thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Tương tác đặc hiệu có thể xảy ra với vaccin chống cúm. Mặc dầu tương tác này còn đang tranh cãi, người ta nghĩ rằng vaccin chống cúm làm giảm đào thải các thuốc được chuyển hoá ở gan qua cytocrom P_{450}, làm tăng nồng độ trong huyết thanh và tăng nửa đời của theophylin và các dẫn chất. Cũng có ý kiến cho rằng tương tác này không xảy ra với vaccin có độ tinh khiết cao, làm cho ta nghĩ đến vai trò của một tạp chất trong một số vaccin.
- *Xử lý:* Như vậy cần thận trọng khi phải tiến hành hai liệu pháp đồng thời, mặc dầu chưa có một tai biến điều trị thực sự nào được ghi trong y văn. Có thể có hai thái độ trước tình trạng hiểu biết hiện nay của chúng ta: giảm liều lượng theophylin khoảng 50% trong 24 giờ sau khi tiêm phòng; hướng tới dùng các vaccin có độ tinh khiết cao. Nếu những thay đổi dược động học dẫn đến những dấu hiệu nhiễm độc trên lâm sàng, thì chuyển những nhận xét về Trung tâm cảnh giác thuốc.

VANCOMYCIN

Kháng sinh glycopeptid diệt khuẩn có hoạt phổ hẹp: các chủng Gram dương. Chủ yếu dùng khi nhiễm khuẩn tụ cầu dai dẳng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VANCOMYCIN bột pha tiêm 500 mg/lọ

- Vancomycin hydrochlorid bột pha tiêm 500 mg/lọ
- Vancotex bột pha tiêm 500 mg/lọ

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Vancomycin có thể gây độc cho tai và thận của thai nhi, nên không dùng cho phụ nữ mang thai.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn với vancomycin.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Người bệnh cao tuổi:** Người bệnh cao tuổi có nguy cơ độc với tai lớn hơn

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Nên thận trọng, chưa chứng minh được thuốc qua được sữa mẹ
- **Suy thận:** Nguy cơ độc với thận

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Chỉ dùng Interleukin tại cơ sở chuyên khoa. Có nguy cơ hiệp đồng tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý:* Chỉ được thực hiện điều trị bằng Interleukin tại cơ sở chuyên khoa, do tính chất nghiêm trọng của bệnh. Khi đó, các tương tác phải xét theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn dùng được một trong hai thuốc, cần theo dõi chặt chẽ ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Thuốc gây thư doãi cơ không khử cực

- *Phân tích*: Các kháng sinh polypeptid, cụ thể như vancomycin có thể có tác dụng hiệp đồng với các thuốc gây thư doãi cơ không khử cực trên chức năng thần kinh cơ ở trước hoặc sau synap. Kết quả là tác dụng phong bế thần kinh cơ được tăng cường.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh dùng phối hợp thuốc này. Nếu bắt buộc phải dùng, cần theo dõi chặt chức năng thần kinh cơ, xác định liều lượng thuốc gây thư doãi cơ không khử cực và chuẩn bị phương tiện trợ giúp hô hấp phòng khi cần thiết.

VÀNG

Liệu pháp vàng chống thấp khớp

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VÀNG ống tiêm 25 mg; 50 mg; 100 mg

- Allochrysine ống tiêm 25 mg; 50 mg; 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú:** Vì thiếu dữ liệu nên tránh dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú, vì có tiềm năng độc của thuốc.
- **Thời kỳ mang thai:** Các dẫn chất này gây quái thai ở súc vật. Sử dụng cách ngừa thai hiệu quả.
- **Trường hợp khác:** Tiền sử tai biến nặng với các muối vàng; tiền sử suy tủy; viêm miệng.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

- **Bệnh máu:** Nguy cơ tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt.
- **Suy tim:** Cân nhắc tương quan nguy cơ/lợi ích.
- **Suy gan:** Dùng dài ngày các muối vàng dẫn đến các bệnh tích tụ thuốc ở gan. Đã có thông báo những trường hợp viêm gan do thuốc kèm ứ mật trong gan.
- **Suy thận:** Vàng tác động chủ yếu đến cầu thận và gây protein niệu và hội chứng hư thận, tiến triển thường thuận lợi. Nếu xuất hiện protein niệu, dứt khoát chống chỉ định liệu pháp dùng vàng.
- **Trường hợp khác**: Eczema, các bệnh da.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy hô hấp - hen:** Do tác dụng không mong muốn của thuốc này.
- **Người bệnh cao tuổi:** Lưu ý là người bệnh cao tuổi thường có độ thanh lọc creatinin giảm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

Ciclosporin; foscarnet

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận, do phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với thận. Cộng hợp tác dụng không mong muốn.
- *Xử lý:* Những phối hợp này có thể hay gặp, nhất là ở bệnh viện. Tuy cách dùng liều duy nhất hằng ngày hạn chế độc tính với tai và thận, song khi cần phối hợp, nên điều chỉnh liều tuỳ theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft). Theo dõi đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Pyrazol; quinin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Nguy cơ rối loạn các dòng tế bào máu (bất sản tủy) nặng thêm.
- *Xử lý*: Khi phối hợp, cần theo dõi sinh học ở người có nguy cơ (huyết đồ).

Penicilamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ độc với thận, rối loạn huyết học và ban da.
- *Xử lý*: Cân nhắc kỹ tương quan lợi ích/nguy cơ đối với bối cảnh sinh lý-bệnh lý. Theo dõi phối hợp thuốc ở cơ sở chuyên khoa, nếu cần phối hợp.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminosid tiêm hoặc tại chỗ

- *Phân tích*: Tăng creatin niệu. Hiệp đồng tác dụng độc với thận.
- *Xử lý:* Những phối hợp này có thể hay gặp, nhất là ở cơ sở bệnh viện. Mặc dầu việc dùng liều duy nhất hàng ngày hạn chế được độc với tai và độc với thận, song khi cần phối hợp, nên tiến hành điều chỉnh liều tùy theo độ thanh lọc creatinin (công thức Cockroft và Gault). Theo dõi đặc biệt khi dùng ở người bệnh cao tuổi.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp amphotericin B tiêm với các chất độc với tủy khác buộc phải rất thận trọng. Nguy cơ thiếu máu hoặc các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp, theo dõi chặt chẽ huyết đồ và tiến hành giảm liều nếu cần.

Azathioprin; dantrolen; progabid; rifampicin; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích:* Phối hợp các thuốc có tiềm năng độc với gan (cộng hợp các tác dụng không mong muốn).
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn một trong hai liệu pháp nếu có thể. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên, và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt vàng da. Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì hướng về bệnh căn do thuốc. Tùy theo kết quả các xét nghiệm sinh học, cần phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi và viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng thuốc.

Carmustin hoặc dẫn chất; doxorubicin hoặc dẫn chất; mercaptopurin; methotrexat

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc có tiềm năng độc với gan và độc với máu.

- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan và độc với máu này, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) và huyết đồ, hoặc hoãn một trong hai liệu pháp nếu có thể. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc liệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa và hạch to thì hướng về bệnh căn do thuốc. Tùy theo kết quả các xét nghiệm sinh học, phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi và viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng điều trị.

Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; thuốc chống ung thư các loại

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính huyết học do hiệp đồng tác dụng ức chế tủy xương, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu có thể, tránh phối hợp. Nếu cần phối hợp, dùng liều thấp với mỗi thuốc và theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Phối hợp thuốc này được các bác sĩ chuyên khoa thực hiện và các phác đồ điều trị thường được xác định tốt.

Fluoro - 5 - uracil; procarbazin; thiotepa

- *Phân tích:* Nguy cơ rối loạn các dòng tế bào máu (bất sản tủy) nặng thêm.
- *Xử lý:* Khi phối hợp thuốc, cần theo dõi huyết học ở người bệnh có nguy cơ (huyết đồ).

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích:* Interleukin chỉ có thể dùng ở cơ sở chuyên khoa. Nguy cơ cộng hợp tác dụng độc với thận của hai thuốc.
- *Xử lý*: Việc điều trị bằng interleukin chỉ có thể thực hiện tại cơ sở chuyên khoa, do tính nghiêm trọng của chỉ định. Vì vậy phải cân nhắc so sánh các tương tác tùy theo tình trạng chung của người bệnh. Nếu không thể hoãn được một trong hai liệu trình, phải theo dõi cẩn thận ion đồ và độ thanh lọc creatinin.

Niridazol

- *Phân tích:* Phối hợp hai thuốc độc với gan. Cũng có cả độc tính thần kinh của niridazol. Nguy cơ xuất hiện co giật, rối loạn tâm thần và độc tính với gan trong trường hợp phối hợp thuốc.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin) hoặc hoãn một trong hai thuốc, nếu có thể được. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da... Nếu thấy đồng thời ban da, ngứa, và hạch to thì hướng về bệnh căn do thuốc. Tùy theo kết quả xét nghiệm sinh học, phân biệt rõ nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi và viêm gan ứ mật phục hồi được khi ngừng thuốc.

Paracetamol

- *Phân tích:* Uống paracetamol dài ngày, với liều lớn hơn 6g/ngày (theo cân nặng) gây độc với gan (viêm gan tiêu tế bào). Khi phối hợp với một chế phẩm độc với gan khác, nguy cơ độc với gan này tăng lên.
- *Xử lý:* Khi phối hợp hai thuốc độc với gan, cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm, bilirubin), hoặc hoãn một trong 2 thuốc, nếu được. Xác minh là người bệnh không uống rượu thường xuyên và không có tiền sử viêm gan do virus. Các triệu chứng lâm sàng chính không đặc hiệu: buồn nôn, sốt, vàng da tắc mật. Nếu có phối hợp ban da, ngứa và hạch to thì có thể bệnh căn do thuốc. Phân biệt rõ, tuỳ theo các thử nghiệm sinh học, nguy cơ xuất hiện viêm gan tiêu tế bào không phục hồi với viêm gan tắc mật phục hồi được khi ngừng thuốc.

VERAPAMIL

Thuốc chống đau thắt ngực, chẹn kênh calci và có tính chất ức chế enzym

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VERAPAMIL: ống tiêm 50 mg/2mL, ống tiêm 2 mg/2mL; viên nén bao phim 40 mg, 80 mg, 240 mg

- Isoptin viên nén bao phim 40 mg; 80 mg
- Isoptin ống tiêm 2 mg/2mL
- Isoptin SR viên nén bao phim 240 mg
- Verapamil hydrochloride ống tiêm 50 mg/2mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp khác**: Bloc nhĩ-thất hoàn toàn và giai đoạn cấp tính của nhồi máu cơ tim. Huyết áp thấp (tâm thu dưới 90mm Hg). Rối loạn chức năng xoang (tim)

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Trẻ em - trẻ còn bú**: Tránh dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi vì thận trọng.
- **Thời kỳ mang thai**: Vì thận trọng do thiếu dữ liệu.
- **Suy tim**: Cần thận trọng khi sử dụng cho người suy tim các chất chống loạn nhịp, do có tác dụng ức chế chức năng cơ tim. Verapamil với tác dụng làm giảm co cơ tim là lớn nhất, là nguyên nhân trụy tim mạch, gây tử vong ở người suy tim.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Bepridil

- *Phân tích*: Vì nguy cơ xoắn đỉnh có thể do bepridil, không nên phối hợp với một thuốc chống loạn nhịp làm chậm nhịp tim.
- *Xử lý:* Tốt hơn, tránh phối hợp, trừ khi có hệ thống theo dõi liên tục (khoa hồi sức). Thực vậy, phối hợp các thuốc chống loạn nhịp với nhau nói chung rất khó, đòi hỏi phải tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ, nhưng cần phải tránh trong trường hợp đặc biệt của bepridil.
- *Phát thuốc*: Thông báo cho bác sỹ kê đơn nguy cơ của phối hợp này.

Dantrolen

- *Phân tích:* Đã có những trường hợp rung thất gây tử vong được quan sát thường xuyên trên súc vật. Do thận trọng, chống chỉ định phối hợp thuốc này, mặc dầu với người, đã có những người bệnh sử dụng một số phối hợp thuốc mà không có trở ngại gì.
- *Xử lý*: Không nên chuốc lấy nguy cơ, nếu không có tất cả các phương tiện theo dõi và can thiệp tức thì (khoa hồi sức).

Disopyramid

- *Phân tích:* Hai thuốc đều có tác dụng giảm co cơ tim, nên có nguy cơ tăng các tác dụng chống loạn nhịp, và các tác dụng không mong muốn của hai thuốc. Đã có các trường hợp tử vong.
- *Xử lý:* Không được dùng disopyramid trong vòng 48 giờ trước hay trong vòng 24 giờ sau khi dùng verapamil, do tác dụng giảm co cơ tim của các chất này.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amiodaron

- *Phân tích:* Amiodaron có thể làm nhịp tim chậm thêm do một số chất chẹn beta, như diltiazem hay verapamil gây ra. Có thể xuất hiện rối loạn nhịp xoang và bloc nhĩ thất, nhất là ở những người bệnh có tiền sử rối loạn nhịp xoang.
- *Xử lý*: Nếu phải phối hợp thuốc này, điều quan trọng là phải giảm liều lượng và phải theo dõi điện tâm đồ. Cần chú ý amiodaron có nửa đời là 28 ngày, nên tác dụng của tương tác có thể tồn tại nhiều tuần sau khi ngừng điều trị.

Buspiron

- *Phân tích*: Dùng phối hợp với verapamil, tính chất dược lý và những tác dụng phụ của buspiron tăng. Cơ chế do chuyển hoá của buspiron ở gan và ở

ruột non giảm do verapamil ức chế CYP3A$_4$, nên làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

- *Xử lý:* Cần theo dõi chặt đáp ứng của người bệnh với buspiron trên lâm sàng khi bắt đầu dùng thêm và khi ngừng dùng verapamil. Hiệu chỉnh liều buspiron khi cần. Chất dihydropyridin chẹn kênh calci nào mà không ức chế CYP 3A$_4$ thì không tương tác với verapamil. Ngược lại, một thuốc giải lo không bị CYP 3A$_4$ chuyển hóa thì không tương tác với buspiron.

Prazosin

- *Phân tích*: Verapamil làm tăng nồng độ prazosin trong huyết thanh và có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng do prazosin. Cơ chế còn chưa rõ.
- *Xử lý*: Khi phối hợp hai thuốc này, phải nhắc nhở người bệnh cẩn thận trọng khi hạ huyết áp thế đứng khi bắt đầu dùng prazosin.

Lithi

- *Phân tích:* Có thể đã thấy nhiều kiểu tương tác khác nhau, với cơ chế còn chưa được biết, trong số đó có: tăng độc tính lithi, giảm nồng độ lithi trong huyết thanh. Có hai trường hợp nhịp tim chậm (trong đó một trường hợp sau đó có nhồi máu cơ tim gây tử vong) đã được báo cáo.
- *Xử lý*: Theo dõi trong thời gian đầu xem phối hợp thuốc này có thật cần không. Nếu đúng như vậy, thời gian tiếp theo, theo dõi chặt chẽ các phản ứng của cá nhân người bệnh (các phản ứng này đến nay vẫn chưa dự đoán được), đặc biệt với người bệnh cao tuổi và/ hoặc có rối loạn tim mạch. Đã mô tả hiện tượng độc với thần kinh như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất điều hoà.... Báo cáo tất cả các điều bất thường tới Trung tâm cảnh giác thuốc.

Ritonavir

- *Phân tích*: Ritonavir có ái lực mạnh với isoenzym 3A$_4$ của cytochrom P$_{450}$. Có nguy cơ cạnh tranh quan trọng giữa ritonavir với các thuốc khác nhau bị chuyển hoá hoặc nghi ngờ bị chuyển hoá bởi isoenzym này. Sự cạnh tranh này làm giảm chuyển hoá và gây nguy cơ tăng mạnh nồng độ các thuốc đó trong huyết tương. Nguy cơ giảm huyết áp mạnh và sốc tim khi dùng verapamil. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về độc tính, và khi cần, giảm liều chất đối kháng calci.

Thuốc gây thư doãi cơ không khử cực

- *Phân tích:* Tác dụng của thuốc gây thư doãi cơ không khử cực có thể tăng khi phối hợp với verapamil. Hiện tượng suy hô hấp có thể lâu hơn. Có thể do ức chế kênh calci tại màng cơ xương sau synap.

- *Xử lý*: Tránh phối hợp thuốc này nếu có thể. Nếu không, hiệu chỉnh liều thuốc gây thư doãi cơ không khử cực, và theo dõi chức năng hô hấp và dùng biện pháp hỗ trợ hô hấp bằng máy.

Thuốc ức chế HMG -CoA reductase

- *Phân tích*: Verapamil làm tăng nồng độ một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương, làm tăng độc tính của thuốc (viêm cơ, teo cơ vân). Cơ chế: có thể do verapamil ức chế chuyển hoá thuốc thông qua $CYP3A_4$.
- *Xử lý*: Nếu không tránh được phối hợp thuốc này, chỉ dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase với liều duy trì, và nhắc người bệnh phải báo cáo mọi biểu hiện đau cơ, nhạy cảm đau cơ, yếu cơ. Trong loại thuốc này, fluvastatin và pravastatin thì isoenzym chịu trách nhiệm chuyển hoá chủ yếu không phải là $CYP\ 3A_4$, nên ít tương tác với verapamil và là những thuốc thay thế an toàn.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Baclofen

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp và xuất hiện hạ huyết áp do tác dụng hiệp đồng.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và khi cần, hiệu chỉnh liều verapamil.

Baarbituric

- *Phân tích*: Tăng độ thanh lọc verapamil (khoảng 4 lần) và giảm sinh khả dụng (khoảng 5 lần)
- *Xử lý*: Tất cả tuỳ thuộc vào mục tiêu điều trị chính và thời gian điều trị của mỗi thuốc. Có thể thất bại trong điều trị.

Caalci

- *Phân tích:* Phối hợp có thể dùng để điều trị quá liều các chất ức chế calci và ngược lại. Tác dụng dược lý đạt được chủ yếu khi dùng calci đường tĩnh mạch, làm giảm tác dụng các chất ức chế calci.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này đã được sử dụng để kiểm soát hạ huyết áp và nhịp tim chậm gây ra bởi verapamil. Phối hợp cũng được dùng để điều trị trường hợp dùng quá liều chất ức chế calci hoặc rung tim gây ra do calci gluconat. Uống calci không có hoặc có ít tác dụng.

Caarbamazepin

- *Phân tích:* Tương tác dược động học. Tăng đáng kể nồng độ carbamazepin trong huyết thanh do ức chế enzym chuyển hoá thuốc.

- *Xử lý:* Chọn một chất đối kháng calci khác không có nhược điểm này, hoặc hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp lúc bắt đầu, trong khi điều trị và khi ngừng điều trị với một trong hai thuốc. Giảm liều lượng carbamazepin.

Chất chủ vận của morphin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp, tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp khi phối hợp hai thuốc này. Tùy loại thuốc dùng, hạ huyết áp có thể nặng nhẹ khác nhau. Nếu cần, hiệu chỉnh liều của một hay hai thuốc. Lập kế hoạch dùng thuốc đều đặn. Tăng cường theo dõi người cao tuổi (nguy cơ ngã), và khuyên họ chuyển dần dần từ tư thế nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ để hiệu chỉnh lại liều lượng, nếu thấy chóng mặt khi bắt đầu điều trị.

Ciclosporin

- *Phân tích:* Tăng nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, do ức chế một nhóm enzym của cytochrom P_{450}.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc này, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ ciclosporin trong huyết thanh, và hiệu chỉnh liều lượng lúc bắt đầu và khi ngừng dùng verapamil. Cần lưu ý nồng độ ciclosporin có những biến động lớn giữa các cá thể, và phải theo dõi phải đều đặn.

Clozapin

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý:* Theo dõi huyết áp và hiệu chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp ở thì đầu, trong khi điều trị và sau khi ngừng dùng clozapin. Cần thận trọng đặc biệt ở người bệnh cao tuổi.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh. Tăng nguy cơ rối loạn nhĩ-thất và nhịp tim chậm, do tăng tác dụng của digoxin trên tính tự động và dẫn truyền tim, và do giảm đào thải thuốc này. Phải theo dõi ở cơ sở chuyên khoa, nhất là trong tuần đầu tiên.
- *Xử lý:* Theo dõi ở cơ sở chuyên khoa: theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ, máu (hàm lượng digoxin trong máu). Khi cần, hiệu chỉnh liều lượng digoxin trong khi điều trị và sau khi ngừng verapamil. Cần chú ý là natri đưa vào cơ thể qua thức ăn hay qua thuốc, có thể gây nguy cơ phù phổi cấp ở người suy tim nặng.

Indometacin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính cả hai thuốc do bị đẩy khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương. Tương tác dược động học về phân bố thuốc.

- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil, và hiệu chỉnh liều lượng của chất ức chế calci này. Theo dõi các tác dụng không mong muốn của indometacin (đau bụng, tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, nôn, chán ăn...)

N Natri valproat hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Verapamil là chất ức chế một số cytochrom P_{450} và có thể gây tăng nồng độ trong huyết thanh và tăng độc tính của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Vì tương tác dược động học này, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh của valproat do có phạm vi điều trị hẹp.

N Nicorandil

- *Phân tích*: Phối hợp với bất kỳ một thuốc hạ huyết áp nào đều có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, có thể dẫn đến sốc.
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi huyết áp trong khi dùng và khi ngừng một trong hai thuốc. Cần đặc biệt chú ý đến điều này ở người bệnh cao tuổi.

I Pyrazol

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính của hai thuốc do bị đẩy khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương. Tương tác dược động học về phân bố thuốc. Tương tác này cần xem xét trong hoàn cảnh hiện nay phần lớn các pyrazol được dùng tại chỗ, như vậy theo tiên nghiệm, hầu như không có tác dụng toàn thân nếu sử dụng đúng cách.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil, và hiệu chỉnh liều lượng của chất ức chế calci này. Theo dõi những tác dụng không mong muốn của pyrazol (đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, chán ăn).

Q Quinidin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Tương tác dược động: verapamil là chất ức chế một số enzym cytochrom P_{450}; có thể gây tăng nồng độ quinidin trong huyết thanh, và có thể xuất hiện tac dụng độc của quinidin.
- *Xử lý*: Vì tương tác dược động này, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh vì quinidin có phạm vi điều trị hẹp.

R Rifampicin

- *Phân tích*: Giảm nồng độ verapamil trong huyết thanh, có thể do tác dụng cảm ứng enzym của rifampicin. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil, và nồng độ verapamil trong huyết thanh. Nếu cần, hiệu chỉnh liều lượng verapamil vì có nguy cơ điều trị thất bại.

Salicylat

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính của hai thuốc do bị đẩy ra khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương. Tương tác dược động học về phân bố thuốc.
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil và hiệu chỉnh liều lượng của chất ức chế calci này. Theo dõi những tác dụng phụ của các salicylat gồm đau bụng, chảy máu cam, chảy máu lợi, ù tai, nhức đầu.

Sotalol

- *Phân tích*: Do tác dụng giảm co cơ tim rõ rệt của các thuốc này, có nguy cơ thực sự về nhịp tim chậm quá mức, ngừng xoang, rối loạn dẫn truyền xoang, nhĩ - thất và suy tim.
- *Xử lý*: Chỉ kê đơn phối hợp này nếu theo dõi điện tâm đồ được thực hiện đều đặn, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi và vào lúc bắt đầu điều trị. Cần chú ý khi ngừng hai thuốc ở người có bệnh động mạch vành.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Có thể có ức chế chuyển hoá tacrolimus ở gan. Tương tác dược động học về chuyển hoá thuốc.
- *Xử lý*: Cần giảm liều tacrolimus và theo dõi chức năng thận qua định lượng creatinin máu. Theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương trong khi điều trị và sau khi ngừng thuốc.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Có thể do các tính chất ức chế enzym của thuốc phối hợp, nên có nguy cơ quá liều theophylin.
- *Xử lý*: Theo dõi lâm sàng và sinh học (định lượng nồng độ trong huyết thanh) của theophylin. Hiệu chỉnh liều lượng theo kết quả lâm sàng và sinh học. Cần nhớ những dấu hiệu lâm sàng chủ yếu về ngộ độc theophylin là buồn nôn, tim đập nhanh, nhức đầu, nôn và nguy cơ co giật.

Thuốc chẹn alpha

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp gây nguy cơ hạ huyết áp quan trọng ở người bệnh.
- *Xử lý*: Có thể phối hợp hai thuốc chống tăng huyết áp ở thì hai. Thông báo cho người bệnh về nguy cơ hạ huyết áp, và xây dựng một kế hoạch dùng thuốc trải đều trong cả ngày, có tính tới tính chất dược động học của các thuốc. Khuyên người bệnh tự theo dõi đều đặn khi dùng thêm thuốc thứ hai, và khi ngừng một trong hai thuốc.

Thuốc chẹn beta

- *Phân tích:* Do tác dụng giảm co cơ tim mạnh của cả hai thuốc này (kể cả dạng thuốc nhỏ mắt của chất chẹn beta) có nguy cơ thực sự chậm nhịp tim quá mức, ngừng xoang, rối loạn dẫn truyền xoang - nhĩ thất, và suy tim.
- *Xử lý:* Chỉ có thể kê đơn phối hợp thuốc này nếu theo dõi điện tâm đồ được tiến hành đều đặn, đặc biệt với người bệnh cao tuổi và lúc bắt đầu điều trị. Chú ý lúc ngừng hai thuốc này ở người bị bệnh mạch vành.

Thuốc chống tăng huyết áp, giãn mạch

- *Phân tích*: Tăng thêm tác dụng chống tăng huyết áp.
- *Xử lý*: Cần phải hiệu chỉnh liều lượng. Xây dựng một kế hoạch dùng thuốc đều đặn, và yêu cầu người bệnh tuân thủ. Ở giai đoạn đầu điều trị, khuyên người bệnh đo (hay nhờ đo) huyết áp đều đặn, cho đến khi lập được cân bằng trong điều trị.

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích:* Có thể hạ huyết áp thêm, mặc dầu các chất đối kháng calci có thể có ích để dự phòng nhịp tim nhanh trên thất, tăng huyết áp và co thắt động mạch vành trong khi phẫu thuật.
- *Xử lý*: Tương tác mà bác sỹ gây mê phải quản lý, dựa theo các thông số theo dõi trong quá trình phẫu thuật.

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc; procarbazin

- *Phân tích:* Dùng đồng thời hai thuốc có thể gây biến động huyết áp quan trọng.
- *Xử lý*: Các thuốc ức chế MAO được sử dụng tương đối ít, các tương tác thì nhiều, do việc ít được kê đơn, nên các nhận xét về cảnh giác thuốc ít có. Tuy nhiên, vì thận trọng, nên đảm bảo một khoảng cách 2 đến 3 tuần lễ kể từ lúc ngừng thuốc đến khi lại kê đơn thuốc ức chế MAO.

Vincristin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Qua y văn, các thông tin mâu thuẫn với nhau: có thể verapamil đẩy vincristin khỏi glycoprotein trong máu; có thể giảm hấp thu verapamil ở ruột do vincristin gây ra. Tương tác còn cần thêm nhiều tài liệu bổ sung
- *Xử lý*: Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil và phải hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Saquinavir

- *Phân tích*: Do cạnh tranh ở khâu cytochrom P_{450}, nên saquinavir có thể làm giảm chuyển hoá của thuốc phối hợp, kéo theo tăng nồng độ trong huyết tương và độc tính của nó.

- *Xử lý:* Theo dõi chặt chẽ người bệnh về sự xuất hiện các tác dụng độc.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này.
- *Xử lý*: Theo dõi huyết áp, mặc dầu phối hợp này vẫn thường được dùng mà không bắt buộc phải hiệu chỉnh lại liều lượng hay thay đổi cách điều trị.

Thuốc chống viêm không steroid

- *Phân tích*: Giảm tác dụng chống tăng huyết áp. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin thận gây giãn mạch và kéo theo hiện tượng giữ natri và nước. Có nguy cơ suy thận cấp ở người bệnh mất nước.
- *Xử lý:* Kiểm tra chắc chắn là người bệnh được tiếp nước đầy đủ. Theo dõi chức năng thận (độ thanh lọc creatinin), kiểm soát tính ổn định của huyết áp, nhất là khi bắt đầu điều trị. Đặc biệt cần lưu ý tương tác này khi kê đơn indometacin và các dẫn chất salicylat với liều cao. Khuyên người bệnh theo dõi đều đặn huyết áp.

VIDARABIN

Thuốc kháng virus thuộc nhóm nucleosid của purin

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VIDARABIN: thuốc mỡ tra mắt 3%; gel bôi 10%

- Vira A thuốc mỡ tra mắt 3%
- Vira MP gel bôi 10%

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Hiện chưa biết thuốc có qua được sữa mẹ không, nên cần tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.
- **Thời kỳ mang thai**: Đã mô tả tác dụng sinh quái thai ở động vật. Do đó phải thực hiện một biện pháp ngừa thai.
- **Các trường hợp khác**: Quá mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng: mức độ 2

- **Các trường hợp khác**: Nguy cơ tăng rối loạn thần kinh trong trường hợp phù não.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Suy gan**: Tăng transaminase và bilirubin, cho nên sử dụng cho người bệnh suy gan cần phải thận trọng, và phải tiến hành theo dõi các thông số nói trên.
- **Suy thận**: Giảm đào thải khi suy thận, nên phải giảm liều lượng theo độ thanh lọc creatinin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Alopurinol hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Nguy cơ rối loạn thần kinh kiểu run hay rối loạn lập ý. Nguy cơ độc với thần kinh và có những tác dụng không mong muốn khác như thiếu máu, buồn nôn, đau, ngứa.
- *Xử lý*: Nếu phối hợp thuốc tuyệt đối cần thiết, phải theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng. Khuyên người bệnh đến khám lại khi thấy các triệu chứng đã kể ở trên.

VIGABATRIN

Thuốc chống động kinh, có tác dụng ức chế GABA transaminase, là enzym chịu trách nhiệm dị hoá chất dẫn truyền thần kinh GABA

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VIGABATRIN: thuốc cốm 500 mg/gói; viên nén bao đường 500 mg

- Sabril thuốc cốm 500 mg/gói
- Sabril viên nén bao đường 500 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp**: quá mẫn với thuốc.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Vì thận trọng, do chưa có dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai**: Tuy có tác dụng gây quái thai ở động vật, thuốc có thể dùng với điều kiện theo dõi chặt chẽ.

VILOXAZIN

Thuốc chống trầm cảm gần giống loại ba vòng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VILOXAZIN: ống tiêm 100 mg/5mL; viên nén 100 mg, 300 mg

- Vivalan ống tiêm 100 mg/5mL
- Vivalan viên nén 100 mg
- Vivalan LP viên nén 300 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Do thận trọng, vì chưa có dữ liệu.
- **Thời kỳ mang thai**: Tuy chưa phát hiện tác dụng gây quái thai nào nhưng không dùng thuốc trong ba tháng đầu thai kỳ.

Thận trọng: mức độ 2

- **Ăn uống; rượu**: Với người nghiện rượu, dung nạp viloxazin ở đường tiêu hoá có thể giảm đi. Liều lượng phải tăng dần, và khuyên không nên uống rượu, dù rượu không làm tăng các tác dụng lên hệ thần kinh trung ương.
- **Các trường hợp khác**: Nguy cơ xuất hiện ý đồ tự vẫn, lúc mới điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Rượu

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương kéo theo tăng tác dụng an thần, tăng tác dụng ức chế hô hấp và tác dụng hạ huyết áp.
- *Xử lý*: Ở người bệnh nghiện rượu, cần giảm liều lượng của chất chủ vận. Chú ý đến người bệnh ngoại trú, đến người lái xe và người đứng máy. Khi kê đơn một chất ức chế hệ thần kinh trung ương, phải khuyên người bệnh tránh dùng rượu đồng thời, và không dùng các chế phẩm có chứa rượu.

Theophylin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh, do viloxazin làm giảm chuyển hoá theophylin ở gan.

- *Kê đơn:* Tăng cường theo dõi lâm sàng: theo dõi chặt chẽ nồng độ theophylin trong máu và, khi cần, hiệu chỉnh liều lượng theophylin nếu việc điều trị với viloxazin không thể ngừng hay thay đổi được. Các dấu hiệu lâm sàng ngộ độc theophylin gồm buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, nhức đầu, kích thích, mất ngủ, nhịp tim nhanh. Co giật thường là dấu hiệu khẳng định ngộ độc, nhưng cũng có thể là dấu hiệu đầu tiên đặc biệt ở trẻ em. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ, nếu tự thấy các dấu hiệu ngộ độc theophylin đã xuất hiện.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Amineptin; fluoxetin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Tính tới nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc, nếu cần phối hợp. Cần nghĩ tới giảm tỉnh táo ở người lái xe, người đứng máy. Khuyên không uống rượu, và nếu người bệnh tự dùng thuốc riêng, kiểm tra xem các tá dược của các thuốc đó có chứa rượu không.

Buspiron

- *Phân tích:* Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng thêm tác dụng an thần. Có thể thấy thuốc có tác dụng tâm thần vận động, đặc biệt trong tuần điều trị đầu tiên. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Tốt nhất, không nên phối hợp hai thuốc này, vì bác sỹ điều trị không thể đảm bảo được người bệnh không uống rượu. Nguy cơ an thần đặc biệt nguy hiểm với người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu và không dùng các chế phẩm có rượu.

Carbamazepin

- *Phân tích*: Có ba tác dụng được ghi nhận gồm hạ thấp ngưỡng gây động kinh do viloxazin; ức chế cạnh tranh hydroxyl hoá nên dị hoá carbamazepin giảm đi; tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, làm tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Tính đến những nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc nếu cần phối hợp. Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu, và không dùng các chế phẩm có rượu.

Fluvoxamin; medifoxamin

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu, và không dùng các chế phẩm có rượu.

Phenytoin

- *Phân tích:* Có ba tác dụng được ghi nhận gồm: hạ thấp ngưỡng gây động kinh do viloxazin; ức chế cạnh tranh hydroxyl hoá nên dị hoá phenytoin giảm đi; tăng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược động học.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc, phải giảm liều phenytoin. Kiểm tra bằng cách định lượng thuốc trong huyết tương (nồng độ điều trị từ 5 đến 15mg/lít). Phải nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu, và nếu người bệnh tự dùng thuốc, kiểm tra xem tá dược thuốc đó có chứa rượu không.

Procarbazin; thuốc ức chế MAO không chọn lọc

- *Phân tích*: Dùng đồng thời viloxazin với hai thuốc này có thể dẫn đến những biến động quan trọng về huyết áp. Ngoài ra, còn có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- *Xử lý*: Các thuốc ức chế MAO khá hiếm được dùng, các tương tác lại nhiều, và do ít được kê đơn nên các nhận xét về cảnh giác thuốc ít thấy. Tuy nhiên, sự thận trọng đòi hỏi phải có một khoảng cách thời gian từ 2 đến 3 tuần kể từ lúc ngừng thuốc đến khi kê đơn lại một thuốc ức chế MAO.

Thuốc gây mê barbituric

- *Phân tích*: Đây là hai chất ức chế hệ thần kinh trung ương. Bác sỹ gây mê phải tính tới tác dụng hiệp đồng về dược lý học của hai thuốc.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh sắp qua phẫu thuật thông báo cho bác sỹ gây mê các thuốc mình đang dùng.

Thuốc gây mê khác; thuốc gây mê bay hơi chứa halogen

- *Phân tích*: Tăng tính chất ức chế hệ thần kinh trung ương, làm tăng thêm tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh sắp phẫu thuật thông báo cho bác sỹ gây mê các thuốc mình đang dùng.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Amphetamin hoặc dẫn chất

- *Phân tích*: Đối kháng tác dụng. Có thể tăng tính hung hãn ở người nghiện amphetamin.
- *Xử lý*: Tính tới tương tác dược lực này khi xác định mục tiêu điều trị chính. Khuyên người bệnh đến gặp lại bác sĩ nếu thấy kết quả điều trị không ổn định.

Baclofen; dextropropoxyphen; kháng histamin kháng H_1 an thần; oxaflozan; primidon hoặc các dẫn chất; reserpin; thuốc hướng thần

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lý.
- *Xử lý*: Phải tính đến nguy cơ này để hiệu chỉnh liều lượng hai thuốc, nếu cần phối hợp. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu, và không dùng các chế phẩm có rượu.

Benzamid; benzodiazepin; butyrophenon; các loại thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương; carbamat hoặc thuốc tương tự; interferon alpha tái tổ hợp; mianserin; thuốc chống động kinh không barbituric; thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực.
- *Xử lý*: Lưu ý tương tác này để hiệu chỉnh liều lượng của hai thuốc, nếu cần, khi phải phối hợp thuốc. Cần nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên không uống rượu, và không dùng các chế phẩm có rượu.

Clonidin hoặc chất tương tự

- *Phân tích*: Tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương, kéo theo tăng tác dụng an thần. Tương tác dược lực. Chú ý rằng chất rilmenidin ở liều thường dùng không làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của các chất này.
- *Xử lý:* Cần lưu ý tương tác này để điều chỉnh liều của hai thuốc. Nghĩ đến giảm tỉnh táo ở người lái xe và người đứng máy. Khuyên người bệnh không uống rượu, và không dùng các chế phẩm, các sản phẩm có rượu.

VINCAMIN

Alcaloid chiết từ cây dừa cạn, có tác dụng trên tuần hoàn não

THUỐC TRONG NHÓM

VINCAMIN nang 20 mg

- Pervincamine nang 20 mg
- Amkan viên nén 5 mg phối hợp với cao bạch quả

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ mang thai**: Thực hiện biện pháp ngừa thai.

- **Các trường hợp khác**: Các u não kèm tăng áp lực trong sọ là một chống chỉ định dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Amiodaron; bretylium; bepridil; disopyramid; quinidin hoặc dẫn chất; sotalol

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do cộng hợp các tác dụng. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố tạo điều kiện cho xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Chống chỉ định phối hợp có tiềm năng gây tử vong này và không được kê đơn.

Benzamid

- *Phân tích*: Trong nhóm benzamid, chỉ có sultoprid (Barnetil*) gây nguy cơ. Tất cả các thuốc làm giảm co cơ tim (làm chậm nhịp tim) có thể gây tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh, do những tính chất điện – sinh lý được sultoprid bổ sung thêm.
- *Kê đơn:* Chống chỉ định và phải cấm phối hợp thuốc này.

Kháng histamin kháng H_1 không an thần

- *Phân tích:* Tương tác mới chỉ được nói với astemizol (Hismanal*), là chất kháng histamin H_1 được coi là không an thần; tăng nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Đôi khi có thể phát triển thành rung thất, gây tử vong.
- *Kê đơn:* Chống chỉ định phối hợp thuốc này. Cần chọn một kháng histamin không an thần, không gây xoắn đỉnh (cetirizin, loratadin).

Macrolid

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do các tác dụng hiệp đồng chỉ được mô tả với erythromycin tiêm tĩnh mạch. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh. Trong họ macrolid, chỉ có erythromycin tiêm tĩnh mạch là có thể gây rối loạn nhịp tim (kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu thất, xoắn đỉnh, bloc nhĩ thất).
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này. Ngay khi chỉ dùng riêng, erythromycin tiêm tĩnh mạch đã có thể gây loạn nhịp tim. Như vậy khuyến cáo không tiêm nhanh cả liều một lần, mà phải truyền tĩnh mạch liên tục hay chia làm nhiều lần, thời gian truyền mỗi lần ít nhất là 60 phút.

Pentamidin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh do hiệp đồng các tác dụng điện – sinh lý. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý:* Chống chỉ định phối hợp thuốc có tiềm năng gây tử vong này. Không được kê đơn.

Sparfloxacin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xoắn đỉnh, đôi khi phát triển thành rung thất gây tử vong.
- *Xử lý:* Phải tránh phối hợp thuốc này. Cần chọn một fluoroquinolon khác, hoặc một thuốc khác, tùy theo mục đích điều trị. Nếu phối hợp thuốc tuyệt đối cần thiết, bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Amphotericin B

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với amphotericin B tiêm. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo nguy cơ xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Cần tránh phối hợp thuốc. Dùng những thuốc không tạo xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi liên tục khoảng QT và định lượng đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Mineralocorticoid

- *Phân tích*: Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp thuốc này. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, đôi khi phát triển thành rung thất.
- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp thuốc này. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp này, phải theo dõi liên tục khoảng QT và kiểm tra đều đặn kali máu. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Furosemid hoặc thuốc tương tự; glucocorticoid; halofantrin; thuốc nhuận tràng kích thích; thuốc lợi tiểu thải kali; tetracosactid

- *Phân tích:* Nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp hai thuốc. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là

những yếu tố có thể tạo nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh, đôi khi phát triển thành rung thất, gây tử vong.

- *Xử lý:* Cần tránh phối hợp thuốc. Dùng các thuốc không gây xoắn đỉnh. Nếu cần phối hợp này, phải theo dõi liên tục khoảng QT và phải định lượng kali máu đều đặn. Khuyên người bệnh gặp lại bác sĩ nếu thấy mệt mỏi, yếu cơ, chuột rút.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích*: Thuốc nhuận tràng làm trơn, dùng lâu dài, có thể dẫn đến hạ kali máu và từ đó tăng nguy cơ xoắn đỉnh khi phối hợp với vincamin. Hạ kali máu, nhịp tim chậm, và khoảng QT dài đã có từ trước (chỉ nhận thấy trên điện tâm đồ) là những yếu tố có thể tạo nguy cơ xuất hiện xoắn đỉnh.
- *Xử lý*: Phải theo dõi khi phối hợp thuốc này. Nên ngừng thuốc nhuận tràng, hoặc dùng những thuốc không gây xoắn đỉnh.

Zidovudin

- *Phân tích*: Phối hợp zidovudin với các thuốc khác độc với tủy xương đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và giảm liều lượng nếu cần.

VINCRISTIN HOẶC THUỐC TƯƠNG TỰ

Alcaloid của cây dừa cạn; chống gián phân

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VINCRISTIN SULFAT dung dịch tiêm 1mg/1mL

- Vincristin sulfat dung dịch tiêm 1mg/1mL

VINBLASTIN SULFAT bột pha dung dịch tiêm 5 mg/5mL

- Vinblastine bột pha dung dịch tiêm 5 mg/5mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Sử dụng loại thuốc này đòi hỏi bác sỹ kê đơn phải được chuyên khoa hoá. Do đó, những chống chỉ định cần được xem xét theo tình trạng người bệnh và được bác sỹ chuyên khoa đánh giá.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Vaccin sống giảm độc lực

- *Phân tích*: Nguy cơ nhiễm khuẩn tương ứng với vaccin, do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc phối hợp.
- *Xử lý:* Khoảng thời gian giữa lúc tiêm phòng và khi dùng thuốc phải đảm bảo từ ba tháng đến một năm, tuỳ mức độ ức chế miễn dịch.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Actinomycin D

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn tới mất bạch cầu hạt.
- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc này, nên dùng liều thấp cho mỗi thuốc. Theo dõi chặt chẽ huyết đồ.

Amphotericin B

- *Phân tích*: Phối hợp thuốc amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tủy xương khác đòi hỏi thận trọng rất cao. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn về huyết học khác.
- *Xử lý:* Khi cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ, và nếu cần, giảm liều lượng.

Asparaginase

- *Phân tích*: Tăng tác dụng làm tăng glucose máu và tăng nguy cơ bệnh thần kinh và rối loạn tạo hồng cầu.
- *Xử lý*: Phối hợp thuốc này phải được các bác sỹ chuyên khoa quản lý ở cơ sở bệnh viện. Độc tính sẽ thấp hơn nếu dùng asparaginase sau vincristin, mà không dùng trước hay dùng đồng thời.

Azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro - 5- uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; melphalan; mercaptopurin; methotrexat; pentostatin; procarbazin; thiotepa; thuốc chống ung thư khác

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương do hiệp đồng tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt.

- *Xử lý*: Nếu có thể, tránh phối hợp thuốc này. Nếu xét cần phối hợp, nên dùng liều thấp với mỗi thuốc và theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Việc phối hợp thuốc này dành cho bác sỹ chuyên khoa, và thông thường các phác đồ điều trị đã được xác định rõ ràng.

Clozapin

- *Phân tích:* Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do cộng hợp các tác dụng có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Có thể mất bạch cầu hạt nghiêm trọng thậm chí tử vong ngay khi chỉ dùng độc nhất clozapin (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp, phải dùng với liều thấp hơn với mỗi thuốc. Không tiên đoán được mất bạch cầu hạt khi dùng clozapin. Việc theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi sử dụng một chất kìm tế bào, vẫn có giá trị. Tuy nhiên, người bệnh cần được báo trước là khi chỉ sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng phải ngừng điều trị clozapin ngay.

Colchicin hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời một thuốc kìm tế bào với một thuốc chống bệnh thống phong làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Ngoài ra còn có nguy cơ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do hiệp đồng các tác dụng phụ của hai thuốc.
- *Xử lý*: Nên tránh dùng hai thuốc đồng thời với nhau, vì có thể liệu pháp chống bệnh thống phong sẽ thất bại. Nên dùng alopurinol (thuốc ức chế tổng hợp acid uric) hơn là dùng các thuốc bài acid uric niệu để tránh các bệnh thận.

Didanosin

- *Phân tích*: Viên didanosin chứa một chất kháng acid nên có nguy cơ làm giảm hấp thu vincristin qua đường tiêu hoá do tốc độ hấp thu, tuỳ thuộc sự tăng pH dạ dày.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh dùng hai thuốc đó cách nhau ít nhất 2 giờ.

•Digoxin

- *Phân tích*: Các alcaloid dừa cạn (vincristin) làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh, làm giảm tác dụng điều trị. Có thể là các alcaloid này đã làm ảnh hưởng đến niêm mạc ruột, làm cho sự hấp thu digoxin có khó khăn và giảm đi.
- *Xử lý:* Theo dõi những dấu hiệu giảm tác dụng của thuốc ở người bệnh (như không kiểm soát được nhịp thất, suy tim nặng lên). Nếu cần, tăng liều digoxin. Việc đo nồng độ digoxin trong huyết thanh làm cho việc chọn liều lượng được dễ dàng.

Erythromycin

- *Phân tích*: Độc tính các alcaloid cây dừa cạn có nguy cơ tăng (đau cơ, giảm bạch cầu trung tính, táo bón). Có thể là erythromycin đã ức chế sự chuyển hoá các alcaloid này (đặc biệt với vinblastin).
- *Xử lý:* Tránh kết hợp thuốc này. Nếu bắt buộc phải dùng, thì chỉ dùng vinblastin với liều duy trì, và theo dõi sự xuất hiện các tác dụng phụ của thuốc.

Interleukin 2 tái tổ hợp

- *Phân tích*: Phối hợp hai thuốc ức chế tủy xương.
- *Xử lý:* Interleukin là một thuốc chỉ có thể sử dụng ở cơ sở chuyên khoa, vì lý do bệnh lý nghiêm trọng. Như vậy các tương tác cần được xem xét vì tất cả các chức năng của cơ thể đều cần được theo dõi liên tục. Nhất thiết theo dõi huyết đồ.

Penicillamin hoặc thuốc tương tự

- *Phân tích*: Sử dụng đồng thời hai thuốc ức chế tủy xương có thể gây rối loạn huyết học nghiêm trọng, tùy theo thời gian điều trị dài hay ngắn. Cũng cần theo dõi chức năng thận.
- *Xử lý:* Nếu phối hợp phải theo dõi huyết học và thận.

Phenicol

- *Phân tích:* Nguy cơ độc với máu do ức chế tủy xương, do hiệp đồng các tác dụng, có thể dẫn đến mất bạch cầu hạt. Chỉ dùng đơn độc các phenicol cũng có thể gây mất bạch cầu hạt nghiêm trọng, thậm chí tử vong (độc tính miễn dịch).
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, dùng các liều thấp hơn đối với mỗi thuốc. Không thể tiên đoán được mất bạch cầu hạt khi dùng các phenicol. Việc theo dõi chặt chẽ huyết đồ, thực hiện bình thường khi dùng chất kìm tế bào, vẫn còn giá trị. Tuy vậy người bệnh cần được cảnh báo chỉ cần sốt nhẹ, viêm họng và loét miệng là phải ngừng dùng phenicol ngay.

Phenytoin

- *Phân tích*: Dùng phối hợp với các alcaloid dừa cạn, nồng độ phenytoin trong huyết thanh giảm, làm giảm tác dụng điều trị. Có thể là do sự hấp thu phenytoin giảm hoặc sự chuyển hoá phenytoin tăng.
- *Xử lý:* Theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh, và dựa vào đó hiệu chỉnh liều lượng thuốc.

Tacrolimus

- *Phân tích*: Có tăng nồng độ vincristin trong nội bào, và tăng tác dụng của thuốc chống ung thư do ức chế glycoprotein G. Thực vậy, glycoprotein G làm cho tế bào kháng liệu pháp, vì lúc bình thường thì glycoprotein G hoạt động

như một bơm phụ thuộc ATP, có khả năng đào thải thuốc ra khỏi tế bào. Tác dụng này đã được quan sát in vitro, và hiện nay chưa được khai thác trên lâm sàng.

- *Xử lý*: Tương tác này hình như chưa có ích lợi lâm sàng ngay, nhưng phải tính tới khi có kháng liệu pháp.

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol

- *Phân tích*: Độc tính các alcaloid cây dừa cạn (vinblastin, vincristin) có nguy cơ tăng (đau cơ, giảm bạch cầu trung tính, táo bón). Có thể là các thuốc chống nấm azol đã ức chế sự chuyển hoá các alcaloid cây dừa cạn thông qua isoenzym CYP $3A_4$.
- *Xử lý*: Nếu có thể, tránh phối hợp thuốc này. Nếu buộc phải dùng, phải theo dõi sự xuất hiện những dấu hiệu độc tính của alcaloid cây dừa cạn. Khi đó có thể phải ngừng dùng các thuốc chống nấm azol.

Verapamil

- *Phân tích*: Qua y văn, các thông tin trái ngược nhau. Có thể verapamil đẩy vincristin khỏi các liên kết với protein trong huyết tương. Có thể có giảm hấp thu verapamil ở ruột do vincristin. Tương tác này còn cần nhiều tư liệu chứng minh.
- *Xử lý:* Theo dõi đáp ứng lâm sàng với verapamil. Khi đáp ứng không đầy đủ, phải hiệu chỉnh liều lượng.

Zidovudin

- *Phân tích:* Phối hợp zidovudin với các thuốc độc với tủy xương phải hết sức thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và khi cần, phải giảm liều lượng.

VITAMIN A

Vitamin tan trong dầu, dùng để điều trị hay dự phòng thiếu hụt vitamin trong nhãn khoa hay da liễu. Cần phân biệt dạng uống và dạng dùng ngoài, dạng này chỉ thể hiện tác dụng toàn thân khi bôi trên diện tích da rộng

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

Vitamin A: viên nén bọc 5000 IU

- Arovit viên nén 5000 IU
- Avibon 500 nang 5000 IU

Một số biệt dược về mắt như:

- Eyeton nang mềm 2500 IU
- Galepo nang mềm 2500 IU
- Max-Go lutein nang mềm 1000 IU
- Tobicom nang mềm 2500 IU
- Vicacom nang mềm 2500 IU

Một số biệt dược bổ dưỡng chứa các vitamin và muối khoáng như:

Amorvita Ginseng; Astymin; Calcivita; Centovit; Gynavit; Homtamin; Moriamin fort; Nutroplex; Obimin; Superton; Pharmaton; Vitacap...

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp khác**: Rối loạn hấp thu lipid. Kém hấp thu mạn tính.

Cần theo dõi: mức độ 1

- **Thời kỳ cho con bú:** Có thể gây ra bệnh thừa vitamin A ở trẻ mới sinh khi quá liều (không vượt quá 6000 đơn vị/ ngày đối với người mẹ).
- **Trẻ em; trẻ còn bú**: Trẻ em nhạy cảm hơn với liều cao.
- **Thời kỳ mang thai**: Không phát hiện thấy dị tật khi dùng liều điều trị. Khi dùng những liều cao (trên 6000 đơn vị/ ngày), đã ghi nhận dị tật ở thai nhi.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích: mức độ 3

Etretinat hoặc dẫn chất

- *Phân tích:* Nguy cơ thừa vitamin A, do tác dụng hiệp đồng, có thể dẫn tới rối loạn phát triển xương, nhất là ở trẻ em.
- *Xử lý*: Phối hợp này không hợp lý, có nguy cơ mắc chứng thừa vitamin A. Nếu cần, theo dõi chặt chẽ hàm lượng vitamin A trong huyết tương và theo dõi những tác dụng phụ (rối loạn thị giác lúc đầu...).

Tetracyclin

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ tăng áp lực nội sọ lành tính (nhức đầu và giảm thị lực), tương tự như nguy cơ trong tương tác với các retinoid.
- *Xử lý*: Nguy cơ chưa được ghi nhận với vitamin A, nhưng do tính chất tương tự về dược lý, cần rất thận trọng.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Calci

- *Phân tích*: Làm giảm tác dụng của các muối calci. Khi dùng vitamin A liều cao (trên 5000 đơn vị quốc tế/ ngày), có nguy cơ mất thành phần khoáng của xương, có thể dẫn tới tăng calci máu và làm giảm tác dụng của việc bổ sung calci.
- *Xử lý:* Tính tới nguy cơ tăng calci máu để hiệu chỉnh liều lượng vitamin A. Nhắc người bệnh không tự ý dùng thêm các chế phẩm đa sinh tố.

Cholestyramin

- *Phân tích:* Giảm hấp thu vitamin A qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn cả hai thuốc, khuyên dùng vitamin A hoặc trước 2 giờ hoặc 4 giờ sau khi dùng cholestyramin.

Sucralfat

- *Phân tích:* Sử dụng đồng thời các thuốc này làm giảm hấp thu và giảm tác dụng của cả hai thuốc do tương tác dược động về hấp thu thuốc.
- *Xử lý:* Khuyên người bệnh tránh dùng đồng thời hai thuốc này và đảm bảo một khoảng cách thời gian: Dùng vitamin A trước 2 giờ hoặc 4 giờ sau khi dùng sucralfat. Hỏi người bệnh về những thuốc tự dùng (nhất là với những người bệnh cao tuổi).

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K

- *Phân tích:* Do vitamin A có liên kết với các protein huyết tương, nó có thể đẩy các kháng vitamin K ra khỏi liên kết với protein huyết tương và làm tăng các tác dụng của chúng. Đây là tương tác dược động học về phân bố thuốc, xảy ra khi dùng vitamin A liều cao.
- *Xử lý:* Theo dõi tỷ lệ prothrombin, khi bắt đầu và khi ngừng điều trị với vitamin A, nếu cần hiệu chỉnh liều lượng thuốc uống chống đông máu.

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích*: Dùng các thuốc này với dầu paraffin làm giảm hấp thu và giảm tác dụng của vitamin A, do tương tác dược động học về hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh tránh dùng đồng thời hai thuốc này và đảm bảo một khoảng cách thời gian 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng thuốc nhuận tràng để dùng vitamin A. Hỏi người bệnh về những thuốc tự dùng (nhất là đối với những người bệnh cao tuổi).

VITAMIN B_{12}

Vitamin tan trong nước. Thiếu vitamin này gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ với mất myelin ở sợi thần kinh

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

VITAMIN B_{12}: ống tiêm 100 mcg; 200 mcg; 500 mcg; 1000 mcg

- Bedouza 1000 ống tiêm 1000 mcg

CÁC BIỆT DƯỢC chứa nhiều vitamin và muối khoáng (xem mục vitamin A)

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp:** U ác tính, quá mẫn với cobalamin.

VITAMIN NHÓM B

Vitamin tan trong nước: thiamin (B_1); riboflavin (B_2); dexpanthenol (B_5). (Vitamin B_6 và B_{12} được nói riêng)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

THIAMIN

- Vitamin B_1 Domesco nang 250 mg
- Vitamin B_1 F.T. Pharma dung dịch tiêm 100 mg/2 ml

RIBOFLAVIN

- Vitamin B_2 viên nén 2 mg

DEXPANTHEMOL

- Pantogen dịch truyền (phối hợp các vitamin nhóm B và vitamin nhóm C) cứ 500 ml có 250 mg D-pantothenol.
- Sioplex Lysine dung dịch uống phối hợp lysin với các vitamin nhóm B, trong đó có 3 mg vitamin B_5/5ml.

CÁC BIỆT DƯỢC phối hợp các vitamin nhóm B hoặc các vitamin khác, như Astymin; Centovit; Centrivit; Enervon C; Homtamin; Trivit B; v.v...

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Các trường hợp:** Dị ứng với vitamin B_1 - sốc thiamin - quá mẫn với thuốc

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Levodopa

- *Phân tích*: Giảm tác dụng của levodopa do tăng chuyển hoá (kích thích dopa decarboxylase ngoại biên).
- *Xử lý:* Tránh phối hợp thuốc này.

VITAMIN NHÓM D

Vitamin tan trong dầu, chống còi xương

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

COLECALCIFEROL (VITAMIN D_3)

- Cal-D-Vita viên nén sủi 400 IU
- Calcium Corbière vitaminé viên nén sủi 2000 IU
- Vitamin D_3 BON dung dịch tiêm 200.000 IU/1ml, v.v...

ERGOCALCIFEROL (VITAMIN D_2)

- Sterogyl Gottes dung dịch uống giọt 50 mg/100 ml

ROCALTROL (Calcitriol) nang 0,25 mg

Và các biệt dược phối hợp vitamin D với vitamin A hoặc với các vitamin khác.

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Cân nhắc lợi ích/ nguy cơ: mức độ 3

- **Các trường hợp**: Tăng calci máu, loạn dưỡng xương. Quá mẫn với thuốc. Bất động lâu dài. Tăng calci niệu, sỏi calci, nhiễm calci thận.

Thận trọng: mức độ 2

- **Thời kỳ cho con bú:** Không kê đơn liều cao trong thời kỳ cho con bú.

- **Thời kỳ mang thai**: Với liều điều trị, chưa có sự cố gì được báo cáo. Tuy nhiên khi quá liều, vitamin D gây dị tật ở thai nhi (giảm năng tuyến cận giáp), vẻ mặt đặc biệt, chậm phát triển tâm thần, hẹp lỗ động mạch chủ...).
- **Suy tim**: Nguy cơ tăng calci máu.
- **Suy thận**: Trường hợp quá thừa vitamin, có nguy cơ bệnh thêm nặng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Barbituric; phenytoin; primidon hoặc dẫn chất; rifampicin

- *Phân tích:* Khi điều trị dài ngày, các chất gây cảm ứng enzym này có thể kích thích tăng nhanh chuyển hoá, làm giảm tác dụng của vitamin D và gây rối loạn chuyển hoá calci.
- *Xử lý*: Phải lưu ý đến thời gian điều trị bằng các thuốc kể trên. Cảm ứng enzym chỉ hình thành dần dần. Vì vậy khi điều trị với barbituric dài ngày, cần hiệu chỉnh liều lượng và bổ sung vitamin D, nếu cần.

Calci

- *Phân tích:* Là phối hợp kinh điển trong điều trị. Thực vậy, dùng đồng thời hai thuốc này, làm hấp thu calci ở ruột tăng lên rất nhiều, khi calci được dùng với liều cao.
- *Xử lý:* Cần chú ý khi sử dụng đều đặn các chế phẩm chứa nhiều muối calci (thí dụ các thuốc kháng acid). Có nguy cơ tăng calci máu. Nếu cần, phải kiểm tra calci máu. Cũng cần chú ý người bệnh tự ý dùng lung tung các muối calci đồng thời với vitamin D.

Cholestyramin

- *Phân tích*: Giảm hấp thu nhiều thuốc qua đường tiêu hoá.
- *Xử lý*: Nếu kê đơn hai chất này, khuyên dùng vitamin D hoặc trước hai giờ, hoặc bốn giờ sau khi dùng cholestyramin.

Glycosid trợ tim

- *Phân tích*: Dùng đồng thời calci và vitamin D một cách không kiểm soát có thể gây tăng calci máu. Tăng calci máu này có thể làm tăng độc tính thuốc digitalis kèm theo nguy cơ loạn nhịp tim.
- *Xử lý*: Đối với người bệnh cao tuổi, và đặc biệt phụ nữ mãn kinh, bổ sung calci và vitamin D đã trở thành kinh điển (điều trị loãng xương). Ở những người này cần phải ý thức nguy cơ khi kê đơn đồng thời digitalis với calci và vitamin D. Nếu cần, phải theo dõi calci máu. Cần lưu ý cả việc tự điều trị và lạm dụng các chế phẩm đa sinh tố và các chất điện giải ở những người bệnh này.

Sucralfat

- *Phân tích*: Giảm hấp thu vitamin D khi có mặt sucralfat, do tương tác dược động về hấp thu.
- *Xử lý*: Đảm bảo khoảng cách thời gian 2 giờ giữa lúc dùng hai thuốc. Tốt nhất, dùng thuốc kháng acid sau bữa ăn (tăng tiết acid khi ăn).

Thuốc nhuận tràng làm trơn

- *Phân tích:* Sử dụng các thuốc này với dầu paraffin làm giảm hấp thu và giảm hoạt tính của vitamin D do tương tác dược động về hấp thu thuốc.
- *Xử lý*: Khuyên người bệnh tránh dùng đồng thời hai thuốc này và dùng vitamin D trước hai giờ hay bốn giờ sau khi dùng thuốc nhuận tràng. Hỏi người bệnh những thuốc họ tự ý dùng (đặc biệt người bệnh cao tuổi).

YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG BẠCH CẦU HẠT

Dùng để rút ngắn thời gian giảm bạch cầu nặng và các biến chứng trong quá trình hoá trị liệu với các thuốc độc tế bào, hoặc trong điều trị ức chế miễn dịch

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

MOLGRAMOSTIM bột đông khô pha tiêm 50 mcg; 150 mcg; 300 mcg; 400 mcg

- Leucomax 50 mcg; 150 mcg; 300 mcg; 400 mcg

FILGRASTIM lọ thuốc tiêm 30 IU/1 mL; 40 IU/1 mL mg/ 1 mL

- Neupogen lọ thuốc tiêm 30 IU/1 mL; 40 IU/1 mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Trường hợp quá mẫn với thuốc**: Cần thận trọng khi tiêm lần đầu (theo dõi lâm sàng người bệnh).

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú/ thời kỳ mang thai:** Vì thiếu dữ liệu.
- **Bệnh máu**: Trong các bệnh máu dạng tủy bào, do tính chất cũng làm tăng phát triển một số tế bào u.

YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG HỒNG CẦU

Erythropoietin dùng để điều trị thiếu máu cho người lớn bị ung thư được điều trị bằng hoá trị liệu với muối platin và cho người suy thận mạn phải chạy thận nhân tạo

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ERYTHROPOETIN ống tiêm 2000 IU/1mL; 4000 IU/1mL; 10000 IU/1mL

- Eprex thuốc tiêm 1 IU/1mL; 2 IU/1mL; 4 IU/1mL; 10 IU/mL
- Recormon thuốc tiêm 1 IU/1mL; 2 IU/1mL; 5 IU/1mL; 10 IU/1mL

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Tăng huyết áp**: Khi tăng huyết áp chưa được kiểm soát.

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú:** Thiếu dữ liệu
- **Thời kỳ mang thai**: Chưa chứng minh được tính vô hại. Chưa biết các nguy cơ đối với thai.

ZALCITABIN

Thuốc chống virus dùng trong một số trường hợp ở người lớn nhiễm HIV

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ZALCITABIN viên nén bao phim 0,375 mg; 0,75 mg

- Hivid viên nén bao phim 0,75 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Thời kỳ cho con bú**: Khi điều trị, tránh cho con bú, vì có những tác dụng không mong muốn với trẻ.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ mang thai**: Chưa xác định được tính vô hại.
- **Các trường hợp khác**: Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tuỵ, gan to, loét thực quản và quá mẫn.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Cisplatin; dapson; disulfiram; isoniazid hoặc thuốc tương tự; phenicol; thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol; thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp

- *Phân tích:* Có thể xuất hiện bệnh thần kinh ngoại biên.
- *Xử lý:* Theo dõi lâm sàng chứng dị cảm.

Ganciclovir

- *Phân tích*: Tăng nguy cơ xuất hiện bệnh thần kinh ngoại biên, do hiệp đồng các tác dụng không mong muốn. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Đảm bảo theo dõi lâm sàng đều đặn.

Pentamidin

- *Phân tích*: Đã có một trường hợp tử vong do viêm gan tối cấp khi dùng pentamidin tiêm tĩnh mạch.
- *Xử lý:* Khi điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* bằng pentamidin tiêm tĩnh mạch, phải ngừng dùng zalcitabin.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aminosid tiêm hay dùng tại chỗ; amphotericin B; foscarnet; probenecid

- *Phân tích:* Tăng nồng độ zalcitabin trong huyết tương, làm tăng nguy cơ nhiễm độc.
- *Xử lý*: Theo dõi các tác dụng không mong muốn do zalcitabin. Giảm liều lượng, nếu cần.

Thuốc chống loét kháng H_2 kiểu cimetidin

- *Phân tích*: Giảm độ thanh lọc zalcitabin ở thận, kéo theo tăng độc tính của zalcitabin (bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, nhiễm acid lactic, gan to).
- *Xử lý:* Thay cimetidin bằng sucralfat hoặc dùng các thuốc cách nhau hai giờ.

Tương tác cần theo dõi: mức độ 1

Didanosin

- *Phân tích:* Tăng nguy cơ xuất hiện bệnh thần kinh ngoại biên và viêm tụy, do cộng hợp các tác dụng phụ. Tương tác dược lực.
- *Xử lý:* Đảm bảo theo dõi lâm sàng đều đặn, và đảm bảo định lượng amylase máu thường xuyên (amylase là enzym có nguồn gốc tụy tạng hay nước bọt, súc tác giáng hoá amidon thành maltose).

ZIDOVUDIN

Thuốc chống virus dùng điều trị AIDS và ARC (AIDS related complex - Phức hợp liên quan đến bệnh AIDS)

CÁC THUỐC TRONG NHÓM

ZIDOVUDIN nang 100 mg

- Retrovir nang 100 mg

CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH THUỐC

Chống chỉ định: mức độ 4

- **Các trường hợp**: Quá mẫn với thuốc. Rối loạn huyết học nghiêm trọng (hemoglobin và bạch cầu đa nhân trung tính).

Cân nhắc nguy cơ / lợi ích: mức độ 3

- **Thời kỳ cho con bú**: Do thiếu dữ liệu.
- **Trẻ em**: Với trẻ em có tỷ lệ transaminase lớn hơn 5 lần bình thường hay tăng bilirubin máu.
- **Thời kỳ mang thai**: Đặc biệt trước tuần thứ 14 thai kỳ, phải cân nhắc kỹ khi kê đơn, và phải thông tin chi tiết cho người bệnh.
- **Suy gan**: Khi gan to và khi transaminase tăng nhanh phải ngừng điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Phối hợp nguy hiểm: mức độ 4

Methotrexat

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, vì hiệp đồng các tác dụng trên dihydrofolat reductase, có thể dẫn đến thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

- *Xử lý:* Nếu cần phối hợp thuốc này, phải dùng liều thấp cho mỗi thuốc và phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Việc phối hợp thuốc này dành cho các bác sỹ chuyên khoa, và các phác đồ điều trị thường đã được xác định rõ ràng. Có thể bổ sung thêm acid folinic.

Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích: mức độ 3

Atovaquon

- *Phân tích*: Atovaquon làm tăng nồng độ zidovudin trong huyết thanh, do đó làm tăng độc tính của zidovudin. Cơ chế là atovaquon ức chế sự liên hợp glucuronic của zidovudin.
- *Xử lý*: Theo dõi tác dụng của zidovudin khi dùng phối hợp với atovaquon. Nếu nghi ngờ có tương tác, giảm liều zidovudin.

Paracetamol

- *Phân tích*: Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính và độc với gan.
- *Xử lý*: Có thể thay thế bằng aspirin và/ hay ibuprofen. Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi số lượng và công thức máu và chức năng gan đều đặn.

Probenecid

- *Phân tích*: Có khả năng ức chế liên hợp glucuronic và giảm đào thải qua thận, kéo theo tăng nửa đời và nồng độ huyết thanh, và như vậy, tăng độc tính zidovudin.
- *Xử lý:* Nên tránh phối hợp này.

Tương tác cần thận trọng: mức độ 2

Aciclovir

- *Phân tích:* Xuất hiện các tác dụng phụ như ngủ lịm, suy nhược. Cơ chế chưa rõ.
- *Xử lý:* Báo trước cho người bệnh, yêu cầu nằm nghỉ, nếu cần.

Actinomycin D; azathioprin; carmustin hoặc dẫn chất; cisplatin hoặc dẫn chất; clozapin; cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự; doxorubicin hoặc dẫn chất; fluoro-5-uracil; ganciclovir; interferon alpha tái tổ hợp; levamisol; melphalan; mercaptopurin; phenicol; procarbazin; thiotepa; vincamin; vincristin hoặc thuốc tương tự; thuốc chống ung thư khác

- *Phân tích:* Phối hợp zidovudin với các thuốc độc với tủy xương đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu và các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và giảm liều lượng, nếu cần.

Amphotericin B

- *Phân tích:* Phối hợp amphotericin B tiêm với các thuốc độc với tủy xương đòi hỏi phải rất thận trọng. Có nguy cơ thiếu máu hay các rối loạn huyết học khác.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ và nếu cần, giảm liều lượng.

Barbituric; carbamazepin; primidon

- *Phân tích*: Ngoại suy từ rifampicin và rifabutin, các thuốc kể trên sẽ gây giảm nồng độ zidovudin do tăng chuyển hoá của nó (cảm ứng enzym).
- *Xử lý:* Nếu thấy đáp ứng với zidovudin bị giảm, hiệu chỉnh lại liều lượng zidovudin.

Benzodiazepin

- *Phân tích*: Ức chế cạnh tranh sự liên hợp glycuronic với zidovudin và giảm độ thanh lọc chất này, đặc biệt khi dùng các benzodiazepin có thể liên hợp với acid glycuronic (lorazepam, oxazepam, temazepam). Có nguy cơ tăng độc tính của zidovudin.
- *Xử lý*: Cần theo dõi lâm sàng khi phối hợp thuốc. Nếu có thể, tránh phối hợp thuốc này khi thấy tăng độc tính của zidovudin, hoặc chọn một benzodiazepin đã chuyển hoá.

Dapson; flucytosin

- *Phân tích*: Tăng độc tính với tủy xương.
- *Xử lý*: Theo dõi đều đặn huyết đồ.

Indometacin; salicylat

- *Phân tích:* Tăng độc tính của mỗi thuốc, do ức chế cạnh tranh liên hợp glycuronic ở vi thể gan.
- *Xử lý:* Theo dõi những tác dụng không mong muốn liên quan đến aspirin, indometacin và zidovudin: theo dõi huyết học (số lượng và công thức máu) và lâm sàng (suy nhược, buồn nôn, nôn,...).

Macrolid

- *Phân tích*: Clarithromycin có thể gây giảm nồng độ zidovudin trong huyết tương.
- *Xử lý*: Nếu thấy giảm đáp ứng với zidovudin sau khi bắt đầu dùng clarithromycin, phải tăng liều zidovudin, hay sử dụng một kháng sinh khác tùy theo kháng sinh đồ.

Methadon; pentamidin

- *Phân tích:* Các thuốc này làm tăng nồng độ zidovudin trong huyết tương do làm giảm chuyển hoá zidovudin.

- *Xử lý:* Giảm liều lượng zidovudin. Theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến zidovudin (theo dõi huyết học và lâm sàng).

Natri valproat hoặc dẫn chất; pyrimethamin; trimethoprim

- *Phân tích*: Nguy cơ tăng độc tính với máu do ức chế tủy xương, do hiệp đồng các tác dụng trên dihydrofolat reductase, có thể dẫn tới thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.
- *Xử lý*: Nếu cần phối hợp thuốc, phải dùng liều thấp đối với mỗi thuốc và phải theo dõi chặt chẽ huyết đồ. Việc phối hợp thuốc này dành cho các bác sĩ chuyên khoa, và thường là các phác đồ điều trị đã được quy định rõ ràng. Có thể bổ sung acid folinic.

Phenytoin

- *Phân tích:* Ức chế chuyển hoá zidovudin do sự cạnh tranh liên hợp glucuronic và cả sự thanh lọc chất này. Khi phối hợp với zidovudin, nhận thấy có sự biến đổi về nồng độ phenytoin. Theo y văn, nồng độ này có thể thay đổi theo chiều tăng hay giảm. Tương tác này còn cần được nghiên cứu thêm.
- *Xử lý:* Hiệu chỉnh liều lượng zidovudin, theo dõi các tác dụng huyết học của zidovudin và theo dõi lâm sàng về hiệu quả của phenytoin (định lượng trong huyết tương).

Rifabutin; rifampicin

- *Phân tích*: Các chất này gây giảm nồng độ zidovudin, do tăng chuyển hoá (cảm ứng enzym).
- *Xử lý*: Nếu thấy giảm đáp ứng với zidovudin, sau khi điều trị với rifabutin hay với rifampicin, phải hiệu chỉnh liều lượng zidovudin.

Sulfamid kháng khuẩn

- *Phân tích:* Có thể phối hợp thuốc. Tăng độc tính với máu do hiệp đồng các tác dụng ức chế trên dihydrofolat reductase (tác dụng riêng của trimethoprim).
- *Xử lý*: Tăng cường theo dõi huyết học đối với những người bệnh này, và xét vấn đề trong thực tế sinh lý bệnh học cụ thể.

Thuốc chống nấm dẫn xuất của imidazol

- *Phân tích*: Các thuốc này làm tăng nồng độ zidovudin trong huyết tương do làm giảm chuyển hoá zidovudin (đối với fluconazol phải dùng liều cao).
- *Xử lý*: Cần giảm liều zidovudin. Theo dõi những tác dụng không mong muốn có liên quan đến zidovudin (theo dõi huyết học và lâm sàng).

Phần tra cứu

MỤC LỤC TRA CỨU NHÓM THUỐC

Tên nhóm thuốc

A

Acamprosat 35
Acetorphan 35
Aciclovir 36
Acid ascorbic 38
Acid chenodesoxycholic hoặc dẫn chất 42
Acid cromoglycic hoặc thuốc tương tự 44
Acid folic hoặc dẫn chất 44
Acid fusidic 47
Acid hoá nước tiểu (các chất) 48
Actinomycin D 51
Alopurinol hoặc dẫn chất 54
Alprostadil 58
Amantadin hoặc thuốc tương tự 58
Amineptin 62
Aminoglycosid (nhóm kháng sinh) 65
Aminoglycosid đường uống 72
Amiodaron 74
Amphetamin hoặc dẫn chất 79
Amphotericin B 83
Antimon (hợp chất) 87
Apomorphin 88
Asparaginase 89
Azathioprin 91

B

Baclofen 95
Barbituric (dẫn chất) 99
Benzamid (dẫn chất) 109
Benzimidazol (dẫn chất) 116
Benzodiazepin (dẫn chất) 117
Benzofuran (dẫn chất) 125
Benzoyl peroxyd 126
Benzyl benzoat 126
Bepridil 127
Betahistin hoặc thuốc tương tự 133
Biguanid 133
Biphosphonat 138
Bretylium 139
Bromocriptin hoặc thuốc tương tự 143
Buspiron 147
Butyrophenon (dẫn chất) 149

C

Các thuốc loại cura 155
Cafein 159
Calci (muối) 161
Calcitonin 163
Carbamat hoặc thuốc tương tự 164
Carbamazepin 167
Carmustin 177
Carotenoid 182
Cephalosporin hoặc thuốc tương tự 183
Cephalosporin có nhân thiomethyltetrazol 189
Cholestyramin 191
Cholinergic 195
Ciclosporin 198
Cimetidin 206
Cisaprid 216
Cisplatin hoặc dẫn chất 218
Citalopram 222
Clonidin hoặc thuốc tương tự 226
Clorhexidin 233
Clozapin 234

Tên nhóm thuốc

Colchicin hoặc dẫn chất 239
Corticoid - khoáng 241
Cyclophosphamid hoặc thuốc tương tự 246
Cycloserin 249
D
Danazol 250
Dantrolen 251
Dapson 255
Deferoxamin 256
Desmopressin 257
Dextran 258
Dextropropoxyphen 259
Diacerhein 263
Diazoxid 264
Didanosin 268
Dihydropyridin (dẫn chất) 272
Diltiazem 278
Dipyridamol 284
Disopyramid 286
Disulfiram 293
Doxapram 295
Doxorubicin hoặc dẫn chất 296
Độc tố *Clostridium Botulinum* 300
Dụng cụ tránh thai 301
E
Ergotamin hoặc dẫn chất 302
Estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen 305
Ethambutol 313
Ethosuximid 314
Etretinat (dẫn chất) 317
Eucalyptol 320
F
Fenoverin 322
Fibrat 322
Finasterid 325
Flavoxat 326
Flecainid hoặc thuốc tương tự 326
Floctafenin 329
Flucytosin 330
Flumazenil 331
Fluor (dẫn chất) 332
Fluoro-5-uracil 333
Fluoxetin 337
Fluvoxamin 343
Foscarnet 348
Fosfomycin 350
Furosemid hoặc thuốc tương tự 351
Fusafungin 363
G
Ganciclovir 363
Glucagon 366
Glucocorticoid 367
Glutethimid hoặc thuốc tương tự 379
Glycosid trợ tim 384
Gonadotrophin nhau thai 393
Gonadotrophin có hoạt tính FSH 394
Griseofulvin 394
Guanethidin 398
H
Halofantrin 404
Heparin hoặc các dạng phân tử lượng thấp 407
Heparin tổng hợp 411
Heptaminol 411
Histamin hoặc dẫn chất 412
Hormon chống lợi tiểu hoặc dẫn chất 413
Hormon tăng trưởng hoặc dẫn chất 414

Tên nhóm thuốc

Hormon tuyến giáp 414
Huyết thanh khác loại đặc hiệu 418
8-Hydroxyquinolein (dẫn chất) 418
I
Idoxuridin hoặc thuốc tương tự 419
Idrocilamid 419
Immunoglobulin kháng tế bào lympho 420
Immunoglobulin người 421
Indinavir 421
Indometacin hoặc dẫn chất 425
Insulin 432
Interferon alpha tái tổ hợp 437
Interleukin 2 tái tổ hợp 442
Isoniazid hoặc thuốc tương tự 446
K
Kali (muối) 452
Kháng sinh nhóm polypeptid 454
L
Lamivudin 456
Lansoprazol 457
Levodopa 460
Lidocain hoặc thuốc tương tự 465
Lincosamid 469
Lipid (nhũ dịch tiêm truyền) 472
Lithi (muối) 472
Loperamid 478
Lợi tiểu giữ kali 479
Lợi tiểu thải kali 486
Lợi tiểu thẩm thấu 498
Lưu huỳnh 498
M
Macrolid 499
Magnesi (muối) 510
Medifoxamin 511
Melphalan 516
Mercaptopurin 518
Methadon 523
Methenamin 527
Methotroxat 528
Methyldopa 536
Methysergid 543
Mexiletin 545
Mianserin 547
Mifepriston 550
Modafinil 551
Molsidomin 552
Muromonab CD3 552
N
Naftidrofuryl 553
Natri valproat hoặc dẫn chất 554
Nelfinavir 561
Nhựa trao đổi cation 564
Nicorandil 565
Nicotin 566
Nilutamid 567
Niridazol 569
Nitrofuran 571
Nitroimidazol hoặc dẫn chất 573
Nitroxolin 576
O
Octreotid hoặc thuốc tương tự 576
Omeprazol 578
Oxaflozan 581
Oxitriptan 584
Oxytocin 585
P
Papaverin hoặc dẫn chất 586
Paracetamol 587
Paroxetin 591
Penicilamin hoặc thuốc tương tự 595

Tên nhóm thuốc

Penicilin 599
Pentagastrin 604
Pentamidin 605
Pentostatin 609
Pentoxyfylin 611
Phenazon 613
Phenicol 614
Phenothiazin 618
Phenytoin 628
Phospho hoặc phosphat 644
Pinaverium bromid 644
Piperazin 645
Piribedil 646
Pralidoxim 646
Praziquantel 647
Primidon 648
Probenecid 660
Procarbazin 665
Progabid 673
Progestogen hoặc dẫn chất 675
Propafenon 679
Prostaglandin chống loét 682
Prostaglandin trong phụ khoa 682
Protamin 683
Pyrantel hoặc dẫn chất 684
Pyrazinamid 685
Pyrazol hoặc dẫn chất 687
Pyrethrin hoặc dẫn chất 693
Pyridoxin 693
Pyrimethamin 695

Q

Quinidin hoặc dẫn chất 696
Quinin hoặc thuốc tương tự 706
Quinolon 709

R

Ranitidin 714
Rifabutin 716
Rifampicin 724
Ritonavir 734
Rượu 743

S

Salicylat (dẫn chất) 753
Saquinavir 762
Sermorelin 765
Sotalol 765
Sparfloxacin 778
Steroid gây đồng hoá, alkyl hoá ở C17 782
Succinimid 784
Sucralfat 785
Sulfamid chống tiểu đường 787
Sulfamid kháng khuẩn 796
Sulfasalazin 800
Sumatriptan 802
Synergystin 804

T

Tacrin 805
Tacrolimus 807
Tamoxifen 812
Teicoplanin 813
Terbinafin 814
Tetracosactid 815
Tetracyclin 823
Theophylin hoặc dẫn chất 828
Thiotepa 836
Thuốc an thần kinh các loại 838
Thuốc bảo vệ chống ánh sáng 846
Thuốc cảm ứng gây rụng trứng loại clomifen 846
Thuốc cầm máu 847

Tên nhóm thuốc

Thuốc chẹn alpha 847

Thuốc chẹn alpha-beta 850

Thuốc chẹn bêta 851

Thuốc chống đau thắt ngực nitrat 865

Thuốc chống hen 882

Thuốc chống ho không opi 883

Thuốc chống nấm dẫn xuất imidazol 883

Thuốc chống nấm khác 895

Thuốc chống sốt rét 895

Thuốc chống suy nhược kích thích tâm thần 897

Thuốc chống tăng huyết áp loại liệt hạch 898

Thuốc chống tiêu fibrin 899

Thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc tương tự 900

Thuốc chống ung thư các loại 909

Thuốc chống vẩy nến dùng tại chỗ 914

Thuốc chống viêm không steroid 915

Thuốc chủ vận của morphin 926

Thuốc vừa chủ vận vừa đối kháng với morphin 935

Thuốc cường giao cảm alpha-bêta 936

Thuốc cường thần kinh giao cảm bêta 947

Thuốc diện hoạt tổng hợp tác dụng ở phổi 954

Thuốc đối kháng morphin 954

Thuốc đối kháng thụ thể HT3 955

Thuốc đối quang có baryt 956

Thuốc đối quang có iod 957

Thuốc gây mẫn cảm ánh sáng 960

Thuốc gây xơ cứng tĩnh mạch 960

Thuốc giãn mạch chống tăng huyết áp 961

Thuốc hạ lipid máu các loại 966

Thuốc kháng aicd uống, thuốc bao niêm mạc và hấp phụ 966

Thuốc kháng cholinergic 972

Thuốc kháng giáp tổng hợp 977

Thuốc kháng histamin kháng H_1 có tác dụng an thần gây buồn ngủ 980

Thuốc kháng histamin kháng H_1 không an thần 986

Thuốc kiềm hoá nước tiểu 990

Thuốc làm tan huyết khối 993

Thuốc làm thay đổi chất nhày phế quản 995

Thuốc gây mê barbituric 997

Thuốc gây mê và tiền mê 999

Thuốc gây mê bay hơi chứa halogen 1002

Thuốc nhuận tràng kích thích 1008

Thuốc nhuận tràng làm mềm 1014

Thuốc nhận tràng làm trơn 1015

Thuốc nhuận tràng nhầy và thẩm thấu 1018

Thuốc ngừa thai diệt tinh trùng 1020

Thuốc sát khuẩn dẫn chất amoni bậc 4 1020

Thuốc sát khuẩn có iod 1021

Thuốc sát khuẩn muối kim loại 1022

Thuốc sát khuẩn có thuỷ ngân 1023

Thuốc sát khuẩn khác 1024

Thuốc sắt dùng trong điều trị 1025

Thuốc tăng oxy não 1028

Thuốc tiêu lớp sừng 1029

Thuốc trợ đẻ, dẫn chất nấm cựa gà 1029

Thuốc trợ hô hấp 1030

Thuốc trợ tim bupyridinic 1031

Thuốc trừ sâu clor hữu cơ 1031

Thuốc uống chống đông máu kháng vitamin K 869

Thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin 1032

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các statin) 1040

Thuốc ức chế MAO typ A 1044

Thuốc ức chế MAO typ B 1045

Thuốc ức chế MAO không chọn lọc 1050

Thuốc ức chế thần kinh trung ương các loại 1059

Tên nhóm thuốc

Ticlopidin 1062
TRH 1065
Trimebutin 1065
Trimethoprim 1066

V

Vaccin sống giảm độc lực 1070
Vancomycin 1071
Vàng 1072
Verapamil 1076
Vidarabin 1084
Vigabatrin 1085
Viloxazin 1086
Vincamin 1089
Vincristin hoặc thuốc tương tự 1092
Vitamin A 1096
Vitamin B_{12} 1099
Vitamin nhóm B 1099
Vitamin nhóm D 1100

Y

Yếu tố tăng trưởng bạch cầu hạt 1102
Yếu tố tăng trưởng hồng cầu 1103

Z

Zalcitabin 1103
Zidovudin 1105

MỤC LỤC TRA CỨU TÊN THUỐC VÀ BIỆT DƯỢC

TÊN THUỐC

A

Abodine 1021
Acamprosat 35
Accupril 1033
Acebutolol 851
Aceclofenac 915
Acemycin 65
Acemuc 996
Acenal 986
Acenocoumarol 869
Acetadein 926
Acetaminophen 587
Acetaphen 588
Acetazolamid 486
Acetorphan 35
Acetylcystein 996
Acetyl-leucin 133
Aciclovir 36
Acid acetyl-salicylic 753
Acid acexamic 899
Acid alendronic 138
Acid amidotrizoic 957
Acid ascorbic 38
Acid benzoic 1024
Acid boric 1024
Acid chenodesoxycholic 42
Acid clavulanic 599;601
Acid cromoglycic 44
Acid crysophanic 895
Acid folic 44
Acid folinic 45
Acid fusidic 47
Acid mefenamic 915
Acid nalidixic 709
Acid niflumic 915
Acid phosphoric 48
Acid salicylic 895
Acid tiaprofenic 915
Acid tranexamic 899
Acid undecylenic 895
Acid ursodesoxycholic 42
Acid valproic 554
Acid hoá nước tiểu (các chất) 48
Aciloc 714
Acitretin 317
Acnecide 126
Acodine 926
Acoralen F 926
Actadol 588
Actadol codein 926
Actapulgite 966
Acti-5 38
Actifed 927,940
Actifed DM 940
Actilyse 993
Actinomycin D 51
Actrapid HM 432
Acyclovir 36
Adalat 273
Adancor 565
Adofex 44; 1025
Adrenalin 937
Advil 917
Aerrane 1002
Aetoxisclerol 960

Agrodin 927
Akineton 972
Al-400 117
Alat 273
Alaxan 917
Albendazol 117
Albothyl 1025
Aldesleukin 442
Aldol-S 938
Aldomet 536
Aldomet-M 536
Alendronat 136
Alexan 909
Alfentanil 926
Alfuzosin 847
Alicopin 926
Aliopin 929
Alka-seltzer 753
Alkeran 516
Aller fort 938
Allercet 986
Allermin 938
Allochrysine 1072
Alminoprofen 915
Almitrin 1030
Alopexy 961
Aloplastine 1023
Alphosyl 1029
Alprostadil 58
Alopurinol 54
Alovell 138
Alten 318
Alex 927
Alteplase 993
Altretamin 909
Altiva 986
Alrafen cough 927
Alumin gel 967
Alumin hydroxyd 966
Alumin phosphat 967
Alverin 586
Alyrane 1002
Amarin 457
Amantadin 58
Ambilhar 569
Ameflu 927; 940
Ameflu + C 40
Amekrin 909
Ameproxen 918
Ametycin 910
Amikacin 65
Amikaye 65
Amiklin 65
Aminacrin 1024
Aminazin 618
Amineptin 62
Aminoglycosid 65; 72
Aminophyllin 828
Amiodaron 74
Amitriptylin 900
Amkan 1089
Amlocor 272
Amlodipin 272
Amlopress 272
Amlor 272
Amodex 599
Amolin 599
Amorsiklav 599
Amoni bậc 4 (dẫn chất) 1020

Amoni clorid	48	Antacil	967
Amorsiklav	599	Antadys	917
Amorvita ginseng	1097	Antalvic	259
Amox	599	Antazolin	980
Amoxapin	900	Antidol	917
Amoxicillin	599	Antimon (hợp chất)	87
Amoxilin	599	Antipyrin	613
Amoxycilin	79;599	Anti-Thyrox	977
Amphetamin	599	Antituss siro	938
Amphocyclin	83	Aotal	35
Amphotericin B	83	Apacef	189
Ampicillin	599	Apo-Acetazolamide	486
Ampicillin panpharma	599	Apo-Allopurinol	54
Ampicillin sedapharm	599	Apo-Amilzide	486
Amrinon	1031	Apo-Amitriptyline	900
Amsacrin	909	Apo-Atenol	851
Amtim	272	Apo-Capto	1032
Anadol	588	Apo-Chlorpropamide	787
Analgin quinin	707	Apo-Cloxi	600
Anandron	567	Apo-Diclo SR	916
Anafranil	900	Apo-Dimenhydrinate	980
Anapran	918	Apo-Doxy	823
Ancotil	330	Apo-Enalapril	1032
Andol fort	938	Apo-Erythro-base	499
Andol S	938	Apo-Erythro-S	499
Andriol	783	Apo-Famotidine	714
Androcur	675	Apo-Folic	44
Androgel	782	Apo-Glyburide	787
Anexat	331	Apo-Haloperidol	150
Angiografin	957	Apo-Hydro	486
Anhydron	486	Apo-ISDN	865; 866
Anistreplase	993	Apo-Keto	917
Anorex	79	Apokinon	88
Anquin	710	Apo-Lovastatin	1040
Ansatipine	716	Apo-methacin	425

Apo-Methyldopa 536
Apo-Metoclop 109
Apomorphin 88
Apo-Nadol 852
Apo-Naproxen 918
Apo-Nifed PA 273
Apo-prednison 368
Apo-Salvent 948
Apo-triptyn 900
Apo-Amitriptyline 900
Apranax 918
Aprindin 326
Aprotinin 899
Apurone 710
Arbid 500
Arduan 156
Aredia 138
Arestal 478
Arfonad 898
Arhemapectine 847
Arodin 1021
Aronamin 38
Arovit 1096
Artex 852
Arthrinal 919
Arthrodont 916
Artrodar 263
ASA 895
Ascormin 38
Ascortonyl 38
Asmacort 369;828
Asmalin 936
Asmin 936
Asparaginase 89
Aspegic 753
Aspirin C 38
Aspirin Domesco 753
Aspirin pH8 753
Aspirin Upsa-vitamin C 38
ASS + C Pharmavit 38
Astelong 986
Astemizol 986
Asthafen 981
Asthalin 948
Astymin 1097;1099
Astymin forte 39;44
Astymin liquid 39;44
Atafed 940
Atarax 1059
Atecortin 454
Ateloc 851
Atenolol 851
Atenova 851
Athymil 547
Atocor 1040
Atorvastatin 1040
Atovast 1040
Atracurium dibesylat 156
Atropin 972
Attapulgite 966
Aturgyl 937
Atussin 927
Atussin siro 48;927
Augmentin 599
Aulin 918
Auronim 919
Aurorix 1044
Avelox 778
Avibon 1096
Avicrem 36

Avlocardyl 852
Avrazor 573
Axepim 184
Axetine 186
Axid 714
Axon 186
Azanin 91
Azapropazon 915
Azathioprin 91
Azithromicin 573
Az-vital 45

B

Bạc nitrat 1022
Bạc sulfadiazin 1022
Bạch hổ hoạt lạc 320
Bacitracin 454
Baclofen 95
Baldmin 961
Balsofumine menthol 995
Barbituric (dẫn chất) 99
Bary sulfat 956
Basdene 977
Baypress 273
BCG Pasteur 1070
Beclomethason 368
Becotide 368
Bedouza 1099
Befizal 322
Bé ho 927
Belifax 578
Benadryl 48
Benalapril 1032
Benazepril 1032
Benda 500 117
Bendroflumethiazid 486
Benecole - B 938
Benecole - D 938
Benemid 660
Benfluorex 966
Benzafibrat 322
Benzalkonium 1020
Benzamid (dẫn chất) 109
Benzathin benzylpenicillin 600
Benzbromaron 125
Benzethonium 1020
Benzimidazol 116
Benzodiazepin (dẫn chất) 117
Benzofuran 125
Benzo-estradiol 305
Benzo-Gynoestryl 305
Benzoyl peroxyd 126
Benzydamin 915
Benzyl benzoat 126
Benzyl penicillin 600
Benzyl thiouracil 977
Bepridil 127
Berodual 947
Berotec 947
Berodud MDI 947
Beta - caroten 182
Betadine 1021
Betagan 852
Betahistin 133;412
Betaloc 852
Betamethason 368
Betanase 787
Betnovate S 895
Betaxolol 851

Betnovate - GM	65;368;885	Botox	300
Betnovate - S	368;753;895	Bôm Pêru	995
Betoptic - S	851	Bradosol	1020
Bibonlax	1018	Bredin	273
Biclothymol	1024	Bretylate	139
Bicnu	177	Bretylium	139
Bidi - Malaquin	896	Briazide	1032
Bifonazol	883	Bricanyl	948
Biguanid	133	Briem	1032
Bimetin	1065	Bristaflam	915
Bio - Clean	42	Bristopen	600
Biodacyna	65	Brivita	39
Biodroxil	183	Bromazepam	117
Biofer	44	Bromhexin	996
Biogesic	588	Bromoform	883; 996
Biperiden	972	Bromocriptin	143
Biphosphonat	138	Broncast siro	981
Bisacodyl	1008	Bromchathiol	996
Bisanthren	909	Bronchokod siro	996
Biseptol	797	Bronchocyst siro	996
Bisolvon	996	Brulamycin	67
Bisoprolol	852	Brulex	1023
Bi - Spas	586	Bumetanid	351
Biphosphonat	138	Brumetidin	206
Bleocin	909	Budesonid	368
Bleomycin	909	Befexamac	916
Bleu methylen	1024	Buformin	133
Bliconol	851	Bupiridinic (thuốc trợ tim)	1031
Blue cap	927	Bupivacain	466
Blue-cold tab	938	Buprenex	935
B-Nalgesine	918	Buprenorphin	935
Boehmite	967	Burinex	351
Bột nhân sâm	898	Burnol plus	1020

Buscomine 972
Buscopan 972; 973
Buspar 147
Buspiron 147
Buston 973
Butafen 917
Butovent 948
Butyrophenon (dẫn chất) 149
C
Các thuốc loại cura 155
Ca C_{1000} Sandoz 38;39
Cafein 159
Calanif 273
Calci (muối) 161
Calci carbonat + Magnesi carbonat 967
Calci fluorid 332
Calci nadroparin 407
Calciparine 407
Calci polystyren sulfonat 564
Calcitonin 163
Calcitriol 1100
Calcium 161
Calcium Corbière 38;39
Calcium Corbière vitamin 38; 39; 1100
Calcium folinat 45; 161
Calcivita 1097
Calco 163
Cal-C-Vita 38
Cal-D-Vita 1100
Callimon 38
Calypsol 999
Campto 910
Canarif 724
Candid B 368
Candiderm 884
Canditral 884
Canesten 884
Cao Ông thọ 320
Capcold 938
Captohexal 1032
Captopril 1032
Captussin 938
Carbamat hoặc thuốc tương tự 164
Carbamazepin 167
Carbimazol 977
Carbocystein 996
Carbophos 967
Carboplatin 218
Cardiosel 852
Cardipin 273
Cardivas 852
Carca 852
Caricin 499
Carlytine 847
Carmustin 177
Carotenoid 182
Carvedilol 852
Caryolysine 909
Cascara 1008
Cataflam 916
Catapresan 226
Caverject 58
Cavumox 186
Cébémycine 66
Cebitex-C300 39
Ceclor 183

Ceelin 38
Cefaclor 183
Cefadin 185
Cefadroxil 183
Cefalexin 184
Cefaloject 184
Cefaloridin 184
Cefalotine 184
Cefalotine Panpharma 184
Cefamandol 189
Cefaperos 185
Cefapezone 189
Cefapirin 184
Cefatrizin 185
Cefaxone 186
Cefazime 186
Cefazolin 185
Cefzone 185
Cefepim 184
Cefetamet pivoxil 185
Cefin 186
Cefixim 185
Cefizox 189
Cefobis 189
Cefoperazon 189
Cefotaxim 185
Cefotetan 189
Cefoxitin 185
Cefpirom 186
Cefpodoxim 186
Cefradine 185
Cefrax 184
Cefrom 186
Ceftazidim 186
Ceftriaxon 186
Cefuroxim 186
Cefzone 185
Cegrovit 38
Celaskon 38
Celestamine 368
Celestone 368
Celiptium 909
Cenasert 1020
Cenovis Calcium & Vitamin D 161
Centovit 39;1097;1099
Centrivit 44;1099
Cepexin 184
Cephalexin 184
Cephalosporin 183;189
Cepodem 186
Ceporex 184
Ceporin 184
Cerlergic 986
Cerivastatin 1040
Cervalit 143
Cetamol plus 927
Cetavlon 1020
Cetirizin 986
Cetrimid 1020
Cetrine 986
Centrivit 44
Cevita 38
Chẹn alpha (thuốc) 847
Chẹn alpha - beta (thuốc) 850
Chẹn beta (thuốc) 851
Chenodex 42

Chibroxin 710
Children's Advil 917
Chlorambucil 909
Chlorammonic 48
Cloramphenicol 614
Chlorhexidin 233
Chlormethin 909
Chlorocid 614
Chlorquinaldol 418
Chlorthalidon 486
Chlotride 486
Cholestyramin 191
Cholinergic 195
Cholstat 1040
Chorionic gonadotropin 393
Chloroquin 895
Cibacen 1032
Cibadrex 1032
Cibenzolin 326
Ciclosporin 198
Cifex 185
Cilazapril 1032
C-Flox 710
Cilox 710
Cimet 200 206
Cimetidin 206
Cinarizin 980
Cineol 996
Cinnarizin 980
Cinoxacin 710
Cinoxacin Denk 710
Ciplactin 980
Cipralan 326
Cipramid 222
Ciprobay 710
Ciprofibrat 322
Ciplox 710
Ciprofloxacin 710
Ciproquin 710
Cisaprid 216
Cisplatin 218
Citalopram 222
Clacef 185
Claforan 185
Clamide 787
Clamoxyl 599
Clar 499
Claranta 499
Clari 499
Claricin 499
Clariom 499
Clarisol 499
Claritek 500
Clarithromycin 573;499;500
Clarityne 987
Clathrimax 500
Cleancef 183
Cledial 511
Cleridium 284
Cleron 500
Clex 183
Clibite 787
Climen 675
Clindamycin 469
Clobutinol 883
Clofenac 916

Clofibrat	323	Codipront	926
Clomhexal	846	Codipront N	926
Clomaz	884	Coen	938
Clomiphen	846	Co-eryc TNP	1066
Clomipramin	900	Cofdex	927
Clonidin	226	Cognex	805
Clopencil	600	Colchicin	239
Clorpheniramin	980	Colchicine Hondé	239
Clopixol	839	Cold cap F	938
Clopromazin	618	Colden	938
Cloracef forte	183	Coldex	938
Cloramphenicol	614	Coldagen	938
Cloraxin	614	Coldagro	939
Clorhexidin	233	Coldaur	939
Clorhexin	996	Coldfacon	939
Cloroquin	896	Coldmin	939
Cloroquin phosphat	895	Coldi	937
Cloromycetin	614	Coldi B	938
Clorothiazid	486	Colecalciferol	1100
Clorpropamid	787	Colestyramin	191
Clostilbegyt	846	Colfosceril palmitat	954
Clotrimazol	884	Collydexa	937
Cloxacillin	600	Colpormon	306
Cloxil	600	Colposeptine	306;418
Clozapin	234	Colpotrophine	306
Coadecoagen fort	938	Coltramyl	239
Coaltar	914	Combantril	684
Coandin	927	Combivent	948
Co-Barcine	724	Combutol	313
Codaewon	928	Comozol	884
Codepect	926;938	Comtan	143
Codein	926;996	Concor	852
Coderin	936	Conler F	939

Conflictan	581	Cromal	44
Contenton	58	Crysophanic (thuốc mỡ)	895
Contratubex	407	Cuprenil	596
Contussin	939	Cura (các thuốc loại cura)	155
Convulex	554	Cuterpes	419
Copin tab	926	C-Vitamin Pharmavit	38
Cordaron	74	Cyclo-3 forte	38
Cordium	127	Cyclophosphamid	246
Corimol	941	Cycloserin	249
Corpril	1033	Cyclothiazid	486
Corotrope	1031	Cyclovax	36
Cortebios	369	Cyclovir	36
Cortibion	369	Cymevan	363
Corticoid – khoáng	241	Cyproheptadin	980
Cortineff	368	Cyprodine	980
Corvasal	552	Cyproteron	675
Coryzal	941	Cyta	500
Cosmegen	51	Cytarabin	909
Cotaformin	1023	Cyteal	233
Cotrim fort	797	Cytosar	909
Co-trimoxazol	797	Cytotec	682
Cotussin	939	**D**	
Coversyl	1033	Dacarbazin	909
Coversyl plus	1033	Dactinomycin	51
Covialler F	939	Dafalgan	588
Cồn cánh kiến trắng	995	Dafalgan codein	926
Cồn khuynh diệp	995	Daigaku	937;1023
Cồn iod	1021	Daiticol	981
Cồn opi	929	Daktarin	885
Crestor	1040	Daktarin Oral gel	885
Cristan	884	Dallerrin	939
Crixan	500	Dalacin C, T hoặc V	469;470
Crixivan	421		

Danatrol	250	Depersolon	368
Danazol	250	Depo-Medrol	368
Danproxen	918	Depo-Provera	676
Dantrium	251	Depressan	961
Dantrolen	251	Dequadin	1021
Dantuoxin	927	Dequalinium	1021
Dantussin	939	Deroxat	591
Daonil	787	Desatura	125
Daphazyl	573	Deseril	543
Dapson	255	Desferal	256
Dardum	189	Desfluran	1002
Darob	765	Desmopressin	257
Dầu cù là Bảo Long	320	Desoxycorton	241
Dầu cù là hiệu Con khỉ	320	Desuric	125
Dầu parafin	1015	Deticene	909
DDS	255	Debridat	1066
Debridat	1066	Detriat	1066
Deca-Durabolin	782	Devatran	553
Decamol	939	Devicolgen	939
Declor	183	Devomir	980
Decolgen	588;939;980	Dexacef	184
Decolgen Ace	588	Dexacol	369
Decolgen liquid	939	Dexaclor	369
Decolsin	927;939	Dexambutol	313
Deconal	939	Dexambutol INH	446
Deep Heat	753	Dexamethason	368;454
Defense F.C	206	Dexchlorpheniramin	980
Deferoxamin	256	Dexone	368
Deflucold	939	Dexpanthenol	1099
Dehanogen	939	Dexpin	927
Denoral	929;939	Dex-tobrin	67
Depakine	554	Dextran	258
Depamide	554	Dextromethorphan	927

Dextromoramid	928	Digoxine Nativelle	384
Dextropropoxyphen	259	Di-hydan	628
Diabinese	787	Dihydralazin Mesylat	961
Diacerein	263	Dihydrocodein	928
Diacerhein	263	Dihydroergotamin	302
Di-Actane	553	Dihydropyridin	272
Diafase	133	Dilatrane	828
Diamicron	787	Dilatrend	852
Diamox	486	Diltiazem	278
Diane-35	306;675	Dimedrol	981
Dianeal Low Calcium	161	Dimeglumin gadopentetat	957
Di-antalvic	259	Dimenhydrinat	980
Diaphyllin	828	Dimetinden	980
Diazepam	117	Dinintel	79
Diazoxid	264	Dinoprost	682
Dibizide	787	Diosmectid	967
Dicetel	644	Dipadol F	939
Diclac	916	Diphenhydramin	981
Dicloberl	916	Dipivefrin	936
Diclo-denk	916	Dipropyline	586
Diclofam	916	Dipyridamol	284
Diclofenac	916	Disopyramid	286
Dicloran SR	916	Distocide	647
Dicodin	928	Disulfiram	293
Dicold forte	939	Diurex	486
Dicortineff	66	Diurilix	486
Didanosin	268	Dobuject	947
Diergo-Spray	303	Doburil	486
Difflam	915	Dobutamin	947
Diflucan	884	Dobutrex	947
Difrarel	182	Dobuject	947
Digerent	1066	Dodacin	600
Digoxin	384	Dofen forte	917

Dogmatil 109
Dolarac 915
Dolargan 929
Dolfenal 915
Dolgit 917
Dolnaltic 915
Dolodon 588
Domedol 54
Doncef 185
Dopalgan 588
Dopamin 947
Dopegyt 536
Dopharalgin 926
Dophasmin 936
Dopram 295
Dorobit 500
Dorocardyl 852
Dorogyne 573
Dorokit 573
Dorolid 500
Doropycin 500
Dospamin 586
Dosulvon 996
Dotussal siro 927;939
Dotoux 939
Dotouxi 927
Dotoux F 941
Doxapram 295
Doxat 823
Doxi 823
Doxorubicin 296
Doxorubicin Ebewe 296
Doxycyclin 823;824
Độc tố Clostridium Botulinum 300
Đối kháng morphin (dẫn chất) 954
Đồng sulfat 1022
Đồng Sulfododecanoat natri 1023
Drapolene 1020
Drill 996
Droleptane 149
Droperidol 149
Drotaverin 586
Dudine 714
Dulcolax 1008
Duphalac siro 1018
Dụng cụ tránh thai 301
Duscobane 972
Duspatalin 322
Duphaston 676
Durabolin 782
Duxil 848;1030
Dydrogesteron 676
Dynacef 185
Dyrenium 479
Dysport 300

E

Eclaran 5 126
Econazine 884
Econazol 884
Edcophar 927
Edex A 58
Ednyt 1033
Effederm 318
Effemol 38
Efferalgan 588
Efferalgan codeine 926

Efferalgan-vitamin C 40
Effexin 711
Effortil 937
Eftinasex 941
Eftilora 987
Eftispasmin 586
Eldesin 910
Eldoper 478
Elisor 1040
Elitan 109
Elliptinum 909
Eloxatin 218
Eludril 233
Emadine 981
Emcyt 910
Emedastin 981
Emeset 955
Eminase 993
Enalapril 1032
Enalapril stada 1033
Enam 1033
Encodex-G 884
Endix-G 884
Endoxan 246
Enervon C 39;1099
Enfluran 1002
Enoxaparin 407
Enoximon 1031
Enoxolon 916
Entacapon 143
Entero-Cap 571
Ephedrin 936
Ephedrin HCl 936
Epinephrin 937
Epivir 456
Eprex 1103
Eprozinol 882
Epsitron 1032
Euquimol 706
Ercefuryl 571
Ergotamin 302
Ergocalciferol 1100
Ery 499
Eryacne 499
Erybacsultrim E và F 1066
Erybact 365 1066
Ery-Becotrim 1066
Erycin 499
Erycotrim 1066
Eryderm 499
Erylik gel 499
Erymetazol 1066
Erysulprim 1066
Erysulprim F 1066
Erythrocine 499
Erythromycin 499;1066
Erythromycin Domesco 499
Erythropoetin 1103
Ery-Vicotrim 1067
Esmeron 156
Esperal 293
Estraderm TTS 305
Estradiol 305
Estramustin 910
Estriol 306

Estrogen 305
Estrogen liên hợp 306
Estro-progestogen (thuốc ngừa thai) 305
Estreva gel 305
Estulic 227
Ethambutol 313
Ethinyl-estradiol 306
Ethinyl oestradiol 306
Ethisteron 676
Ethosuximid 314
Etifoxin 1059
Etilefrin 937
Etodolac 916
Etofenamat 917
Etomidate 999
Etoposid 910
Etretinat 317
Eucalyptol (Dầu gió các loại) 320
Eucalyptine 321;996
Eucalyptine Le Brun 321;926
Eucarose 321
Eufineron 882
Eupnerol 882
Euquimol 706
Europerol 161
Euthyrox 414
Evra 306
Examin 899
Exifine 814;895
Exluton 676
Exoderil 895
Exomuc 996
Extraboline 782
Extencilline 600
Eyeton 1097

F

Facolgen 939
Fadin 40 714
Famonit 714
Famotidin 714
Fansidar 695
Fas-3 Kit 573
Fasigyne 573
Fastum gel 917
Fazol 884
Febret 916
Feemnil 939
Feldene 919
Felodipin 272
Felxicam 919
Femaxx 44
Femic 915
Fenbid 917
Fenistil 981
Fenofibrat 323
Fenofibrat Bayer 323
Fenofibrat MSD 323
Fenoterol 947
Fenoverin 322
Fenoxazolin 937
Fenproporex 79
Fenspirid 882
Fentanyl citrat 928
Fenticonazol 884
Fenxicam 919
Ferlin 44

Ferovit	44	Flumequin	710
Ferral	1025	Fluimucil	996
Ferronat	1025	Flumazenil	331
Fervex	38	Flunco	884
Fexofast	987	Fludrocortison	368
Fexofenadin	986	Fluocalcic	332
Fiboran	326	Fluor	332
Fibrat	322	Fluorescein natri	332
Finasterid	325	Fluorescein	332
Finast	325	Fluoro-5-Uracil	333
Finasterix	325	Fluorouracil	333
Filgrastim	1102	Fluorure calcium	332
Flagentyl	573	Fluoxetin	337
Flagyl	573	Fluvoxamin	343
Flaxedil	155	Fluxum	408
Flavoxat	326	Fluothane	1002
Flecaine	326	Flupentixol	838
Flecainid	326	Fluphenazin	618
Flixonase	369	Flurbiprofen	917
Floctafenin	329	Fluticare	369
Flixotide	369	Fluticason	369
Flospar	778	Fluvastatin	1040
Floxyfral	343	Fluvermal	116
Fluanxol	838	Foban	47
Fluanxol LP	838	Focus	919
Flubendazol	116	Foncitril	990
Fluconazol	573;884	Fonlipol	966
Flucort-N	66	Forane	1002
Flucytosin	330	Forlax	1018
Fludex	486	Formestan	910
Fluditec siro	996	Fortalgesic	929
Fludrocortison	368	Fortax	185
Fluidil	486	Fortrans	1018

Fortum 186
Fosamax 138
Foscarnet 348
Foscavir 348
Fosfomycin 350
Fosfocina 350
Fotaran 185
Frakidex 65
Framycetin 65
Fraxiparine 407
Frekacid 1021
Fucicort 47
Fucidin 47
Fucithalmic 47
Fucon 972
Fudikin 47
Fugacar 117
Fugacar choco 117
Fulsed 999
Fungizon 83
Fungazol 884
Fungicide 884
Funginoc 884
Furosemid 351
Fusafungin 363

G

Gabrene 673
Gaiacol 996
Galepo 1097
Gallamin triethiodid 155
Gamaxcin 967
Ganciclovir 363
Ganidan 797
Gardenal 99
Gasmodin 714
Gastrofulgite 966
Geldene gel 919
Gel-patch 753
Gemfibrozil 323
Genefadrone 910
Genertam 600
Genoptic liquifilm 65
Genspar 778
Gentagram 65
Gentacyne 65
Gentamicin 65
Gentamycin 66
Gentobra 67
Gerel 765
Geriton 897
Ginsomin 897
Givalex 1024
Glibenclamid 787
Glibenhexal 787
Glibenese 787
Gliclazid 787
Glidabet 787
Glipizid 787
Gliquidon 787
Glucantime 87
Glucagon 366
Gluco C 38;39
Glucocorticoid 367
Glucofine 133
Glucophage 134
Glucotrol XL 787

Glurenorm 787
Glutathion 897
Glutethimid 379
Glycerol 1018
Glycol salicylat 753
Glycosid trợ tim 384
Glypressin 413
Gonadotropin nhau thai 393
Gonadotropin có hoạt tính FSH 394
Gopten 1033
Gôm sterculia 1008
Granisetron HCl 955
Grepafloxacin 778
Griseofulvin 394
Guanethidin 398
Guanfacin 227
Guanidine 797
Gylmycin 573
Gynekit 573
Gynalfin 573
Gynapax 1023
Gynavit 1097
Gynopar 1023
Gynefix 301
Gynera 306
Gyne-T200 301
Gynocal 1022
Gynoxa 1022
Gyno OPC 1022
Gyno-Pevaryl Depot 884
Gynosol OPC 1022

H

Hacyclor 36
Hadocolcen 939
Hadocold 939
Hadocort 941
Hadocort D 941
Hadocort H 941
Hadophar 1022
Hadozyl 573
Hadosena 927
Halofantrin 404
Halfal 404
Haloperidol 150
Halothan 1002
Hà xa đại tạo hoàn 898
Helicocin 599
Helmintol 117
Helmintox 684
Hemoclar 411
Hemoxal 938
Heparin 407
Heparin tổng hợp 411
Hepatoglobine 45
Heptaminol 411
Heptamyl 411
Heptylat de testosteron 783
Herperax 36
Herpevir 36
Herpex 36
Hetamintox 684
Hexabrix 957
Hexamethonium 898
Hexamidin 1024
Hexapneumine 938;1024
Hexaspray 1024

Hexastat 909
Hexetidin 1024
Hiconcil 599
Hifen cream 895
Hildene 917
Himetin 206
Histac 714
Histalong 986
Histalor 987
Histamin 412
Histodil 206
Hivid 1103
Ho long đờm (viên) 929
Holoxan 246
Homtamin 39;45;1097;1099
Homtamin Ginseng 897
Hopace 1033
Hopranolol 852
Hormon chống lợi tiểu 413
Hormon tăng trưởng 414
Hormon tuyến giáp 414
Hotemin 919
Hổ nước 1023
Huyết thanh khác loại đặc hiệu 418
Huyết thanh chống bạch hầu 418
Huyết thanh chống dại 418
Huyết thanh chống uốn ván 418
Huyết thanh chống nọc rắn 418
Humoryl 1044
Humulin L 432
Humulin N 432
Humulin R 432
Humegon 394
Hydrea 910
Hydrochlorothiazid 486
Hydrocortison 367
Hydrocortison - Richter 367
Hydroperoxyd 1025
Hydroquinidine 696
Hydroxycarbamid 910
Hydroxy estron 306
Hydroxy cloroquin 896
8-Hydroxyquinolein 418
Hydroxyzin 1059
Hydrotalcid 967
Hyoscine butylbromide 972
Hyoscyamin 972
Hygroton 486
Hyperium 227
Hyperstat 264
Hypnovel 999
I
Ibacitabin 419
Ibuprofen 917
Icavex 847
Icool 937
Idarax 329
Idoirac 915
Idrocilamid 419
Idoxuridin 419
Iduviran 419
Ifenprodil 847
Ifosfamid 246
Igatan 38
Igol 1009
Ikaran 303

Ilclor 183
Imdur 866
Imidapril 1033
Imidazobenzodiazepin 331
Imigrane 802
Imipenem 600
Imitrex 802
Imodium 478
Imovane 1059
Importal 1018
Immunoglobulin kháng tế bào lympho 420
Immunoglobulin người 421
Imurel 91
Incital 79
Indapamid 486
Indinavir 421
Indocid 425
Indocollyre 425
Indomethacin 425
Indom Collyrium 425
Indoramin 847
Infectoflam 66
Inflamide 368
Inocor 1031
Insulin 432
Isradipin 272
Interferon 437
Interferon alpha 437
Interferon 2A 437
Interlansil 457
Interleukin 442
Intermeciam 918
Intetrix 418
Intralipid 472
Intralipos 472
Intralotine 184
Intron A 437
Invirase 762
Iod 1021
Iod (cồn) 1021
Iopromid 957
Ipobroman 910
Iproniazid 1050
Iridina Due 937
Irifone 917
Irizele inf 573
Irinotecan 910
Isapgol (vỏ hạt cây) 1008
Iskedyl 848
Ismelin 398
ISMN 865;866
Ismo 866
Isoconazol 884
Isofluran 1002
Iso Mack 865;866
Isomeride 79
Isoniazid 446
Isoprenalin 948
Isoptin 1076
Isoptin SR 1076
Isosorbid dinitrate 865;866
Isosorbid mononitrat 866
Isotretinoin 318
Isotrex 318
Isradipin 272
Isuprel 948

Itax 69
Itraconazol 884
Itrazoline 185
Iyafin funior siro 941
Izac 66;72;454

J

Jolid 452
Josacine 500
Josamycin 500
Jumex 1045
Justor 1032

K

Kaleorid 452
Kalfoxime 185
Kali Clavulamat 599
Kali clorid 452
Kali Iodid 452
Kali citrat 990
Kali permanganat 1023
Karazon-S 600
Karezon 189
Kayexalate 564
KD=Unase 993
Kefadin 186
Kefenin 917
Keflex 184
Keflor 183
Kẽm oxyd 1023
Kẽm sulfat 1023
Kenacort retard 368
Kenazon 884
Keprofen 917
Ketalar 999
Ketamin 999
Ketoconazol 884
Ketof siro 981
Ketofen 917
Ketoprofen 917
Ketotifen 981
Ketorudis 917
Kezole 885
Khuynh diệp (siro) 929
Kidrolase 89
Kiềm hoá nước tiểu (thuốc) 990
Kimite 973
Kinurea-H 960
Kirin 67
Klacid 500
Klacid MR 500
Klion 573
Klion Metro 573
Klox 600
Kogin 897
Komix 48
Komix siro 939
Kotocol 938
Kupramickin 65
Kykaklox 600
Kytril 955

L

Labetalol 850
Lacidipin 272
Lacipil 272
Lacrypos 1023
Lactiol 1019
Lactulose 1018

Lamisil 814;895
Lamivudin 456
Lan-30 457
Lanprasol 457
Lanprazol 457
Lansec 457
Lansoprazol 457;573
Lansoprol 457
Lansotop 457
Lansotrent 457
Lanzap 457
Largactil 618
Lariam 706
Laroscorbine 39
Lasilix 351
Lasix 351
Lasonil 411
Lasoprol 457
Lenitral 865
Lenitin 117
Lentaron IM 910
Leponex 234
Lescol 1040
Leucomax 1102
Leucomycine 614
Leucovorin 45
Leukeran 909
Levobunolol 852
Levodopa 460
Levomepromazin 618
Levothyrox 415
Levothyroxin 414
Levotonine 584
Lexomil 117
Lidocain 465
Likacin 65
Lipur 323
Lincocin 469
Lincomycin 469
Lincople 469
Lincosamid 469
Lindan 1031
Linopril 1033
Linoritic forte 1033
Linoritio forte 486
Lioresal 95
Liothyronin 415
Lipanor 322
Lipanthyl 323
Lipavlon 323
Lipid (nhũ dịch tiêm truyền) 472
Lipitor 1040
Lipovas 1040
Liprobay 1040
Lipur 323
Lisinopril 486;1033
Lisoril 1033
Listril 1033
Lisurid 143
Lixusine 1025
Lithium carbonat 472
Lobacin 66;72;454
Locabiotal 363
Locacid 318
Lodimax 272
Lodine 916

Logimax	272	Lợi tiểu thẩm thấu	498
Lokit	578	Lubentyl	1015
Lomaday	710	Lục thần thuỷ	929
Lomac	578	Lucidril	1028
Lomedium	478	Lutenyl	676
Lomexin	884	Lutocyclin	676
Lomir	272	Lybutol	313
Loniten	961	Lycortin-S	367
Long não nang mềm	996	Lydic	916
Lonotan	961	Lyfaxone	186
Loperamid	478	Lyforan	185
Lopril	1032	Lykacetin S	614
Loprofen	918	Lykadex	927
Loratadin	987	Lykaklox	600
Loratin	987	Lykalidin	714
Loratin D-Sinus	941	Lyka-lydox	824
Lorfast	987	Lykamidil	884
Lorinden A	895	Lykamilox	272
Lorinden - N	66	Lykamox	599
Lorinol	987	Lymphoglobulin	420
Lormide	478	Lynamide	685
Lorvas	486	Lynestrenol	676
Losec	578	Lypressin	413
Losec Mups	578	Lyproquin	710
Lovastatin	1040	Lysenyl forte	143
Lovenox	407	Lysin acetyl salicylat	753
Lovir	36	Lysopaine	454
Loxapac	839	Lysozym	454
Loxapin	839	Lysurid	143
Loxfen	918	Lưu huỳnh	498
Loxoprofen	918	**M**	
Lợi tiểu giữ kali	479	Maalox	510; 967
Lợi tiểu thải kali	486	Macgel	510

Maxitrol	454	Maxitrol	454
Macrogol 4000	1018	Maxmox	599
Macrolid	499	Mazipredon	368
Madiplot	273	M-Cam	918
Magie B6	510	Mebendazol	117
Magné - B6	510	Mebeverin	322
Magnesi (muối)	510	Mecam	918
Magnesi carbonat	510;967	Mecamylamin	898
Magnesi hydroxyd	510;967	Meclofenoxat	1028
Magnesi lactat	510	Medamarin	457
Magnesi sulfat	510	Medgen	939
Magnesi trisilicat	510;967	Mediatensyl	848
Magnesia-S Pellegrino Anis	967	Mediator	966
Magnevist	957	Medicaine	937
Magnomint	510	Medicefa	184
Majeptil	619	Mediclovir	36
Mandol	189	Medicol	927
Manidipin	273	Medicoldac	939
Maninil	787	Medifoxamin	511
Manitol	498	Medocephine	186
Mannitol	498;1018	Medoclor	183
Mantadix	58	Medofadin	714
Marcain	466	Medomycin	824
Marie Rose Suractive	693	Medotam	1028
Marsilid	1050	Medovir	36
Marvelon	306	Medoxicam	918
Mastu S	846;916	Medrol	368
Mastu S forte	846	Medroxyprogesteron	676
Matader	782	Mefenamic	915
Maxcom	927	Mefenix	915
Maxdotyl	109	Mefloquin	706
Max-Go Lutein	1097	Meglucon	133
Maxipime	184	Meglumin amidotrizoat	957

Meglumin antimoniat	87	Meprobamat	164
Meglumine dung dịch	957	Mequitazin	619
Meglumin toxitalamat	957	Mequinol	706
Meglumine telebrix	957	Merbromin	1023
Megyna	573	Mercaptopurin	91;518
Meko-Allergy F	939	Mercilon	306
Mekoblue	1024	Mercurobutol	1023
Mekocefaclor	183	Mercryl Laurylé	1023
Mekocefal	184	Merislon	133
Meko-Cepha	184	Mesterolon	782
Mekodin	926	Mesulid	919
Mekopen	600	Metabol	782
Mekoquinin	707	Metforal	134
Meko-Sulfableu	796	Metformin	133
Mekotamol	939	Methadon	523
Meko-Tigyl	573	Methenamin	527
Mekotricin	454	Methergin	1029
Menotropin	394	Methorphan siro	927;939
Meladinine	960	Methotrexat	528
Melgesic	918	Methoxsalen	960
Melleril	619	5-Methoxypsoralen	960
Melobic	918	Methyldopa	536
Mel OD	918	Methylergometrin	1029
Melogesic	918	Methyl Gag	910
Melomax	918	Methyl Prednisolon	368
Melonex	918	Methyl salicylat	753
Meloxicam	918	Methylthiouracil	977
Melphalan	516	Methysergid	543
Melwin	918	Metizol	977
Menthol	995	Metoclopramid	109
Mentholatum	321	Metohexal	852
Meprasac	578	Metopimazin	619
Mepraz	578	Metoprolol	852

Metronidazol	573	Mitomycin C Kyowa	910
Mexcold	588	Mitoxantron	910
Mexiletin	545	Mivacron	156
Miacalcic	163	Mivacurium	156
Mianserin	547	Mizolastin	987
Miconazol	885	Mizollen	987
Micostat	885	MK-Actitab	941
Micozal	885	MK-Cloroquin	896
Microclismi gel	1018	ML Cu	302
Microlax	1018	Moclobemid	1044
Mictasol blue	527;1024	Mobic	918
Midazol	573	Modafinil	551
Midazolam	999	Modecate	618
Mifegyne	550	Moderatan	79
Mifepriston	550	Modiodal	551
Mikin	65	Moditen	618
Minakin	65	Modopar	460
MK-Actitab	941	Moduretic	486
Mekrofollin forte	306	Modustatine	576
Milrinon	1031	Mofen	917
Milurit	54	Molgramostim	1102
Minalfene	915	Molsidomin	552
Mineralocorticoid	241	Moniphens	865;866
Minidiab	787	Monocinque	865;866
Minirin	257	Monofluorphosphat-disodic	332
Minoxidil	961	Montebloc	852
Mixtard	432	Monurol	350
Misoprostol	682	Moriamin forte	45;1097
Miten 400	117	Morniflumat	918
Mithracin	910	Morphin	928
Mithramycin	910	Morphin hydroclorid	928
Mitoguazon	910	Motrin	917
Mitomycin	910	Moxadil	900

Moxcontin	928	Nalone	955
Moxiclav	599	Naloxon	955
Moxifloxacin	778	Nandrolon	782
Moxisylit	847	Nandrolon decanoat	782
MTU	977	Naphacogyl	573
Mucinum	1009	Naphacollyre	937
Mucomyst	996	Napharax	36
Muối kim loại (sát khuẩn)	1022	Naphtazolin	937
Muromonab CD3	552	Naproxen	918
Muxystine	996	Narcan	955
Mycobutol	313	Nasivion	938
Mycoheal	885	Natalvit	45
Mycospor-Onychoset	883	Natri bicarbonat	967
Mycosyst	884	Natri chlorid	1025
Mytob	67	Natri citrat	990
My-Vita multivitamin	39	Natri docusat	1014
My-Vita vitamin C	39	Natri fluorid	332
N		Natri hydrocarbonat	967
Nabuflam	918	Natri laurylsulfoacetat	1018
Nabica	967	Natri meglumin	957
Nabumeton	918	Natri stibogluconat	87
Naclof	916	Natri valproat	554
Nadolol	852	Natulan	665
Nadroparin	407	Natussal siro	928;940
Naf	332	Nautamine	981
Naftidrofuryl	553	Navelbine	911
Naftifin	895	Navoban	956
Naftilux	553	Necovo	927
Nakaxone	186	Necovon	927
Nalbuphin	928	Nedelin	937
Naligram	709	Nedocromil	44
Nalline	954	Negaflox	710
Nalorphin	954	Negram forte	709

Nelfinavir 561
Nelticin 66
Neltolon 883
Nemydexan 66
Neo-coadon 927
Neo-Codion 926
Neodene 919
Neodexa 66;369
Neogodian DM 927
Neo-Mercazol 977
Neomycin 66;72
Neomycin Diaman 66;72
Neomycinum 66
Neo-Pyrazol 916
Neo-Tergynan 66;573
Neo-Terpin 928
Neotica 919
Neoxidil 961
Neo-Zengynan 66
Nepressol 961
Nesdonal 997
Netilmicin 66
Netromycin 66
Neuleptil 619
Neumomicid 500
Neupogen 1102
Nevamycin 710
New-Diatals 966
New-Choice 306
Nhân sâm lộc nhung 898
Nhân sâm tam thất 898
Nhân sâm hải mã 898
Nhôm và Magnesi hydroxyd 967
Nhuận tràng (thuốc) 1008;1014;1015;1018
Nhũ dịch dầu đậu tương tinh chế 472
Nhựa hấc ín 1029
Nhựa trao đổi cation 564
Niaprazin 619
Nibiol 576
Nicardipin 273
Nicergolin 848
Nicol - fort 926
Nicorandil 565
Nicotin 566
Nicotinell TTS 566
Nidol 939;940
Nidrel 273
Nifedipin 273
Nifehexal Retard 273
Niflugel 915
Nifluril 915
Nifluril viên đặt 918
Nifuroxazid 571
Nifurzid 571
Nilutamid 567
Nimegesic 919
Nimerid 918
Nimesulid 918
Nimetab 918
Nimfast 918
Nimica 918
Nimodipin 273
Nimotas OD 918
Nimotop 273
Nimovon MD 919
Nipent 609

Nipride 961
Niridazol 569
Nise 919
Nisoldipin 273
Nitrendipin 273
Nitroderm TTS 865
Nitrofuran 571
Nitrofurantoin 571
Nitro glycerin 865
Nitroimidazol hoặc dẫn chất 573
Nitro Mack 865
Nitromint 865
Nitropress 961
Nitroprussid (sodium) 961
Nitroxolin 576
Nivaquine 896
Nivolid 919
Nizatidin 714
Nizoral 885
Nockwo-Cefaclor 183
Nofung 884
Nolvadex 812
Nolvadex D 812
Nomegestrol 676
Non-Spas 586
Nootropyl 1028
Nopron 619
Nora 885
Norcuron 156
Norgalax 1014
Normacol 1009
Norfloxacin 710
Nortussin siro 927 ;938
Norvase 273
Norvir 734
Noscapin 928
Nos-Bra 586
Nospa 586
Nostravin 941
Noten 851
Novantrone 910
Novo-Butazone 687
Novo-Cloxin 600
Novo-Furan 571
Novogyl 573
Novo-Loperamid 478
Novo-Medopa 536
Novo-methacin 425
Novomycine 500
Novo-pranol 852
Novo-Sorbide 866
Novo-Triptyn 900
Novynette 307
Nozinan 618
Nubain 928
Nucofed 926;941
Nuril 1033
Nutri Ginsen 897
Nutroplex 1097
Nyolol 852
Nyolol gel 852

O

Obimin 45 ;1097
Ocid 578

Octreotid 576
Ocufen 917
Odasol 578
Odrik 1033
Ofan-Timolol 852
Oflocet 711
Oflovit 711
Ofloxacin 710
Ofus 711
Okacin 710
Oligosol P 644
Olit -20 578
Olopatadin 987
Omeli 941
Ome-20 578
Omenat 578
Omefloxacin 710
Omepar 578
Omeprazol 573;578
Omeral 578
Omez 578
Omicap 578
Omizac 579
Omniflox 778
OMP 579
Omzol 579
Ondansetron 955
Opecipro 710
Opcon A 937
Opekacin 65
Opeclacine 500
Opedroxil 184
Opelansol 457
Opi (cao) 929
Opiterpen 929
Opi terpin 929
Opizoic 929
Opssi Multivitamin 40
Opta 916
Opticron 44
Oracefal 184
Orafar 321
Oramin 45
Orange Multivitamin 40
Orap 839
Orthoclone OKT 552
Orelox 186
Ornidazol 573
Oropivalone 454
Osetron 956
Ospamox 599
Ospen 600
Ospexin 184
Osteofluor 332
Ortenal 79
Otecpin 929
Otdin 941
Oterben 929
Otilin 938;941
Otipax 613
Otrivin 941
Ovestin 306
Oxacillin 600
Oxaflozan 581
Oxaliplatin 218

Oxeladin	883	Paroxetin	591
Oximezin	919	Patanol	987
Oxitriptan	584	Patitussin	321
Oxomemazin	619	Paverid	586
Oxy 5 và Oxy 10	126	Pavulon	156
Oxymetazolin	937	Paxeladine	883
Oxytocin	585	Paxirasol	996
P		Pectin	847
Pacodal	926	Peflacine	711
Padolgen	940	Pefloxacin	711
Padol plus	940	Peflox	711
Pafemin	940	Pelox	711
Palfium	928	Penicillamin	595
PAM và PAM-A	646	Penicilin	599
Pampara	646	Penicillin G benzathine	600
Pamidronat	138	Penicillin V	600
Panacef	183	Pentacarinat	605
Panadol	588	Pentagastrin	604
Panatel	684	Pentamidin	605
Panaxia	897	Pentavlon	604
Pan-Cefalotin	184	Pentazocin	929
Pancuronium bromid	156	Pentothal	997
Pandol plus	940	Pentosan Polysulfat	411
Panoxyl	126	Pentostatin	609
Pantogen	1099	Pentoxyfylin	611
Papain	454	Pepcidine	714
Papaverin	586	Peptavlon	604
Paracetamol	587	Perfalgan	588
Paracetamol-codein	926	Perfane	1031
Paracodein	926	Pergolid	143
Paraplatin	218	Perindopril	1033
Paregoric	929	Periset	956
Parnaparin	408		

Permethrin	693	Pimozid	839
Peristil	216	Pinaverium bromid	644
Peritol	980	Pipecurium	156
Permax	143	Piperazin	645
Pervincamine	1089	Pipolphen	619;981
Petcef	185	Piportil	619
Pethidin	929	Pipothiazin	619
Pharmagin plus	897	Piracetam	1028
Pharmatex	1020	Piriactone	980
Pharmaton	897;1097	Pirapyl	1028
Pharmax	897	Piribedil	646
Pharmax G2	897	Piroxicam	919
Phenazon	613	Pizotifen	981
Phenergan	619;981	Plaquenil	896
Phenicol	614	Plastenan	899
Pheniramin	981	Platinex	218
Phenobarbital	99	Plendil	272
Phenol	996	Plendil ER	272
Phenothiazin	618	Plenyl	45
Phenothrin	693	Plentiva	306;676
Phenoxymethyl-penicillin	600	Plussz Multivitamin	40;45
Phenylbutazon	687	Plussz junior	45
Phenylephrin	938	Plussz vitamin C	39
Phenyl Hg borat	1023	Pneumorel	882
Phenylpropanolamin	938	Podophyllotoxin	910
Phenytoin	628	Polaramine	980
Phetadine	687	Polcortolone	368
Pholcodin siro	929	Polery siro	926
Phosofrome	48	Policresulen	1025
Phosphalugel	967	Polidocanol	960
Phosphat vô cơ	644	Polipirox	919
Phosphor	644	Pologyl	573
Phosphore Sandoz	644	Polyamine forte	45
Pilocarpin	195	Polycyclin	824

Polydeson	937	Primalan	619
Polydeta	937	Primidon	648
Polydelzal	937	Primperan	109
Polydexa	66;454;938	Pristinamycin	804
Polydoxancol	937	Probenecid	660
Polygynax	66;454	Probitor	579
Polymax	937	Procarbazin	665
Polymyxin	454	Pro-dafalgan	588
Polymyxin B	454	Profenid	917
Polypeptid	454	Profenid gel	917
Polytar	914	Profenid LP	917
Polytonyl enfant	39	Propofol	999
Polyxacol	937	Profol	999
Ponstan	915	Progabid	673
Potassium chloride	452	Progara	66
Povid	1021	Progestasert	302
Povidin	1021	Progesteron	676
Povidon-iod	1021	Progestogel	675;676
Pralidoxim	646	Progestogen hoặc dẫn chất	675
Pravachol	1040	Prograf	807
Pravastatin	1040	Proleukin	442
Praxilene	553	Prolixan	915
Praziquantel	647	Promegeston	676
Precyclan	164	Promestrien	306
Predian	787	Promethazin	619 ;981
Prednison	368	Promin	45
Prednisolon	368	Propafenon	679
Prefamone chronules	79	Propericiazin	619
Pregnyl	393	Propine	936
Prempak	306	Propranolol	852
Prepulsid	216	Proprofol lipuro	999
Prevacid	457	Propylthiouracil	977
Previt	45	Proscar	325

Prostaglandin chống loét 682
Prostaglandin trong phụ khoa 682
Prostin F2 Alpha 682
Protamin 683
Prothazine 619
Protimol 940
Protimol F 940
Protirelin 1065
Protoloc 579
Provironum 782
Proxalyoc 919
Proxen 918
Prozac 337
Pryde 216
Pseudo-ephedrin 940
Psoraderin - 5 960
Pulmofar 928
Pultissin 940
Purinethol 518
P.V. Carpine 195
Pylobact 573;579
Pylokit 457;573
Pyostacine 804
Pyrantel 684
Pyrantel pamoat 684
Pyrazinamid 685
Pyrazol 687
Pyreflor 693
Pyrethrin 693
Pyridoxin 693
Pyrimethamin 695

Q

Quamatel 714
Questran 191
Quinapril 1033
Quinidin hoặc dẫn chất 696
Quinidurule 696
Quinin 960
Quinin hydrochlorid 707
Quinin dihydrochlorid 707
Quinin ethyl carbonat 706
Quinin hoặc thuốc tương tự 706
Quinin sulfat 707
Quinolon 709
Quinolox 710
Quinoserum 707

R

Racef 185
Ramipril 1033
Ranitidin 714
Rantac 714
Rapifen 926
Raubasin 848
Raxar 778
Razogyl 573
R-Cin 724
Reclide 787
Recofor Lipuro 999
Recormon 1103
Recotus 928
Red Kogin 898
Regaine 961
Regulon 307
Rencid 967
Renitec 1033
Rennie 967

Renova	318	Roaccutane	318
Retacnyl	318	Rocaltrol	1100
Retrovir	1105	Rocephine	186
Revigin	897	Rocgel	967
Revigin Ginseng Plus	45	Rocuronium	156
Rheomacrodex	258	Rodazol	573
Rheumon	917	Rodogyl	500;573
Rhicap	940	Roferon	437
Rhinafed	941	Romesec	579
Rhinarin	937	Ropril	1032
Rhinex	937	Rosampline	599
Rhinil	938;986	Rosuvastatin	1040
Rhinopront	938	Rotaforte	573
Rhinotussal	938	Rovamycine	500
Rhisolin	937	Rovazol	573
Rhumenol D500	928;940	Rouvax	1070
Rhumenol NF	940;980	Roxitacin	500
Riboflavin	1099	Roxithromycin	500
Ricridene	571	Rulid	500
Rifabutin	716	Rutin C	39
Rifacin	724	Rượu	743
Rifadin	724	Rượu thuốc (các loại)	743 ;744
Rifampicin	724	Rythmol	679
Rigenox	379	Rytmodan	286
Rigevidon	307	**S**	
Rilmenidin	227	Sabril	1085
Rimebutin	1066	Sacnel	498
Rimifon	446	Saferon	45
Rimpin	724	Saizen	414
Ringer lactate	452	Salazopyrine	800
Risordan	866	Salbutamol	948
Ritalmex	545	Salbuvent	948
Ritonavir	734	Salicylat (dẫn chất)	753

Salicylic acid 753
Salonpas 753
Salonpas liniment 753
Salprol 457
Samulide 919
Sandimmum 198
Sandomigran 981
Sandoglobulin 421
Sandostatin 576
Sandostatin LAR 576
Sanofar OPC 1022
Sanotensin 398
Sansvigyl 573
Saquinavir 762
Sarcolysin 516
Sắt aminoat 1025
Sắt fumarat 1025
Sắt gluconat 1025
Sắt oxalat 1025
Sắt sulfat 1025
Sâm nhung linh dược 898
Scaboma 1031
Scandonest 937
Scopolamin 972
Secalip 323
Secnidazol 573
Sectral 851
Seczol DS 573
Sedacoron 74
Sedafed 941
Sedopharm 928;941
Seduxen 117
Seglor lyoc 303
Selegilin 1045
Selemycin 65
Senna 1008
Sepexin 184
Sepratis 710
Seretide 369
Serc 412
Sering Nova 302
Sering T 302
Sermion 848
Sermorelin 765
Serocryptin 143
Seromycin 249
Seropram 222
Sertan 648
Servambutol 313
Servigenta 66
Servispor 184
Setam 1029
Setronax 956
Sevofluran 1002
Sevorane 1002
Sicorten plus 1025
Siderfol 45
Siderplex 45
Silomat 883
Silubin 133
Silvirin 797;1022
Simvastatin 1040
Sindazol 573
Sinemet 460
Sintrom 869
Siofor 134

Sioplex Lysine	1099	Spasmaverine	586
Siro	996	Spasmopriv	322
Siro khuynh diệp	929	Spasverin	586
Smecta	967	Spasvina	586
Soda C	39	Spectinomycin	67
Sodium nitroprussid	961	Spersalerg	980
Sodium tetradecyl sulfat	960	Spike	885
Sofgard	940	Spiramycin	500
Soframycin	65	Spironolacton	479
Solcean	321	Sporal	884
Solmux-Broncho	996	Speenac	915
Solucetyl	39	Srilane	419
Solu-Medrol	368	Stadaglicin	44
Somatostatin	576	Stallor	1040
Somatropin	414	Standacilline	599
Sonben	183	Staphylomycine	804
Sophtal	753	Staren	916
Sorbitol	1018	Statin (các dẫn chất)	1040
Soriatane	317	Sterogyl Gouttes	1100
Sotahexal	765	Steroid gây đồng hoá	782
Sotalex	765	Stiemycin	499
Sotalol	765	Stieva A	318
Sparbact	778	Stimu-TSH	1065
Spardac	778	Stomex	579
Spartin	778	Stopare	478
Sparfloxacin	778	Strep-Berin	72
Spasdipyrin	586	Streptomycin	67;72
Spasforin	586	Streptomycin Panphama	67
Spasma	586	Streptomycin Sedapharm	67
Spasmebi	586	Streptomycin sulfat	67
Spasmag	510	Stresam	1059
Spasmapharm	586	Stugeron	980
Spasmapyrin	586	Succinimid	784

Sucrabes	785	Suprane	1002
Sucrafar	785	Surfexo-neonatal	954
Sucralfat	785	Surgam	915
Sucrat	785	Surgestone	676
Sucrase	785	Survanta	954
Sucvector	62	Sustanon	782
Sudafed	941	Suwelin	206
Sudo-Acyclovir	36	Sympatol	941
Sudo-Albendazol	117	Synacthene	815
Sudo-ofloxacin	711	Synacthene retard	815
Sulbactam	600	Syncortyl	241
Sulfableu	796	Syncosterol	241
Sulfacetamid	796	Synephrin	941
Sulfadiazin Ag (bạc)	797;1022	Synergistin	804
Sulfaguamidin	797	Syntopressin	413
Sulfamethoxazol	797;1066	Syscor	273
Sulfamid chống tiểu đường	787	**T**	
Sulfamid kháng khuẩn	796	Tacrin	805
Sulfarin	797;937	Tacrolimus	807
Sulferycin	1067	Tad 300 và 600	897
Sulferycin F	1067	Tafedine	987
Sulfedrin	937	Tagera forte	573
Sulfasalazin	800	Talcid	967
Sulfonyl Monal	498	Talliton	852
Sulfothiorine	498	Tamik	303
Sultamicillin Tosylate	600	Tamofen	812
Sulpirid	109	Tamoxifen	812
Sumatriptan	802	Tanatril	1033
Sunfarin	937	Tanganil	133
Sunplay	846	Tarcevis	185
Supercold	941	Tarcefandol	189
Superton	1097	Tardyferon	1025

Tardyferon B9	45	Terpicod	927
Targocid	813	Terpincodein	926
Tarsime	186	Terpin codein F	927
Tartriakson	186	Terpin Copham	928
Tatanol	588	Terpin Mekong	928
Tatazol	457	Terpin narcotin	928
Tecopi	929	Terpina	928
Tegretol	167	Terpin Trodex	928
Teicoplanin	813	Terpotrophan	928
Teldane	987	Tertatolol	852
Telebrix	957	Testosteron	782
Telfast BD	987	Testosteron-Depot	782
Telfast HD	987	Testosteron Deanoat	782
Temgesic	935	Testosteron enanthat	783
Ten 400	117	Testosteron undecanoat	783
Tenadine	987	Testoviron Depot	783
Teniposid	910	Tetracyclin	823;824
Tenolol	851	Tetracosactid	815
Tenoret	851	Tetramethylammonium iodid	898
Tenoretic	851	Tetryzolin	941
Tenoric	851	Thalamonal	928
Tenormin	851	Than hoạt	967
Tenoxicam	919	Theolair LP	828
Tenoxitic	919	Theophylin	828
Tensiomin	1032	Theostat	828
Tenuate	79	Thiamin	1099
Teralithe	472	Thiamazol	977
Terbinafin	814;895	Thiamphenicol	614
Terbutalin	948	Thiocolchicosid	239
Tercodin	927	Thiofon	498
Terfenadin	987	Thiopental Natri	997
Terfluzine	619	Thiophenicol	614
Terlipressin	413	Thioproperazin	619

Thioridazin	619	Tinifil	573
Thiotepa	836	Tioconazol	885
Thuốc dạn	996	Tiorfan	35
Thuốc đỏ	1023	Tiotil	977
Thuốc tím	1023	Tipharhinel	937
Thuỷ ngân (thuốc sát khuẩn có thuỷ ngân)	1023	Tiratricol	415
Thymoglobulin	420	Tisercin	618
Thym	995	Titan dioxid	846
Thymol	1025	Tobrabact	67
Thyrox	415	Toracin	67
Thyrostatic	977	Tobradex	67
Thyrotrophine	1065	Tobrex	67
Thyroxin	415	Tobrin	67
Tiadenol	966	Tobramycin	67
Tiafen	915	Tobramycina IBI	67
Tiberal	573	Tobicom	1097
Ticarcillin	601	Tobitil	919
Ticlid	1062	Togocide	67
Ticlopidin	1062	Tolbutamid	787
Tienam	600	Toloxaton	1044
Tiffy siro và viên nén	938;940	Topaal	510;966
Tifocin	614	Topcid	714
Tilade	44	Toplexil	619
Tilbroquinol	418	Toracin	67
Tilcotil	919	Torental	611
Tildiem	278	Totapen	599
Tiliquinol	418	Touxirup siro	928
Tiller fort	940	Tracrium	156
Timentin	601	Traguton	321
Timolol	852;853	Trandate	850
Tinh dầu Lavande	995	Trandolapril	1033
Tinida	573	Transamin	899
Tinidazol	573	Trapha	1022

Traumon 917
Trasipressol 961
Trasylol 899
Traverin 586
Tredol 851
Trepin 899
Tretinoin 318
Trexydin 987
TRH 1065
Triacana 415
Triacold 940
Triamcinolon 368
Triamein D 940
Triamteren 479
Triatec 1033
Triclosan 1025
Triflucan 884
Trifluridin 419
Trigegol 307
Triherpine 419
Triiodthyronine 415
Trimazol 797
Trimebutin 1065
Trimethaphan 898
Trimethoprim 1066
Trimeton 981
Trimoxazol 797
Trinacin 940
Trinitrine simple laleuf 865
Tripluperazin 619
Trivacocin 940
Trivastal 646
Trivit B 1099
Trobicin 67
Trolovol 596
Trombovar 960
Tropic 45
Tropisetron 956
Trosyd 885
Tuspi 940
Tustophan siro 928;940
Tuxiril siro 940
Tuxo siro 928;940
Tydol 588
TV colmax 940
Tyrothricin 454

U

Ucetam 1028
Ulcar 785
Ultravist 957
Unasyn 601
Undecylenat kẽm 895
Uninetil 66
Unidox 824
Union-topracin Inj 67
Uniplas 847
Unifen 981
Upsa-C 39
Upsa-C calcium 39
Urapidyl 848
Urodic 710
Urgo 847
Urim 326
Urobacid 710
Urografin 957
Urokinase 993

Ursolvan 42
Utizine 986
Utrogestan 676
V
Vaccin bại liệt sống 1070
Vaccin sống giảm độc lực 1070
Vaccin Varicelle 1070
Vaco-Aller F 940
Vacoverin 586
Vacrax 36
Vadilex 847
Vageston 676
Vagifem 306
Valium 117
Valpromid 554
Vàng 1072
Vancomycin 1071
Vancotex 1071
Vartec 910
Vasodin 273
Vasten 1040
V-coldin 941
Vebutin 1066
Vectarion 1030
Vecuronium 156
Ventolin 948
Vepesid 910
Verapamil 1076
Vercyt 910
Vermiflu 116
Verospiron 479
Vertizin 980
Veylirol-Tyrothricine 454
Vicacom 1097
Vicold 940
Vidacold 940
Vidarabin 1084
Videx 268
Vidorygyl 573
Vigabatrin 1085
Viloxazin 1086
Vinakion 573
Vinblastine 1092
Vincamin 1089
Vincoldem 938
Vincristin 1092
Vindesin 910
Vinorelbin 911
Vinphazin 573
Vinstu 980
Vioral 940
Vira A 1084
Viracept 561
Vira MP 1084
Virginiamycin 804
Virondo 937
Virucid 36
Visine 941
Visine LS 938
Vita C 39
Vita-cal C 39
Vitacap 45;1097
Vitamin A 1096
Vitamin B_1 694;1099
Vitamin B_1, B_6, B_{12} 694
Vitamin nhóm B 1099
Vitamin B_2 1099
Vitamin B_6 693
Vitamin B_{12} 1099
Vitamin C 39

Vitamin C Bil 39
Vitamin C Oberlin 39
Vitamin D_2 1100
Vitamin D_3 1100
Vitamin D_3 BON 1100
Vitrimix KV 472
Vivalan 1086
Vivalan LP 1086
Vogalene 619
Volmax 948
Voltaren 916
Voltaren Emulgel 916
Voltaren SR 916
Vomina 980
Voren 916
Voren plus gel 916
Vỏ hạt cây Isapgol 1008
Vumon 910

W

Wellcoprim 1066
Wokadine 1021
Wydora 847

X

Xanh methylen 1024
Xatral 847
Xatral SR 847
Xipamid 486
Xyclometazolin 938
Xylobalan 941
Xylocain 466
Xylometazolin 941

Y

Yếu tố tăng trưởng bạch cầu hạt 1102
Yếu tố tăng trưởng hồng cầu 1103
Yohimbin 848
Yohimbine Hondé 848
Yucomy 885

Z

Zagam 778
Zalcitabin 1103
Zanocin 711
Zantac 714
Zantrene 909
Zarontin 314
Zastidin 714
Zedex 48
Zedex siro 996
Zentel 117
Zerocid 579
Zidenol 787
Zidovudin 1105
Zinacef 186
Zinnat 186
Zipix 486
Zolstan 884
Zophren 956
Zopiclon 1059
Zoran 714
Zoraxin 36
Zovirax 36
Zuclopentixol 839
Zyatin 1040
Zyloric 54
Zymafluor 332
Zyrtec 986

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Bộ Y tế, (2002), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Hoàng Tích Huyền và cộng sự, (1997), *Tác dụng không mong muốn của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Hoàng Tích Huyền, Phạm Khuê, (1992), *Dùng thuốc với người cao tuổi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Trường Đại học Y Hà Nội (Bộ môn Dược lý), (1998), *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. Trường Đại học Dược Hà Nội (Bộ môn Dược lâm sàng), (2000), *Dược lâm sàng đại cương*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
6. British National Formulary (BNF 50); 9/2005.
7. British National Formulary, (September, 2001), *BNF (42ed)*, British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
8. David S. Tatro, PharmD, Drug Information Analyst, San Carlos, California, (2003), *Drug Interaction Facts*, Facts and Comparisons, St. Louis, A Wolters Kluwer company.
9. D.M. Davies: Textbook of Adverse Drug Reactions; 4. Edition; Oxford University Press (1991).
10. Elsevier, (1992), *Meyler's Side effects of drugs (12ed).*
11. Gerald, G. Briggs: Drugs in Pregnancy and Lactation; 5. Edition (1997).
12. Gilles Oaulagner, Jean Calop, (1998), *Incompatex (10ed)*, Société d' Éditions Médicopharmaceutiques (SEMP).
13. Goodman & Gilman's, (1996), *The Pharmacological Basis of Therapeutics (9ed)*, Mc. Graw - Hill.
14. Stockley, I.H., (1996), *Drug Interactions (4ed)*, The Pharmaceutical Press, London.
15. Stockley, I.H., (1999), *Drug Interactions (5ed)*, The Pharmaceutical Press, London.
16. *The Merck Manual* (17ed), (1999).
17. William, M. Bennett: Drugs and Renal Disease; 2. Edition (1986).
18. WHO Model Formulary 2004.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: Số 352 - Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
Email: xuatbanyhoc@fpt.com.vn
Số điện thoại: 04.37625934 - Fax: 04.37625923

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CHÚ Ý KHI CHỈ ĐỊNH

Chịu trách nhiệm xuất bản

TỔNG GIÁM ĐỐC
CHU HÙNG CƯỜNG

Chịu trách nhiệm nội dung

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP
BSCKI. NGUYỄN TIẾN DŨNG

Biên tập:	BS. ĐẶNG CẨM THÚY
Sửa bản in:	ĐẶNG CẨM THÚY
Trình bày bìa:	NGUYỆT THU
Kt vi tính:	TRẦN THANH TÚ

In 1.000 cuốn, khổ 19 x 27 cm tại Công ty in Y học. Địa chỉ: số 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội. Số xác nhận đăng ký xuất bản: 1840 - 2015/CXBIPH/2 - 83/YH. Quyết định xuất bản số: 229/QĐ - XBYH ngày 22 tháng 07 năm 2015. In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2015.