

liều. Rửa dạ dày ngay lập tức. Truyền dịch tĩnh mạch và thông khí đường hô hấp. Có thể chống hạ huyết áp bằng noradrenalin hoặc metaraminol. Thâm phân ít có giá trị. Có thể dùng flumazenil để hủy bỏ một phần hay toàn bộ tác dụng an thần của benzodiazepin.

Cập nhật lần cuối: 2016.

## DICLOFENAC

**Tên chung quốc tế:** Diclofenac.

**Mã ATC:** M01AB05, M02AA15, S01BC03, D11AX18

**Loại thuốc:** Thuốc chống viêm không steroid.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Diclofenac được dùng chủ yếu dưới dạng muối natri. Muối diethylamoni và muối hydroxyethylpyrrolidin được dùng bôi ngoài. Dạng base và muối kali cũng được dùng làm thuốc uống. Liều lượng diclofenac được tính theo diclofenac natri.

Viên bao tan trong ruột: 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Viên giải phóng kéo dài: 75 mg, 100 mg

Ống tiêm: 75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

Thuốc đặt trực tràng: 12,5 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Thuốc nhỏ mắt: 0,01%.

Thuốc gel để xoa ngoài: 10 mg/g.

Miếng dán tác dụng tại chỗ: 140 mg.

### Dược lực học

Diclofenac là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid phenylacetic. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt nhanh. Diclofenac là một chất ức chế mạnh hoạt tính của cyclooxygenase, ít nhất là hai isoenzym COX-1 và COX-2 để làm giảm tạo thành prostaglandin, prostacyclin, thromboxan là những chất trung gian của viêm. Ức chế COX-1 gây ra ADR ở niêm mạc dạ dày (ức chế tạo mucin là một chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa) và kết tập tiểu cầu. Tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt chủ yếu do ức chế COX-2.

Diclofenac nồng độ cao gây ức chế tạo các chất chuyển hóa khác của acid arachidonic bao gồm leukotrien và acid 5-hydroxyeicosatetraenoic (5-HETE). Diclofenac có thể ngăn cản di chuyển bạch cầu (bao gồm bạch cầu đa nhân) vào vị trí viêm. Tuy nhiên, ức chế hình thành leukotrien và di chuyển bạch cầu không do diclofenac ức chế trực tiếp lipooxygenase. Diclofenac cũng ức chế bạch cầu đa nhân giải phóng enzym của các thể tiêu bào và có thể ức chế sản xuất superoxid và hóa ứng động của bạch cầu đa nhân.

Thực nghiệm trên chuột cống, dựa trên trọng lượng, hiệu quả chống viêm của diclofenac thấp hơn piroxicam, và gấp khoảng 2,5, 10, 24, 80 hoặc 430 lần hiệu quả của indomethacin, naproxen, phenylbutazon, ibuprofen, hoặc aspirin, theo thứ tự. Thuốc không làm thay đổi tiến trình của bệnh và không ngăn được phá hủy khớp. Nghiên cứu trên người, dựa trọng lượng, tác dụng giảm đau của diclofenac tương tự như codein và gấp khoảng 3 - 8, 8 - 16, và 12 - 18 lần tác dụng của naproxen, ibuprofen, và aspirin, theo thứ tự. Khi dùng kéo dài diclofenac, tác dụng giảm đau không bị giảm. Cơ chế tác dụng hạ sốt nói chung của các thuốc chống viêm không steroid chưa rõ, nhưng có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin ở hệ TKTW (có thể ở hạ đồi). Trên chuột cống, tác dụng hạ sốt của diclofenac liều 0,5 mg/kg tương tự với tác dụng của liều 1, 2, 24, 35, 55, hoặc 185 mg/kg của indomethacin, ibuprofen, phenylbutazon, naproxen hoặc aspirin, theo thứ tự tương ứng.

Prostaglandin có vai trò duy trì tưới máu thận. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin nên có thể gây

viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhú và hội chứng thận hư, đặc biệt ở những người bị bệnh thận hoặc suy tim mạn.

Diclofenac có thể ức chế kết tập tiểu cầu và có thể kéo dài thời gian chảy máu, do ức chế tổng hợp prostaglandin do COX-1.

### Dược động học

**Hấp thu:** Diclofenac natri và kali hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa; vì thuốc chuyển hóa bước đầu mạnh ở gan, nên khoảng 50 - 60% liều diclofenac tới tuần hoàn dưới dạng không đổi. Thuốc cũng hấp thu qua đường hậu môn và qua da.

Thời gian tác dụng chậm khi uống viên giải phóng chậm, nhưng mức độ hấp thu không đổi.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương: Trong vòng 1 giờ (viên diclofenac kali) hoặc 2 - 3 giờ (viên diclofenac natri giải phóng chậm), hoặc 10 - 30 phút (uống dung dịch diclofenac natri), hoặc 1 giờ (đặt trực tràng). Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu của thuốc, nhưng không ảnh hưởng nhiều đến mức độ hấp thu. Thuốc chống acid cũng có thể làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. So với người khỏe mạnh,  $C_{max}$  khi uống giảm ở người viêm khớp dạng thấp, nhưng AUC không đổi.  $C_{max}$  tăng gấp 4 lần ở người cao tuổi và AUC tăng gấp 2 lần, mặc dù vậy, cũng không có thay đổi thực sự nào về liều dùng liên quan đến tuổi được báo cáo. Không có sự thay đổi về dược động học ở người suy thận.

**Phân bố:** Sau khi uống, thuốc phân bố vào dịch màng hoạt dịch, đạt nồng độ đỉnh khoảng 60 - 70% nồng độ đỉnh trong huyết tương, tuy nhiên sau 3 - 6 giờ, nồng độ của thuốc và chất chuyển hóa ở dịch màng hoạt dịch cao hơn nhiều nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 1,3 - 1,4 lít/kg. Diclofenac gắn mạnh nhưng thuận - nghịch với protein, chủ yếu là albumin. Ở người bị viêm khớp dạng thấp, diclofenac gắn vào protein trong dịch hoạt dịch thấp hơn so với huyết tương.

**Chuyển hóa:** Diclofenac và các chất chuyển hóa qua được nhau thai ở chuột nhắt và chuột cống. Khi uống liều 100 mg/ngày, nồng độ thuốc trong sữa mẹ không nhiều, nhưng ít nhất đã có người uống liều 150 mg/ngày, nồng độ diclofenac trong sữa khoảng 100 nanogam/ml.

**Thải trừ:** Thuốc bài tiết qua nước tiểu và phân. Dưới 1% liều dạng không đổi thải trừ vào nước tiểu. Khoảng 60% liều thải trừ vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của diclofenac không đổi trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ. Thanh thải toàn bộ trong huyết tương khoảng 263 ml/phút.

### Chỉ định

Điều trị triệu chứng lâu dài các loại viêm khớp mạn tính: Viêm đa khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vẩy nến, một số thoái hóa khớp gây đau và tàn tật.

Điều trị triệu chứng ngăn ngừa các đợt cấp viêm cạnh khớp (vai đau cấp, viêm gân, viêm bao hoạt dịch), viêm khớp do gút, đau lưng, đau rễ thần kinh nặng.

Điều trị triệu chứng đau sau phẫu thuật (chỉnh hình, phụ khoa, răng, chấn thương).

Điều trị thống kinh vô căn.

Viêm khớp thiếu niên tự phát.

Điều trị tại chỗ: Viêm sau mổ đục thủy tinh thể, giảm đau tạm thời sau phẫu thuật khúc xạ giác mạc.

### Chống chỉ định

Quá mẫn với diclofenac, aspirin hay thuốc chống viêm không steroid khác (hen, viêm mũi, mày đay sau khi dùng aspirin).

Loét dạ dày tiến triển, chảy máu dạ dày, có tiền sử chảy máu dạ dày do dùng NSAID.

Người bị hen hay co thắt phế quản, chảy máu, bệnh tim mạch, suy

thận nặng hoặc suy gan nặng.

Người đang dùng bất cứ thuốc chống đông máu nào (coumarin, thuốc chống kết tập tiểu cầu).

Người bệnh suy tim sung huyết (từ độ II đến độ IV theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh mạch máu não, giảm thể tích tuần hoàn do thuốc lợi niệu hay do suy thận, tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút (do nguy cơ xuất hiện suy thận).

Người bị bệnh chất tạo keo (nguy cơ xuất hiện viêm màng não vô khuẩn. Cần chú ý là tất cả các trường hợp bị viêm màng não vô khuẩn đều có trong tiền sử một bệnh tự miễn nào đó, như một yếu tố dễ mắc bệnh).

Người mang kính áp tròng không dùng thuốc nhỏ mắt diclofenac. Giảm đau trong hoàn cảnh phẫu thuật ghép nối tắt động mạch vành do nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

Không được bôi, dán thuốc lên vùng da bị tổn thương.

Phụ nữ mang thai hoặc dự định mang thai.

### Thận trọng

**Nguy cơ huyết khối tim mạch:** Các thuốc NSAID, không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao. Cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Người bệnh cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi có các triệu chứng này. Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng diclofenac ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Cần cân nhắc cẩn thận khi sử dụng diclofenac cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch rõ rệt (như tăng huyết áp, tăng lipid huyết thanh, đái tháo đường, nghiện thuốc lá).

Người bệnh suy thận, suy gan, bị lupus ban đỏ toàn thân.

Người bệnh tăng huyết áp hay bệnh tim có ứ nước hoặc phù.

Người có tiền sử bệnh gan. Cần theo dõi chức năng gan thường kỳ khi điều trị dài ngày bằng diclofenac.

Người có tiền sử rối loạn đông máu, chảy máu.

Cần khám nhãn khoa cho người bệnh bị rối loạn thị giác khi dùng diclofenac.

Diclofenac nhỏ mắt có thể làm chậm liền sẹo.

### Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng diclofenac cho người mang thai khi thật cần thiết và khi người bệnh không dùng được các thuốc chống viêm thuộc các nhóm khác và chỉ dùng với liều cần thiết thấp nhất. Không nên dùng thuốc trong ba tháng cuối thai kỳ (nguy cơ ức chế tử cung co bóp và làm ống động mạch đóng sớm, gây tăng áp lực tiểu tuần hoàn không hồi phục, suy thận ở thai).

Người định mang thai không nên dùng bất kỳ thuốc nào có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, kể cả diclofenac, vì ức chế phôi bào làm tổ.

### Thời kỳ cho con bú

Diclofenac vào được sữa mẹ rất ít. Chưa có dữ liệu về tác dụng trên trẻ bú mẹ. Người mẹ cho con bú có thể dùng diclofenac khi cần phải dùng thuốc chống viêm không steroid.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tất cả các thuốc chứa diclofenac dùng đường toàn thân (đường uống, tiêm và đặt trực tràng) có nguy cơ huyết khối tim mạch: Các thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ được học cho thấy việc sử dụng diclofenac

có liên quan đến tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ), đặc biệt khi sử dụng diclofenac ở liều cao (150 mg/ngày) và kéo dài (xem phần Thận trọng).

### Uống

5 - 15% người bệnh dùng diclofenac có ADR ở bộ máy tiêu hóa.

Chú ý: Trong số các thuốc chống viêm không steroid, diclofenac độc hơn ibuprofen và ibuprofen là thuốc ít độc nhất nhưng vẫn hiệu quả.

### Thường gặp

Toàn thân: nhức đầu, bồn chồn.

Tiêu hóa: đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, trướng bụng, chán ăn, khó tiêu.

Gan: tăng các transaminase.

Tai: ù tai.

### Ít gặp

Toàn thân: phù, dị ứng (đặc biệt co thắt phế quản ở người bệnh hen), choáng phản vệ kể cả tụt huyết áp, viêm mũi, mày đay.

Tiêu hóa: đau bụng, chảy máu đường tiêu hóa, làm ổ loét tiền triển, nôn ra máu, ỉa máu, ỉa chảy lẫn máu, kích ứng tại chỗ (khi đặt thuốc vào trực tràng).

Hệ thần kinh: buồn ngủ, ngủ gật, trầm cảm, mất ngủ, lo âu, khó chịu, dễ bị kích thích.

Da: mày đay.

Hô hấp: co thắt phế quản.

Mắt: nhìn mờ, điểm tối thị giác, đau như mắt, nhìn đôi.

### Hiếm gặp

Toàn thân: phù, phát ban, hội chứng Stevens-Johnson, rụng tóc.

Hệ thần kinh: viêm màng não vô khuẩn.

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.

Gan: rối loạn co bóp túi mật, test chức năng gan bất thường, nhiễm độc gan (vàng da, viêm gan).

Tiết niệu: viêm bàng quang, đái máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

### Dùng dịch nhỏ mắt (giọt)

#### Rất thường gặp

Mắt: chảy nước mắt (30%), viêm giác mạc (28%), tăng nhãn áp (15%), ngứa mắt, cay mắt tạm thời (15%).

#### Thường gặp

Tim mạch: phù mắt ( $\leq 3\%$ ).

TKTW: lão đảo, đau đầu.

Da: ngứa, phát ban.

Nội tiết, chuyển hóa: ứ dịch.

Tiêu hóa: trướng bụng, đau bụng, táo bón, ỉa chảy, khó tiêu, đầy bụng, thủng đường tiêu hóa, ợ nóng, buồn nôn, loét dạ dày - tá tràng/chảy máu dạ dày, nôn.

Thần kinh - cơ - xương: đau cơ, yếu cơ.

Mắt (5%): nhìn bất thường, nhìn mờ, viêm kết mạc, lúng đong ở giác mạc, phù giác mạc, tổn thương giác mạc, đục giác mạc, chảy nước mắt, phù mi mắt đỏ, kích ứng đồng tử, ngứa, rối loạn chảy nước mắt, dị ứng ở mắt.

Hô hấp: viêm mũi ( $\leq 3\%$ ).

Khác: nhiễm virus ( $\leq 3\%$ ).

#### Ít gặp

Loét trợt giác mạc, thâm nhiễm giác mạc, thủy giác mạc; viêm giác mạc nông có chấm.

#### Miếng dán tại chỗ

#### Thường gặp

TKTW: lão đảo, giảm cảm giác.

Da: viêm da (2%), phản ứng dị ứng.

Tiêu hóa: buồn nôn (3%), loạn vị giác (2%), đau bụng, táo bón,

viêm dạ dày, nôn, khô miệng.

Tại chỗ: khô, kích ứng, hồng ban, teo da, mất màu da, tăng ra mồ hôi và nốt phỏng phồng, ngứa.

Thần kinh - cơ - xương: tăng động.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có triệu chứng dị ứng với diclofenac phải ngừng thuốc ngay. Điều trị các ADR là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

#### Liều lượng và cách dùng

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng diclofenac ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể (xem phần Thận trọng). Liều tối đa là 150 mg (ở Mỹ là 200 mg). Trong trị liệu dài ngày, kết quả phân lớn xuất hiện trong 6 tháng đầu và thường được duy trì sau đó.

*Viêm cột sống dính khớp:* Uống 100 - 125 mg/ngày, chia làm nhiều lần (25 mg/lần, 4 lần/ngày, thêm 1 lần 25 mg vào lúc đi ngủ nếu cần).

*Thoái hóa (hư) khớp:* Uống 100 - 150 mg/ngày, chia làm nhiều lần (50 mg/lần, 2 đến 3 lần/ngày, hoặc 75 mg/lần, ngày 2 lần). Điều trị dài ngày: 100 mg/ngày; không nên dùng liều cao hơn. Nếu đau nhiều về đêm, chuyển uống vào buổi tối trước khi đi ngủ.

*Viêm khớp dạng thấp:*

Viên giải phóng kéo dài diclofenac natri, viên giải phóng nhanh diclofenac kali hay viên bao tan ở ruột: Liều thường dùng uống 75 - 150 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Nếu đặt viên đạn: 75 - 150 mg chia làm nhiều liều. Tổng liều tối đa 150 mg/ngày.

Điều trị dài ngày viêm khớp dạng thấp: Liều khuyến nên dùng là 100 mg/ngày và nếu cần tăng, lên tới 150 mg/ngày, chia hai lần.

*Viêm khớp thiếu niên tự phát:* Trẻ em từ 1 - 12 tuổi: 1 - 3 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

*Đau:*

Đau cấp hay thống kinh nguyên phát: Viên giải phóng nhanh diclofenac kali 50 mg, 3 lần/ngày. Một số người bệnh phải dùng liều khởi đầu 100 mg mới đỡ đau, tiếp theo 50 mg, cách nhau 8 giờ nếu cần.

Ông tiêm 75 mg/3 ml: Điều trị ngắn ngày đợt cấp viêm khớp, đau lưng cấp, đau rễ thần kinh, cơn đau sỏi thận. Tiêm bắp mỗi ngày 1 lần. Có thể bổ sung thêm 1 viên 50 mg diclofenac. Tiêm mông sâu, nếu phải tiêm lặp lại, nên thay đổi vị trí tiêm. Nếu thấy tiêm đau nhiều, phải ngừng ngay. Thời gian điều trị 2 - 3 ngày (nếu cần, có thể cho điều trị tiếp bằng đường uống hoặc trực tràng). Để tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm diclofenac chứa 25 mg/ml thành dung dịch chứa 5 mg/ml bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, và phải truyền với tốc độ chậm (25 mg trong 10 phút).

Miếng dán tác dụng tại chỗ: Người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên: Dán vùng da bị đau hai lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối. Liều tối đa hàng ngày là 2 miếng dán tẩm thuốc, kể cả khi có nhiều hơn một vùng bị thương cần được điều trị. Do đó, mỗi lần chỉ có thể điều trị một vùng đau. Thời gian sử dụng không quá 7 ngày. Lợi ích điều trị của việc sử dụng lâu hơn chưa được xác định.

*Nhãn khoa:* Người lớn:

Phẫu thuật đục thủy tinh thể: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị bệnh, 4 lần/ngày, bắt đầu 24 giờ sau phẫu thuật và tiếp tục trong 2 tuần.

Phẫu thuật khúc xạ giác mạc: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mắt phẫu thuật trong vòng 1 giờ trước khi phẫu thuật, trong vòng 15 phút sau khi phẫu thuật và tiếp tục 4 lần/ngày, cho tới 3 ngày.

*Bôi tại chỗ người lớn:*

Dày sừng do ánh nắng: Bôi gel 3% vào vùng dày sừng ngày 2 lần; thời gian khuyến cáo điều trị 60 - 90 ngày.

Thoái hóa khớp: Liều tối đa gel 1% bôi toàn cơ thể không được vượt quá 32 g/ngày.

Chi dưới: Bôi 4 g gel 1% vào vùng đau 4 lần/ngày (tối đa 16 g/khớp/ngày).

Chi trên: Bôi 2 g gel 1% vào vùng đau 4 lần/ngày (tối đa 8 g/khớp/ngày).

Gel bôi tại chỗ không được bôi vào mắt, niêm mạc, vết thương hở, vùng bị nhiễm khuẩn. Tránh ánh nắng. Bôi thuốc rồi xoa nhẹ, để hở (không che đậy). Không rửa vùng bôi trong 1 giờ sau khi bôi. Tránh mặc quần áo, găng tay chân ít nhất 10 phút sau khi bôi. Đối với gel 3%, thường dùng 0,5 g gel để bôi vùng rộng 5 cm × 5 cm.

*Liều dùng cho trẻ em:* 2 - 3 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 4 lần/ngày.

Viêm do bệnh thấp: 2 - 3 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Thuốc đặt trực tràng:

Từ 6 - 8 tuổi: 1 viên 25 mg/lần, 2 lần/ngày (50 mg/ngày).

Từ 8 - 10 tuổi: 1 viên 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày (50 - 75 mg/ngày).

Từ 10 - 12 tuổi: 1 viên 25 mg/lần, 3 lần/ngày tới 2 viên 25 mg, 2 lần/ngày (75 - 100 mg/ngày).

Từ 12 - 15 tuổi: 2 viên 25 mg/lần hoặc 1 viên 50 mg, 2 - 3 lần/ngày (100 - 150 mg/ngày).

*Người suy thận:* Không khuyến cáo dùng cho người suy thận nặng.

*Người suy gan:* Có thể phải điều chỉnh liều.

*Người cao tuổi:* Không có khuyến cáo đặc biệt, dùng theo liều của người lớn, tuy có thể có nhiều tai biến phụ hơn.

#### Tương tác thuốc

Diclofenac có thể làm tăng hay ức chế tác dụng của các thuốc khác.

*Không nên dùng diclofenac phối hợp với:*

Thuốc chống đông theo đường uống và heparin: Nguy cơ gây xuất huyết nặng.

Kháng sinh nhóm quinolon: Diclofenac và các thuốc chống viêm không steroid khác có thể làm tăng ADR lên hệ TKTW của kháng sinh nhóm quinolon, dẫn đến co giật (nhưng cần nghiên cứu thêm). Aspirin hoặc glucocorticoid: Làm giảm nồng độ diclofenac trong huyết tương và làm tăng nguy cơ cũng như làm tăng nghiêm trọng tổn thương dạ dày - ruột.

Diflunisal: Dùng diflunisal đồng thời với diclofenac có thể làm tăng nồng độ diclofenac trong huyết tương, làm giảm độ thanh lọc diclofenac và có thể gây chảy máu rất nặng ở đường tiêu hóa.

Lithi: Diclofenac có thể làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh đến mức gây độc. Nếu buộc phải dùng đồng thời thì cần theo dõi người bệnh thật cẩn thận để phát hiện kịp thời dấu hiệu ngộ độc lithi và phải theo dõi nồng độ lithi trong máu một cách thường xuyên. Phải điều chỉnh liều lithi trong và sau điều trị bằng diclofenac.

Digoxin: Diclofenac có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh và kéo dài nửa đời của digoxin. Cần định lượng nồng độ digoxin trong máu và cần giảm liều digoxin nếu dùng đồng thời cả 2 thuốc.

Ticlopidin: Dùng cùng diclofenac làm tăng nguy cơ chảy máu.

Dụng cụ tránh thai đặt trong tử cung: Có tài liệu nói dùng diclofenac làm mất tác dụng tránh thai.

Methotrexat: Diclofenac làm tăng độc tính của methotrexat.

*Có thể dùng diclofenac cùng với các thuốc sau nhưng phải theo dõi sát người bệnh:*

Cyclosporin: Nguy cơ bị ngộ độc cyclosporin. Cần thường xuyên theo dõi chức năng thận của người bệnh.

Thuốc lợi tiểu: Có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát do giảm lưu lượng máu đến thận vì diclofenac ức chế prostaglandin.

Thuốc chữa tăng huyết áp (thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu).

Dùng thuốc chống toan có thể làm giảm kích ứng ruột bởi diclofenac nhưng lại có thể làm giảm nồng độ diclofenac trong huyết thanh.

Cimetidin có thể làm nồng độ diclofenac huyết thanh giảm đi một chút nhưng không làm giảm tác dụng chống viêm của thuốc.

Cimetidin bảo vệ tá tràng khỏi tác dụng có hại của diclofenac.

Probenecid có thể làm nồng độ diclofenac tăng lên gấp đôi nếu được dùng đồng thời. Điều này có thể có tác dụng lâm sàng tốt ở người bị bệnh khớp nhưng lại có thể xảy ra ngộ độc diclofenac, đặc biệt ở những người bị suy giảm chức năng thận. Tác dụng thải acid uric - niệu không bị ảnh hưởng. Nếu cần thì giảm liều diclofenac.

#### Tương kỵ

Diclofenac tương kỵ với atracurium besylat, cisatracurium besylat, methadon hydroclorid, midazolam hydroclorid, morphin hydroclorid, tramadol hydroclorid.

#### Quá liều và xử trí

Liều gây chết ở người chưa biết, có người đã dùng tới 4 g. Ngộ độc cấp diclofenac biểu hiện chủ yếu là các tác dụng phụ nặng lên hơn. Biện pháp chung là phải gây nôn ngay tức khắc hoặc rửa dạ dày, tiếp theo là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sau khi đã gây nôn và rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để giảm hấp thu thuốc ở ống tiêu hóa và ở chu kỳ gan ruột. Thúc đẩy lợi tiểu, kiểm hóa nước tiểu, thăm phân máu có thể không giúp ích để tăng đào thải diclofenac, vì thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương. Nếu gây lợi tiểu thì phải theo dõi chặt chẽ cân bằng nước - điện giải vì có thể xảy ra rối loạn nặng về điện giải và ứ nước.

Cập nhật lần cuối: 2017.

## DIETHYLCARBAMAZIN

**Tên chung quốc tế:** Diethylcarbamazine.

**Mã ATC:** P02CB02.

**Loại thuốc:** Diệt giun sán.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng diethylcarbamazin citrat. 100 mg diethylcarbamazin citrat tương đương 51 mg diethylcarbamazin.

Sirô, dung dịch uống: 10 mg/ml, 24 mg/ml.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

#### Được lực học

Diethylcarbamazin là dẫn chất tổng hợp của piperazin, có tác dụng chống các loại giun chỉ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Loa loa* dạng trưởng thành và ấu trùng. Thuốc diệt được ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* ở da nhưng không diệt được ấu trùng ở các hạch, cục có chứa giun chỉ trưởng thành (giun cái); thuốc không có tác dụng diệt ấu trùng giun chỉ *Wuchereria bancrofti* trong dịch màng tinh hoàn mặc dù thuốc có thâm nhập vào trong dịch.

Cơ chế tác dụng của diethylcarbamazin đối với các ấu trùng giun chỉ nhạy cảm còn chưa biết rõ. Thuốc rất ít tác dụng *in vitro*, nhưng lại tác dụng rất nhanh *in vivo*. Có thể là do diethylcarbamazin làm rối loạn chuyển hoá acid arachidonic ở các tế bào nội mô của cả hai ấu trùng và vật chủ, dẫn đến co mạch, kết tập tiểu cầu và bạch cầu hạt xung quanh ký sinh trùng có màng đã bị tổn hại. Thuốc ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhưng vẫn chưa xác định được cơ chế.

Đã có bằng chứng là diethylcarbamazin diệt được giun chỉ *Loa loa* trưởng thành và cũng có thể cả *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi* trưởng thành, nhưng tác dụng ít trên giun chỉ trưởng thành *Onchocerca volvulus*. Thuốc cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhưng vẫn chưa xác định được cơ chế.

#### Được động học

Diethylcarbamazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi

uống một liều đơn và nửa đời trong huyết tương từ 2 - 10 giờ tùy thuộc vào pH nước tiểu. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh. Thải trừ thuốc chủ yếu qua nước tiểu, 5% liều thải trừ qua phân, chất thải trừ chủ yếu là diethylcarbamazin-N-oxyd. Trên 50% liều uống xuất hiện trong nước tiểu có pH acid, dưới dạng không biến đổi, nhưng giá trị này sẽ thấp nếu nước tiểu có pH kiềm. Kiểm hóa nước tiểu sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời trong huyết tương.

#### Chỉ định

Nhiễm giun chỉ bạch huyết toàn thân do giun chỉ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*. Nhiễm giun chỉ thể ẩn (bệnh tăng bạch cầu eosin nhiệt đới ở phổi).

Nhiễm giun chỉ *Loa loa*.

Bệnh ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* (chỉ dùng nếu không có sẵn ivermectin).

Bệnh *Toxocara* thể ấu trùng di chuyển nội tạng.

Dự phòng nhiễm giun chỉ *Loa loa* cho người định cư tạm thời ở vùng có bệnh lưu hành.

#### Chống chỉ định

Không có chống chỉ định tuyệt đối. Mẫn cảm với diethylcarbamazin. Tổn thương nặng ở mắt do giun chỉ *Onchocerca volvulus*. Phụ nữ mang thai.

#### Thận trọng

Nên tránh dùng thuốc đại trà ở những vùng có dịch địa phương *Onchocerca* hoặc *Loa loa*, mặc dù có thể dùng cho những người du lịch nước ngoài muốn phòng lây nhiễm.

Cho dùng trước corticoid và kháng histamin để giảm thiểu các phản ứng gián tiếp do ấu trùng chết gây ra.

Phải thận trọng với người tăng huyết áp, suy thận, người có tiền sử co giật. Cần giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận hay có nước tiểu kiềm. Người bệnh nghi có bệnh sốt rét cần được chữa sốt rét trước khi cho uống diethylcarbamazin, vì thuốc có thể gây tái phát nhiễm sốt rét không có triệu chứng.

Người bệnh bị viêm bạch mạch do giun chỉ *Wuchereria bancrofti* hay *Brugia malayi* nên được điều trị vào giai đoạn bệnh không hoạt động, giữa các đợt bột phát.

Bệnh nhân bị nhiễm *Loa loa* nặng, có nguy cơ rùi ro cho não, phải dùng ngay diethylcarbamazin nếu bắt đầu xuất hiện dấu hiệu về não.

#### Thời kỳ mang thai

Tránh dùng thuốc này (trì hoãn điều trị đến sau khi sinh).

#### Thời kỳ cho con bú

Không cho con bú trong khi dùng thuốc.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra trong quá trình dùng diethylcarbamazin điều trị nhiễm giun chỉ bạch huyết về cơ bản có 2 loại: Phản ứng do thuốc và phản ứng của cơ thể do ký sinh trùng chết.

Phản ứng do thuốc:

*Thường gặp:* nhức đầu, khó chịu, chán ăn, yếu mệt.

*Ít gặp:* nôn, buồn nôn, chóng mặt, uể oải.

Phản ứng do protein lạ được phóng thích từ các ký sinh trùng chết ở người bệnh nhạy cảm:

Phản ứng trong nhiễm *Onchocerca*: Thị lực có thể bị tổn thương vĩnh viễn, ngứa da. Phản ứng có thể nặng, đặc biệt nếu nhiễm trùng nặng và ấu trùng giun chỉ ở gần mắt.

Phản ứng trong nhiễm *W. bancrofti*, *B. malayi* và *Loa loa*: Phản ứng do ấu trùng giun chỉ *W. bancrofti* chết thường nhẹ, nặng hơn với *B. malayi* và rất nặng với *Loa loa*.

*Thường gặp:* sốt, khó chịu, nhức đầu, triệu chứng tiêu hóa, ho, đau ngực, đau cơ khớp, ban sẩn, tăng bạch cầu.