

Xử trí: Ampicilin và sulbactam có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu, quá trình này có thể làm gia tăng sự thải trừ của thuốc trong trường hợp quá liều ở những người bệnh suy thận.

Cập nhật lần cuối: 2017.

ANASTROZOL

Tên chung quốc tế: Anastrozole.

Mã ATC: L02BG03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 1 mg.

Dược lực học

Anastrozol là dẫn chất benzyltriazol, không phải steroid, có tác dụng ức chế mạnh và chọn lọc enzym aromatase (estrogen synthetase) là enzym chuyển các androgen (chủ yếu là androstenedion và testosterone) của tuyến thượng thận thành estron và estradiol ở mô ngoại vi (mô mỡ, cơ, gan). Anastrozol gắn vào hem của cytochrom P của enzym, ức chế sự tổng hợp estrogen ở mọi mô nên làm giảm nồng độ trong huyết thanh của các estrogen (estron, estradiol và estron sulphat). Anastrozol và aminoglutethimid có tác dụng được lý giống nhau nhưng anastrozol có tác dụng mạnh hơn và chọn lọc hơn nếu tính theo mol. Anastrozol không ảnh hưởng lên sự tổng hợp các corticoid thượng thận, aldosteron và hormon giáp, do đó không cần kết hợp với trị liệu bằng corticosteroid. Vì estrogen tác động như một yếu tố tăng trưởng đối với tế bào ung thư vú phụ thuộc hormon estrogen nên làm giảm nồng độ estrogen ở huyết thanh và u bằng anastrozol có thể ức chế u phát triển và làm chậm tiến trình bệnh. Anastrozol không có bất cứ hoạt tính progesteron, androgen hoặc estrogen nào.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, anastrozol được hấp thu rất nhanh và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt trong vòng 2 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định sau khoảng 7 ngày nếu uống ngày 1 lần và nồng độ ở giai đoạn ổn định cao hơn 3 - 4 lần nồng độ đạt được sau khi uống liều 1 lần. Thức ăn không ảnh hưởng lên hấp thu thuốc.

Phân bố: Khoảng 40% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Chuyển hóa, thải trừ: Anastrozol được khử alkyl, hydroxyl hóa và liên hợp glucuronic mạnh ở gan (85%); ở thận chỉ vào khoảng 11%. 83 - 85% thuốc được đào thải qua nước tiểu và phân. Sau 72 giờ, khoảng 10% liều uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi, 60% là dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính có trong huyết tương và nước tiểu là triazol không có tác dụng ức chế aromatase. Nửa đời thải trừ cuối cùng vào khoảng 40 - 50 giờ.

Với liều 1 - 20 mg, dược động học của anastrozol là tuyến tính và không bị thay đổi khi dùng lặp đi lặp lại. Dược động học của thuốc không khác nhau ở người phụ nữ mãn kinh bị ung thư và ở người không bị ung thư, ở người dưới 50 tuổi và ở người trên 80 tuổi.

Anastrozol được sử dụng để điều trị ung thư vú tiến triển hoặc phát triển tại chỗ ở phụ nữ đã mãn kinh. Thuốc còn được dùng để hỗ trợ phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ đã mãn kinh (liều 1 mg/ngày). Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân bị ung thư vú được điều trị bằng anastrozol có khả năng sống sót không bị tái phát cao hơn, thời gian xuất hiện tái phát lâu hơn, ung thư sang vú bên kia ít hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen.

Anastrozol chỉ được dùng dưới sự kiểm soát của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng thuốc chống ung thư.

Chỉ định

Ung thư vú có thụ cảm thể với hormon dương tính ở phụ nữ đã mãn kinh: Để điều trị hỗ trợ giai đoạn sớm cùng phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) hoặc để điều trị giai đoạn muộn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với anastrozol. Phụ nữ tiền mãn kinh vì chưa rõ an toàn và hiệu quả ở những người này.

Thận trọng

Người suy gan, suy thận: Nhà sản xuất khuyến cáo không cần phải điều chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ tới vừa; tuy vậy, khoảng 85% anastrozol thải trừ qua chuyển hóa ở gan nên phải giám sát cẩn thận các ADR ở các bệnh nhân này. Tuy chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy gan nặng. Ở Vương quốc Anh chống chỉ định dùng cho người bị suy gan vừa tới nặng. Với người bị suy thận nặng ($Cl_{cr} < 20$ ml/phút): ở châu Âu, chống chỉ định dùng anastrozol; ở Hoa Kỳ, không điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy thận.

Người có lipid huyết cao (thuốc làm tăng nồng độ cholesterol toàn phần và LDL). Tác dụng của anastrozol lên chuyển hóa lipid chưa được xác định. Tuy nhiên, phải giám sát nồng độ lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân dùng anastrozol lâu dài, nhất là khi người bệnh mắc bệnh mạch vành hoặc có nhiều nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Người có tiền sử mắc thiếu máu cơ tim.

Người bị loãng xương. Vì anastrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu nên có thể làm giảm mật độ chất khoáng ở xương. Do đó, trước và trong khi điều trị kéo dài phải giám sát mật độ khoáng của xương và khuyến bệnh nhân thay đổi lối sống (xem phần Hướng dẫn xử trí ADR).

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Anastrozol có thể gây độc cho thai; tuy nhiên trong một số trường hợp cụ thể (tính mạng bị đe dọa, không dùng được các thuốc khác hoặc thuốc khác không có tác dụng) có thể phải dùng mặc dù có nguy cơ cho thai. Phải thông báo cho bệnh nhân mang thai hoặc dự kiến mang thai trong thời gian trị liệu biết các nguy cơ của thuốc đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa hay không. Cần thận trọng khi dùng ở người mẹ cho con bú. Ở châu Âu chống chỉ định dùng anastrozol cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Tim - mạch: giãn mạch, huyết áp hạ, cơn đau thắt ngực (ở người bị thiếu máu cơ tim trước đó), thiếu máu cơ tim (ở người bị thiếu máu cơ tim trước đó).

Thần kinh: thay đổi tính khí, mệt mỏi, nhức đầu, trầm cảm.

Da: nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: cơn bốc hỏa.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Cơ - xương: nhức cơ, viêm khớp, đau khớp, đau lưng, nhức xương, loãng xương.

Hô hấp: viêm họng, ho tăng.

Thường gặp

Tuần hoàn: phù ngoại biên, đau ngực, thiếu máu cơ tim, tắc tĩnh mạch, thiếu máu não, đau thắt ngực.

TKTW: mất ngủ, chóng mặt, lo âu, lú lẫn, bồn chồn, mất ngủ, ngủ gà, ngủ vùi.

Da: rụng tóc, ngứa.

Nội tiết - chuyển hóa: táo bón, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn, khó miệng, khó tiêu, tăng cân, giảm cân.

Tiết niệu - sinh dục: nhiễm khuẩn đường niệu, viêm âm hộ âm đạo,

đau vùng chậu, chảy máu âm đạo, tăng tiết dịch âm đạo, khô âm đạo, khí hư.

Huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu.

Gan: tăng enzym gan, tăng phosphatase kiềm, tăng gamma GT. Tại chỗ: viêm tắc tĩnh mạch.

Cơ - xương: gãy xương, thoái khớp, loạn cảm, đau khớp, đau cơ, tăng trương lực.

Mắt: đục nhân mắt.

Hô hấp: khó thở, viêm xoang, viêm phế quản, viêm mũi.

Khác: phù bạch huyết, nhiễm khuẩn, hội chứng cúm, tăng tiết mồ hôi, phản ứng ở khối u (khối u to lên đột ngột và gây đau, nổi mẩn, đau nhức xương, calci huyết tăng, nồng độ các chất chỉ điểm khối u tăng).

Ít gặp hoặc hiếm gặp

Phản vệ, phù mạch, tai biến mạch máu não, thiếu máu não, nhồi máu não, ung thư nội mạc tử cung, hồng ban đa dạng, đau khớp, cứng khớp, thiếu máu cơ tim, tắc động mạch phổi, tắc tĩnh mạch võng mạc, hội chứng Stevens-Johnson, mày đay, viêm mạch máu.

Chưa xác định được tần suất

Tâm trạng thay đổi.

Chú ý: Dùng anastrozol có nguy cơ bị ADR về xương - khớp (viêm khớp, thoái khớp, đau khớp, gãy xương) nhiều hơn dùng tamoxifen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR của anastrozol thường nhẹ nên ít khi phải ngừng thuốc. Đề phòng và giảm thiểu ADR, bệnh nhân dùng anastrozol cần thay đổi lối sống (ví dụ: vận động, nâng tạ, không hút thuốc lá, kiêng rượu...); bổ sung calci, vitamin D trong khẩu phần hàng ngày. Trước và trong quá trình điều trị bằng anastrozol cần đo mật độ xương và nếu có loãng xương thì cần điều trị.

Điều trị loãng xương bằng bisphosphonat uống. Điều trị sớm các ADR của thuốc nếu có biểu hiện.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống thuốc lúc đói hoặc lúc no. Uống vào một giờ nhất định trong ngày.

Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm:

Điều trị hỗ trợ: Anastrozol được sử dụng một mình hoặc như biện pháp hỗ trợ cho phẫu thuật (có hoặc không xạ trị liệu và/hoặc hóa trị liệu). Anastrozol có thể dùng ngay từ đầu hoặc thay thế cho tamoxifen trong trường hợp bệnh nhân không dùng được tamoxifen do nguy cơ bị độc tính của tamoxifen (ví dụ: bị tắc mạch, chảy máu âm đạo kéo dài...). Thử nghiệm lâm sàng cho thấy anastrozol có thể có tác dụng tốt hơn tamoxifen. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần. Thời gian dùng thuốc hỗ trợ (căn cứ trên thử nghiệm lâm sàng) là 5 năm.

Điều trị hỗ trợ kéo dài: Người ta cũng khuyên rằng sau 5 năm dùng tamoxifen làm thuốc điều trị hỗ trợ nên tiếp tục dùng anastrozol trong 2,5 năm nữa. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần.

Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn:

Điều trị hàng đầu: Anastrozol được lựa chọn điều trị hàng đầu ung thư vú tiến triển còn khu trú hoặc có di căn có thụ cảm thể hormon dương tính hoặc thụ cảm thể hormon chưa biết rõ ở phụ nữ đã mãn kinh. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần.

Điều trị hàng 2: Anastrozol được sử dụng để điều trị ung thư vú vẫn tiến triển ở phụ nữ đã mãn kinh sau khi dùng tamoxifen. Mục đích của trị liệu này là kéo dài và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ở giai đoạn cuối. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần.

Suy gan nhẹ và vừa: Không cần thiết phải điều chỉnh liều nhưng cần theo dõi các tác dụng phụ. Chưa có dữ liệu trên người bị suy gan nặng.

Suy thận: Không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Trương tác thuốc

Không dùng đồng thời anastrozol và các thuốc tác động chọn lọc lên thụ thể estrogen (tamoxifen, raloxifen).

Không dùng đồng thời anastrozol và estrogen vì làm giảm tác dụng của anastrozol.

Quá liều và xử trí

Còn ít dữ liệu về quá liều anastrozol.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng, chăm sóc nâng cao thể trạng, theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn. Có thể gây nôn nếu bệnh nhân tỉnh táo. Vì thuốc ít gắn vào protein huyết tương nên lọc máu có thể có tác dụng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ANTI THYMOCYTE GLOBULIN (THỎ)

Tên chung quốc tế: Antithymocyte globulin (rabbit).

Mã ATC: L04AA04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 100 mg/5 ml.

Bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 25 mg kèm dung môi hòa tan dùng một lần.

Được lực học

Anti thymocyte globulin thỏ (ATG thỏ) là thuốc ức chế miễn dịch có bản chất là kháng thể đa dòng. ATG thỏ chứa immunoglobulin G (gamma globulin, IgG) được điều chế từ huyết thanh thỏ khỏe mạnh kháng lại kháng nguyên biểu hiện trên tế bào tuyến ức của người. Mặc dù cơ chế hoạt động chính xác của ATG thỏ chưa rõ, tuy nhiên hoạt động của ATG thỏ dường như liên quan đến việc thải trừ tế bào lympho T cảm ứng kháng nguyên ngoại biên (tế bào T) khỏi hệ tuần hoàn, điều hòa sự hoạt hóa tế bào T, sự trở về ổ cư trú (homing), và gây độc tế bào. ATG thỏ chứa kháng thể liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào T như CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR, các chuỗi nặng của HLA lớp I và microglobulin beta₂. Sự suy giảm tế bào T thường xảy ra trong vòng một ngày khi điều trị với ATG thỏ. ATG thỏ không có hiệu quả trong điều trị các thái ghép qua trung gian kháng thể dịch thể.

Được động học

Sau khi tiêm truyền liều đầu tiên 1,25 mg/kg ATG thỏ (ở những bệnh nhân ghép thận), IgG tổng trong huyết thanh dao động từ 10 - 40 microgam/ml, t_{1/2} khoảng 2 - 3 ngày. Thức ăn và rượu không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.

Nồng độ IgG thỏ tăng dần từ 20 đến 170 microgam/ml vào cuối của đợt điều trị 11 ngày. Vẫn có thể phát hiện IgG tổng trên 81% bệnh nhân sau 2 tháng điều trị. ATG thỏ hoạt động (tương ứng với IgG có thể gắn vào tế bào lympho người gây ra tác dụng ức chế miễn dịch mong muốn) ít có quan hệ với liều dùng và biến mất khỏi hệ tuần hoàn nhanh hơn. Chỉ 12% bệnh nhân có thể phát hiện ATG thỏ hoạt động ở ngày thứ 90.

Sự tạo miễn dịch đáng kể đối với IgG thỏ được quan sát thấy trên khoảng 40% bệnh nhân. Trong hầu hết các trường hợp, sự tạo miễn dịch phát triển trong vòng 15 ngày đầu điều trị. Bệnh nhân có sự tạo miễn dịch này có IgG tổng giảm nhanh hơn nhưng không có IgG hoạt động.

Chỉ định

Dự phòng thải ghép trên bệnh nhân ghép tim.

Dự phòng thải ghép trên bệnh nhân ghép thận.

Điều trị thải ghép kháng corticosteroid trong cấy ghép thận.