

thể được tăng lên bởi thuốc lợi tiểu thiazid, xylitol và aminophylin. Hai thuốc sau cũng làm giảm đáp ứng của glucagon với arginin. Dùng thời gian dài sulfonylurê, thuốc chữa đái tháo đường uống, có thể ngăn cản đáp ứng của glucagon trong huyết tương với arginin. Phenytoin làm giảm đáp ứng của insulin trong huyết tương với arginin, khi bệnh nhân không dung nạp glucose được nạp glucose. Tăng kali huyết nặng xảy ra sau liệu pháp arginin điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa ở vài bệnh nhân bị bệnh gan nặng vừa mới dùng spironolacton. Bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu giữ kali có nguy cơ cao bị tăng kali huyết gây bởi arginin, và vì thế tránh kết hợp các thuốc này.

#### Tương kỵ

Arginin tương kỵ với dung dịch dextrose 5% nên khuyến cáo pha arginin với dung dịch natri clorid 0,9%.

#### Quá liều và xử trí

Quá liều có thể do nhiễm acid chuyển hóa nhất thời kèm tăng thông khí, có thể dẫn đến tử vong. Trong phần lớn trường hợp, nhiễm acid chuyển hóa sẽ được cơ thể tự bù chính và sự thiếu hụt cơ bản sẽ trở lại bình thường sau khi hoàn thành quá trình tiêm truyền. Nếu tình trạng này kéo dài, nên đánh giá lại sự thiếu hụt và điều trị bằng các chất kiềm hóa với liều được tính toán chính xác.

Có báo cáo về quá liều xảy ra ở trẻ em. Phải hết sức thận trọng khi truyền tĩnh mạch dung dịch arginin hydroclorid cho trẻ em. Quá liều thuốc này ở trẻ em có thể dẫn đến nhiễm acid chuyển hóa tiểu quản thận, phù não hoặc có thể chết. Một thuốc kháng histamin thích hợp nên có sẵn để dùng trong trường hợp phản ứng dị ứng xảy ra.

Cập nhật lần cuối: 2019.

## ARSEN TRIOXYD

**Tên chung quốc tế:** Arsenic trioxide.

**Mã ATC:** L01XX27.

**Loại thuốc:** Thuốc điều trị ung thư.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch tiêm truyền: 1 mg/ml, lọ 5 ml, 10 ml.

#### Dược lực học

Arsen trioxyd là một thuốc chống ung thư. Cơ chế tác dụng của arsen trioxyd hiện vẫn chưa rõ ràng. Tế bào ung thư bạch cầu tiền tủy bào có các gốc tự do (ROS) ở mức cao do đó khá nhạy cảm khi có cảm ứng tăng với các gốc tự do này. Arsenic trioxid ức chế enzym thioredoxin reductase, đây là enzym tham gia quá trình tạo liên kết disulfid dạng khử như tạo glutathion dạng khử và các sulfhydryl khác, dẫn đến làm tăng các gốc tự do và gây độc tế bào. Arsen trioxyd cũng làm tăng quá trình tế bào chết theo chương trình do làm tăng các yếu tố kích thích (ví dụ, p53, Jun kinase, và một số caspase liên quan đến con đường nội sinh) và giảm các yếu tố ức chế (ví dụ như bcl-2). *In vitro*, arsen trioxyd gây chết theo chương trình ở các tế bào bệnh bạch cầu tiền tủy người NB4 (thay đổi hình thái và làm phân mảnh DNA). Thuốc cũng có thể làm tăng biến đổi (phosphoryl và SUMOyl hóa) và thoái hóa protein dung hợp PML/RAR-alpha là protein liên quan đến cơ chế bệnh sinh ung thư bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào.

#### Dược động học

Arsen trioxyd dạng đông khô, khi chuyển vào trong dung dịch sẽ chuyển dạng ngay thành sản phẩm thủy phân acid arsenic ( $As^{III}$ ).  $As^{III}$  chính là dạng có hoạt tính dược lý của arsen trioxyd.

**Hấp thu:** Khi dùng đơn liều với tổng liều dao động từ 7 - 32 mg

(tương ứng với liều điều trị 0,15 mg/kg), AUC thu được tuyến tính với liều. Nồng độ đỉnh của  $As^{III}$  giảm theo 2 pha, đặc trưng bởi sự giảm nhanh ban đầu của pha phân bố và sau đó là giảm chậm hơn của pha thanh thải. Sau khi dùng liều 0,15 mg/kg với chế độ liều hàng ngày (n = 6) hoặc hai lần mỗi tuần (n = 3),  $As^{III}$  tích lũy gấp hai lần so với dùng đơn liều.

**Phân bố:**  $As^{III}$  có thể tích phân bố lớn (> 400 lít), thể hiện sự phân bố rộng khắp vào mô và rất ít gắn với protein huyết tương.  $V_d$  của thuốc tăng theo trọng lượng cơ thể. Toàn bộ arsen tích lũy chủ yếu ở gan, thận, tim và với mức độ ít hơn ở phổi, tóc và móng.

**Chuyển hóa:** Chuyển hóa arsen trioxyd liên quan đến quá trình oxy hóa của acid arsenic ( $As^{III}$ ) - chất có hoạt tính của arsen trioxyd thành acid arsenic ( $As^V$ ), cũng như quá trình methyl oxy hóa thành acid monomethylarsonic ( $MMA^V$ ) và acid dimethylarsinic ( $DMA^V$ ), xảy ra ở gan. Các chất chuyển hóa có hóa trị V ( $MMA^V$  và  $DMA^V$ ) xuất hiện chậm trong huyết tương (khoảng 10 - 24 giờ sau lần đầu tiên sử dụng arsen trioxyd), nhưng do nửa đời thải trừ dài hơn nên tích lũy nhiều hơn so với  $As^{III}$  khi sử dụng đa liều. Mức độ tích lũy phụ thuộc vào chế độ liều sử dụng, và dao động từ 1,4 - 8 lần sau khi dùng đa liều so với dùng đơn liều.  $As^V$  chỉ tồn tại trong huyết tương với nồng độ khá thấp.

Các nghiên cứu *in vitro* trên hệ microsom gan người cho thấy arsen trioxyd không có tác dụng ức chế hoạt tính các enzym chính của cytochrom P450 như 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Các thuốc là cơ chất của những enzym thuộc hệ của cytochrom P450 này được coi như không có tương tác với arsen trioxyd.

**Thải trừ:** Khoảng 15% liều điều trị của arsen trioxyd được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng  $As^{III}$ . Các chất chuyển hóa của  $As^{III}$  ( $MMA^V$ ,  $DMA^V$ ) cũng chủ yếu thải trừ qua nước tiểu. Nồng độ  $As^{III}$  trong huyết tương giảm theo hai pha với nửa đời thải trừ pha cuối dao động từ 10 - 14 giờ. Độ thanh thải toàn phần của  $As^{III}$  sau khi dùng liều đơn từ 7 - 32 mg (tương ứng với liều điều trị 0,15 mg/kg) là 49 lít/giờ và độ thanh thải qua thận là 9 lít/giờ. Độ thanh thải không phụ thuộc vào khối lượng cơ thể người bệnh, cũng như không phụ thuộc vào liều nếu thuộc khoảng liều nghiên cứu. Nửa đời thải trừ pha cuối trung bình ước tính của các chất chuyển hóa  $MMA^V$  và  $DMA^V$  tương ứng là 32 và 70 giờ.

**Suy thận:**

Độ thanh thải huyết tương của  $As^{III}$  không thay đổi trên các bệnh nhân suy thận nhẹ ( $Cl_{cr}$  50 - 80 ml/phút) hoặc trên các bệnh nhân suy thận trung bình ( $Cl_{cr}$  30 - 49 ml/phút). Trên bệnh nhân suy thận nặng ( $Cl_{cr} < 30$  ml/phút), độ thanh thải của  $As^{III}$  thấp hơn khoảng 40% so với người có chức năng thận bình thường.

AUC của  $MMA^V$  và  $DMA^V$  có xu hướng tăng trên bệnh nhân suy thận, nhưng không rõ hậu quả lâm sàng và chưa ghi nhận trường hợp nào tăng độc tính.

**Suy gan:**

Dữ liệu dược động học ở các bệnh nhân ung thư gan có suy gan từ nhẹ đến trung bình cho thấy  $As^{III}$  hoặc  $As^V$  không tích lũy sau chế độ truyền 2 lần mỗi tuần. Không nhận thấy xu hướng tăng AUC của  $As^{III}$ ,  $As^V$ ,  $MMA^V$  hoặc  $DMA^V$  trên các trường hợp suy giảm chức năng gan.

#### Chỉ định

Ung thư bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào kháng trị hoặc tái phát sau điều trị bằng retinoid và hóa trị nhóm anthracyclin.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

#### Thận trọng

Arsen trioxyd cần được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của bác

sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư bạch cầu cấp.

Hội chứng hoạt hóa bạch cầu (hội chứng khác biệt APL): 25% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp tiên tủy bào (APL) điều trị bằng arsen trioxyd có thể gặp các triệu chứng tương tự như hội chứng acid retinoid - bệnh bạch cầu cấp tiên tủy bào (RA - APL) hoặc hội chứng khác biệt APL (APL Differentiation Syndrome), đặc trưng bởi các triệu chứng sốt, khó thở, tăng cân, thâm nhiễm phổi, tràn dịch màng phổi hoặc màng tim, kèm hoặc không kèm theo tăng bạch cầu. Hội chứng này có thể đe dọa tính mạng. Cách xử trí chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng khi nghi ngờ xảy ra hội chứng này có thể sử dụng ngay steroid liều cao (ví dụ dexamethason 10 mg tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày trong 3 ngày hoặc có thể lâu hơn cho đến khi hết triệu chứng) mà không cần phải chú ý đến số lượng bạch cầu của bệnh nhân và thường không cần thiết phải ngừng dùng arsen trioxyd.

Bất thường trên điện tâm đồ: Arsen trioxyd có thể gây kéo dài khoảng QT và gây block nhĩ thất hoàn toàn. Kéo dài khoảng QT có thể là nguyên nhân dẫn đến loạn nhịp thất dạng xoắn đỉnh, có nguy cơ đe dọa tính mạng. Điều trị trước đó bằng các anthracyclin sẽ làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. Nguy cơ xoắn đỉnh có liên quan đến mức độ kéo dài khoảng QT, điều trị phối hợp với các thuốc cũng có khả năng kéo dài khoảng QT (xem phần tương tác thuốc), tiền sử bệnh nhân đã từng bị xoắn đỉnh, đã có khoảng QT kéo dài từ trước, suy tim sung huyết, sử dụng các thuốc lợi tiểu thải kali; amphotericin B hoặc các tình trạng khác dẫn đến hạ kali huyết hoặc hạ magesi huyết. Trong các thử nghiệm lâm sàng, 40% bệnh nhân dùng arsen trioxyd có kéo dài khoảng QT điều chỉnh (QTc) trên 500 mili giây (msec). ADR này xảy ra trong khoảng tuần thứ nhất đến tuần thứ năm sau khi bắt đầu truyền arsen trioxyd và trở lại như ban đầu vào cuối tuần thứ tám sau khi truyền thuốc.

Giám sát điện giải và điện tâm đồ: Trước khi bắt đầu sử dụng arsen trioxyd, cần làm điện tâm đồ 12 chuyển đạo và đánh giá creatinin cũng như các chất điện giải trong huyết tương (kali, calci, magesi). Các bất thường về điện giải cần được điều chỉnh và ngừng dùng các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT nếu có thể. Giám sát chặt chẽ điện tâm đồ trên các bệnh nhân có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc nguy cơ xoắn đỉnh. Trong quá trình điều trị, cần duy trì nồng độ kali huyết tương trên 4 mEq/lít và nồng độ magesi trên 1,8 mg/dl. Bệnh nhân có khoảng QTc > 500 mili giây (msec) cần được đánh giá lại và tiến hành ngay các biện pháp để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ, đồng thời cân nhắc lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng arsen trioxyd. Nếu xảy ra trường hợp ngắt, nhịp tim nhanh hoặc bất thường, bệnh nhân cần được nhập viện ngay và cần ngừng arsen trioxyd cho đến khi khoảng QT xuống dưới 460 msec, điện giải được điều chỉnh về bình thường, bệnh nhân hết ngắt và loạn nhịp. Trong quá trình điều trị của giai đoạn cảm ứng và củng cố, điện tâm đồ cần được làm 2 lần hàng tuần và thường xuyên hơn trên các bệnh nhân không ổn định trên lâm sàng.

Giám sát các xét nghiệm cận lâm sàng: Cần giám sát điện giải đồ, glucose huyết, các xét nghiệm huyết học, xét nghiệm đông máu, xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận của bệnh nhân đang điều trị ở giai đoạn cảm ứng ít nhất hai lần một tuần (thường xuyên hơn trên những bệnh nhân tình trạng lâm sàng không ổn định); với bệnh nhân đang trong giai đoạn điều trị củng cố, các xét nghiệm này cần được giám sát định kỳ hàng tuần.

Chứng tăng bạch cầu: Trong thử nghiệm lâm sàng, có đến 50% bệnh nhân bị tăng bạch cầu ( $\geq 10 \times 10^3$ /microlit) trong quá trình điều trị bằng arsen trioxyd. Không nhận thấy có mối liên quan giữa số lượng bạch cầu trước điều trị của bệnh nhân với việc xuất hiện

chứng tăng bạch cầu và/hoặc mức độ tăng bạch cầu. Số lượng bạch cầu tăng trong giai đoạn điều trị củng cố thường không tăng cao như trong giai đoạn điều trị cảm ứng và thường nhỏ hơn  $10 \times 10^3$ /microlit. Không cần điều trị chứng tăng bạch cầu bằng hóa trị liệu, số lượng bạch cầu sẽ giảm dần về bình thường cùng với thời gian hồi phục của tủy xương.

#### Thời kỳ mang thai

Trong các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm, arsen trioxyd cho thấy có độc tính trên phôi và có khả năng gây quái thai. Không có nghiên cứu nào về thuốc được thực hiện trên phụ nữ mang thai. Nếu cần dùng thuốc trong thời kỳ mang thai hoặc bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc, phải thông báo với bệnh nhân về nguy cơ độc tính của thuốc trên thai.

Cả phụ nữ và nam giới trong độ tuổi sinh đẻ đều phải dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng arsen trioxyd.

#### Thời kỳ cho con bú

Arsen thải trừ qua sữa. Do nguy cơ gặp các ADR nghiêm trọng của thuốc trên trẻ bú mẹ, phải ngừng việc cho con bú trước và trong quá trình điều trị bằng arsen trioxyd.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Rất thường gặp

Toàn thân và tại chỗ tiêm: mệt mỏi (63%), sốt (63%), phù (40%), ớn lạnh (38%), đau ngực (25%), đau tại vị trí tiêm (25%), đau không đặc hiệu (15%), ban đỏ tại vị trí tiêm (13%), tăng cân (13%). Tiêu hóa: nôn (58%), buồn nôn (75%), chán ăn (23%), giảm cảm giác thèm ăn (15%), tiêu chảy (53%), đau bụng (58%), đau họng (40%), táo bón (28%).

Dinh dưỡng và chuyển hóa: giảm kali huyết (50%), tăng kali huyết (18%), giảm magesi huyết (45%), hạ đường huyết (45%), tăng ALT (20%), tăng AST (13%).

Thần kinh: đau đầu (60%), mất ngủ (43%), dị cảm (33%), chóng mặt (23%), run (13%).

Hô hấp: ho (65%), khó thở (53%), chảy máu cam (25%), giảm oxy máu (23%), tràn dịch màng phổi (20%), hội chứng chảy dịch mũi sau (13%), thở khò khè (13%).

Da và tổ chức dưới da: viêm da (43%), ngứa (33%), bầm máu (20%), khô da (13%).

Tim mạch: nhịp tim nhanh (55%), QT kéo dài (38%), hạ huyết áp (25%). Nhiễm trùng và ký sinh trùng: viêm xoang (20%), nhiễm virus *Herpes simplex* (13%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (13%).

Cơ, mô liên kết, xương: đau khớp (33%), đau cơ (25%), đau xương (23%), đau lưng (18%), đau cổ (13%), đau các chi (13%).

Huyết học: tăng bạch cầu (50%), thiếu máu (14%), giảm tiểu cầu (19%), sốt giảm bạch cầu trung tính (13%).

Tâm thần: lo âu (30%), trầm cảm (20%).

Sinh dục: rong kinh (13%).

##### Thường gặp

Toàn thân và tại chỗ tiêm: phù nề tại chỗ tiêm (10%), ốm yếu (10%), chảy máu (8%), sụt cân (8%), quá nhạy cảm với thuốc (5%).

Tiêu hóa: phân lỏng (10%), khó tiêu (10%), loét miệng (8%), đại tiện mất chủ động (8%), chảy máu đường tiêu hóa (8%), khô miệng (8%), mềm bụng (8%), kiết lỵ (8%), trướng bụng (8%).

Dinh dưỡng và chuyển hóa: giảm calci huyết (10%), nhiễm toan máu (5%).

Thần kinh: co giật (8%), ngủ gà (8%), hôn mê (5%).

Hô hấp: giảm âm hơi thở (10%), ran phổi (10%), ho ra máu (8%), nhịp thở nhanh (8%), thở khò khè (8%).

Da và tổ chức dưới da: ban đỏ không đặc hiệu (10%), tăng tiết mồ

hôi (10%), phù mắt (8%), mồ hôi đêm (8%), ban xuất huyết (8%), tăng sắc tố da (8%), tổn thương da không đặc hiệu (8%), mề đay (8%), tróc da (5%), sưng mí mắt (5%).

Tim mạch: ECG bất thường (7%), đánh trống ngực (10%), chứng đờ ỉm (10%), tăng huyết áp (10%), xanh xao (10%).

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: nhiễm khuẩn (8%), nhiễm virus *Herpes zoster* (8%), viêm mũi - họng (5%), nấm miệng (5%), nhiễm khuẩn huyết (5%).

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính (10%), hội chứng đông máu rải rác (8%), bệnh hạch bạch huyết (8%).

Tâm thần: kích động (5%), lú lẫn (5%).

Thị giác: kích ứng mắt (10%), mờ mắt (10%), khô mắt (8%), đau mắt đỏ (5%).

Tiết niệu: suy thận (8%), giảm chức năng thận (8%), thiếu niệu (5%), tiểu tiện mất tự chủ (5%).

Hệ sinh dục: băng huyết (8%).

Thính giác: đau tai (8%), ù tai (5%).

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Arsen trioxyd gây rất nhiều ADR. Cơ chế sinh lý bệnh gây ADR cũng đa dạng như có thể gây khởi phát quá trình oxy hóa hay gắn với nhóm sulfhydryl trong các enzym và từ đó có ảnh hưởng đến nhiều cơ quan chính trong cơ thể; thuốc cũng có thể gây ADR do làm thay đổi biểu hiện gen. Vì lý do này, arsen trioxyd cần được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư bạch cầu cấp. Các vấn đề cần giám sát liên quan đến ADR của thuốc bao gồm: điện tâm đồ, chất điện giải, huyết học, glucose huyết, đông máu, chức năng thận của bệnh nhân (xem thêm phần thận trọng) - để từ đó có quyết định liên quan đến việc tiếp tục dùng hay cần ngừng thuốc hoặc phải hiệu chỉnh liều (xem thêm phần Liều lượng và cách dùng).

### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Arsen trioxyd sau khi lấy ra khỏi ống phải được pha ngay trong 100 - 250 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% và phải được truyền tĩnh mạch trong vòng 1 - 2 giờ, thời gian truyền có thể kéo dài 4 giờ nếu có biểu hiện của phản ứng vận mạch. Không cần đặt cathete để truyền tĩnh mạch trung tâm.

Mỗi ống thuốc chỉ dùng một lần, không giữ lại phần thuốc còn thừa trong ống cho lần điều trị tiếp theo. Không được trộn lẫn với thuốc khác.

### Liều lượng

*Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào ở bệnh nhân đã điều trị bằng retinoid và hóa trị liệu nhóm anthracyclin nhưng bệnh vẫn dai dẳng hoặc tái phát (người lớn và trẻ em ≥ 5 tuổi):*

**Giai đoạn cảm ứng:**

Truyền tĩnh mạch 0,15 mg/kg/ngày, dùng hàng ngày cho đến khi tủy xương có biểu hiện thuyên giảm bệnh (biểu hiện bằng dưới 5% nguyên bào trong tủy xương và không có bằng chứng của tế bào bệnh bạch cầu). Nếu không có biểu hiện thuyên giảm sau 50 ngày điều trị, cần ngừng thuốc (ở Mỹ, cho phép dùng tối đa đến 60 ngày điều trị).

**Giai đoạn củng cố:**

Giai đoạn củng cố phải được tiếp tục 3 - 6 tuần ngay sau khi đã hoàn thành giai đoạn điều trị cảm ứng. Liều arsen trioxyd trong giai đoạn này là 0,15 mg/kg/ngày, dùng 5 ngày liên tiếp trong một tuần, nghỉ 2 ngày, rồi lại tiếp tục như vậy trong 5 tuần (tổng là 25 ngày dùng thuốc).

**Trì hoãn liều, hiệu chỉnh liều và bắt đầu lại:**

Trị liệu arsen trioxyd phải tạm ngừng, điều chỉnh hoặc ngừng thuốc

trước thời hạn điều trị bất cứ khi nào gặp độc tính ở mức độ 3 trở lên (theo phân loại CTC của Viện nghiên cứu ung thư quốc gia - Mỹ). Bệnh nhân chỉ tiếp tục được dùng lại thuốc sau khi đã xử trí được độc tính hoặc các bất thường đã hồi phục trong thời gian ngừng thuốc, trong các trường hợp này điều trị lại chỉ với 50% liều dùng hàng ngày trước đó. Nếu độc tính không tái diễn trong 3 ngày dùng lại thuốc ở liều thấp, có thể tăng lại ở mức ban đầu tức là 100% liều. Bệnh nhân có biểu hiện độc tính tái diễn phải ngừng hẳn thuốc.

Với các trường hợp có bất thường về điện tâm đồ và điện giải, (xem phần Thận trọng).

**Người suy gan, suy thận:** Vì có rất ít dữ liệu, cần dùng arsen trioxyd thận trọng.

**Người cao tuổi:** Sử dụng liều tương tự liều của người lớn.

### Tương tác thuốc

Chưa có nghiên cứu về tương tác dược động học arsen trioxyd với các thuốc khác.

Nguy cơ xoắn đỉnh gia tăng khi điều trị arsen trioxyd với các thuốc làm hạ kali huyết và/hoặc maggesi huyết như thuốc lợi tiểu, amphotericin B.

Cần thận trọng khi điều trị arsen trioxyd với các thuốc cũng có khả năng kéo dài khoảng QT như các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và nhóm III (như quinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid); thuốc tâm thần (như thioridazin); thuốc chống trầm cảm (như amitriptylin); một số kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin); một số thuốc kháng histamin (như terfenadin và astemizol); một số kháng sinh nhóm quinolon (như sparfloracin); và một số thuốc khác có thể làm kéo dài khoảng QT (như cisaprid).

### Tương kỵ

Arsen trioxyd chỉ được phép pha trong dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% (xem phần Cách dùng), không được trộn lẫn với bất kỳ thuốc nào khác.

### Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra các triệu chứng gợi ý ngộ độc cấp arsen (ví dụ như co giật, yếu cơ, lú lẫn...) hoặc nồng độ arsen trong nước tiểu trên 200 nanogam/ml, cần ngừng ngay arsen trioxyd và tiến hành giải độc bằng các thuốc chelat hóa. Trị liệu chelat hóa kéo dài đến khi nồng độ arsen trong nước tiểu xuống dưới 50 nanogam/ml, hoặc khi cải thiện rõ các triệu chứng của ngộ độc cấp. Cụ thể, cho penicilamin với liều hàng ngày ≤ 1 g/ngày; thời gian điều trị penicilamin phải dựa vào định lượng arsen trong nước tiểu. Đối với người bệnh không uống được, dùng dimercaprol với liều 3 mg/kg tiêm bắp, mỗi lần cách nhau 4 giờ, cho tới khi hết dấu hiệu nhiễm độc đe dọa tính mạng. Sau đó có thể cho penicilamin với liều hàng ngày ≤ 1 g/ngày. Khi có rối loạn đông máu, cho succimer hoặc acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg hoặc 350 mg/m<sup>2</sup>, cách nhau 8 giờ trong 5 ngày, sau đó cách nhau 12 giờ trong 2 tuần. Đối với người bệnh quá liều cấp và nặng, có thể cần thiết phải làm thẩm tách máu.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## ARTEMETHER

*Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin. Do vậy, các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chứa artemether dưới đây có tính chất tham khảo.*