

huyết tương của tamoxifen.

Sử dụng đồng thời bexaroten với các thuốc điều trị đái tháo đường như insulin, sulfonylurê hoặc các thuốc chống đái tháo đường khác làm tăng nguy cơ xảy ra hạ đường huyết.

Bexaroten làm giảm nồng độ huyết tương và giảm hiệu quả của các thuốc hormon tránh thai dùng đường toàn thân.

Không sử dụng đồng thời bexaroten bôi ngoài da và các thuốc xoa côn trùng có chứa diethyltoluamid do nguy cơ tăng độc tính của diethyltoluamid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có rất ít dữ liệu về sử dụng quá liều bexaroten. Trong một số nghiên cứu ngắn ngày, bexaroten đã được dùng liều cao tới 1 000 mg/m²/ngày cho người bệnh bị ung thư giai đoạn muộn mà không có tác dụng độc cấp tính. Liều đơn 1 500 mg/kg và 720 mg/kg đã dùng theo thứ tự cho chuột cống và chó, nhưng cũng không có biểu hiện nhiễm độc đáng kể. Các liều này, theo thứ tự, xấp xỉ gấp 30 và 50 lần liều khuyến cáo dùng ở người tính theo mg/m².

Xử trí: Nếu xảy ra quá liều, sử dụng than hoạt cho người bệnh dùng bexaroten đường uống. Với bệnh nhân dùng thuốc bôi ngoài da, cởi bỏ quần áo bị dính thuốc, rửa vùng da bị tác động thật kỹ với nước và xà phòng. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng tùy theo biểu hiện lâm sàng. Theo dõi công thức bạch cầu, enzym gan, nồng độ lipid huyết thanh và chức năng tuyến giáp ở những bệnh nhân có triệu chứng.

Do thuốc hấp thu rất ít khi bôi ngoài da, khả năng quá liều xảy ra khi dùng thuốc theo đường này hầu như không có.

Cập nhật lần cuối: 2021.

BEZAFIBRAT

Tên chung quốc tế: Bezafibrate.

Mã ATC: C10AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống rối loạn lipid huyết (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao đường: 200 mg, 400 mg.

Được lực học

Bezafibrat là dẫn chất của acid fibric có tác dụng chống rối loạn lipid huyết. Bezafibrat ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan, ức chế tổng hợp acid mật, tăng cường đào thải cholesterol ra dịch mật, tác dụng chính là làm giảm lipoprotein tỷ trọng rất thấp và lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL và LDL) và làm tăng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), do đó thuốc cải thiện một cách đáng kể phân bố cholesterol trong huyết tương. Tuy nhiên, tác dụng giảm LDL thay đổi, phụ thuộc vào mức LDL ban đầu của bệnh nhân, có xu hướng làm giảm LDL nếu LDL ban đầu cao, tăng nếu LDL ban đầu thấp.

Bezafibrat làm hạ cholesterol huyết và triglycerid huyết, nên được dùng để điều trị tăng lipid huyết typ IIa, IIb, III, IV và V kèm theo chế độ ăn rất hạn chế mỡ.

Tác dụng có được do bezafibrat là chất đồng vận của PPAR alpha, là thụ thể đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid.

Được động học

Hấp thu: Bezafibrat được hấp thu ở đường tiêu hóa khi uống trong bữa ăn, nhưng sẽ kém hấp thu khi đói và bị giảm đi rất nhiều nếu uống sau khi nhịn đói qua đêm.

Phân bố và chuyển hóa: Bezafibrat dễ bị thủy phân thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết tương, do đó đẩy các thuốc kháng vitamin K ra khỏi vị trí gắn với protein huyết tương của chúng. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được

trong vòng 1 đến 2 giờ sau khi uống thuốc. Trên 95% thuốc gắn với protein huyết tương, gần như duy nhất với albumin. Thể tích phân bố: 17 lít. Nửa đời thải trừ: 1 đến 2 giờ. Thuốc được phân bố rộng và tập trung ở gan, thận và ruột.

Thải trừ: 60 - 90% liều uống thải trừ vào nước tiểu, 50% thải trừ nguyên dạng, 20% liên hợp với acid glucuronic, phần còn lại là dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Khoảng 3% thải trừ qua phân. Thuốc có thể bị tăng thải trừ khi dùng thuốc lợi niệu và không bị loại ra khi thẩm phân máu. Ở người suy thận sự thải trừ thuốc bị giảm, do đó cần điều chỉnh liều.

Chỉ định

Tăng lipid huyết thể hỗn hợp mà không dùng được statin do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Phối hợp với chế độ ăn và liệu pháp khác khi tăng triglycerid huyết nặng có kèm theo giảm HDL-cholesterol hoặc không.

Chống chỉ định

Suy chức năng gan nặng, giảm albumin huyết, xơ gan mật tiên phát. Suy thận nặng, hội chứng thận hư.

Thận trọng

Nguyên nhân thứ phát của tăng lipid huyết cần được xem xét và điều trị trước khi dùng bezafibrat như: Đái tháo đường typ 2 không được kiểm soát, suy giáp, nghiện rượu, hội chứng thận hư, rối loạn protein huyết, bệnh gan tắc nghẽn hay do các thuốc.

Phải thận trọng khi dùng bezafibrat ở người bệnh suy thận. Khi có nồng độ creatinin huyết thanh tăng dần hoặc khi không theo đúng liều hướng dẫn, có thể dẫn đến phân giải cơ vân.

Nếu dùng cùng với cholestyramin thì phải dùng cách 3 giờ giữa liều cholestyramin và liều bezafibrat.

Người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu, nếu cần dùng bezafibrat, phải giảm bớt khoảng 1/3 liều thuốc chống đông máu.

Không dùng phối hợp bezafibrat với các thuốc có tác dụng độc cho gan như thuốc ức chế MAO, perhexilin.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng về điều trị cho người mang thai còn rất hạn chế. Cho tới nay chưa có số liệu nào chứng tỏ nguy cơ gây quái thai. Tuy vậy, thuốc không được khuyến cáo dùng cho người mang thai vì thiếu chứng cứ an toàn.

Thời kỳ cho con bú

Không có số liệu về việc bezafibrat bài tiết qua sữa. Không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của bezafibrat tương tự như của các fibrat, thường nhẹ hoặc không xuất hiện trong quá trình điều trị ngắn. Các ADR trên hệ tiêu hóa là chủ yếu.

Thường gặp

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn và ỉa chảy nhẹ.

Ít gặp

TKTW: đau đầu, chóng mặt.

Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ.

Hệ sinh dục: rối loạn cương dương do suy giảm hoạt tính sinh học NO.

Gan: tăng transaminase, tắc mật.

Da: mày đay phản ứng nhạy cảm ánh sáng, ngứa, rụng tóc, nổi ban.

Hệ cơ, xương: đau nhức cơ, yếu cơ, chuột rút.

Thận: suy thận cấp.

Hiếm gặp

Máu: giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Tâm thần: trầm cảm, mất ngủ.

Tiêu hóa: viêm tụy.

Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hoại tử cơ, bệnh viêm phổi kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp đau nhức cơ không rõ nguyên nhân thì phải ngừng điều trị với bezafibrat và tiến hành định lượng creatin kinase (CK) để xem xét.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng bezafibrat theo đường uống và nhất thiết phải phối hợp với chế độ ăn hạn chế mỡ và phải uống thuốc trong bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn.

Liều thông thường người lớn:

Ngày uống 3 lần, mỗi lần 200 mg, vào bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn. Có thể uống 400 mg một lần/ngày vào bữa ăn chính hoặc ngay sau bữa ăn chính (liều 400 mg/lần không thích hợp cho người suy thận với mức lọc cầu thận eGFR < 60 ml/phút/1,73m² hoặc Cl_{cr} < 60 ml/phút hoặc nồng độ creatinin huyết thanh > 135 micromol/lít).

Điều trị bằng bezafibrat phải kết hợp với kiểm tra cholesterol và triglycerid. Nếu kết quả điều trị không đạt được trong 3 - 4 tháng thì phải lựa chọn cách điều trị khác.

Điều chỉnh liều theo chức năng thận (nồng độ creatinin huyết thanh):

Nồng độ creatinin huyết thanh (micromol/lít)	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
≤ 135	> 60	200 mg/lần, ngày 3 lần.
136 - 225	60 - 40	200 mg/lần, ngày 2 lần.
226 - 530	40 - 15	200 mg/lần, 1 ngày 1 lần hoặc 2 ngày 1 lần.
> 530	< 15	Không sử dụng

Nếu uống bezafibrat cùng với cholestyramin thì phải dùng cách 3 giờ giữa liều cholestyramin và liều bezafibrat.

Tương tác thuốc

Bezafibrat liên kết mạnh với protein huyết thanh nên đẩy các thuốc khác ra khỏi protein, đồng thời làm thay đổi hoạt tính của P450, đặc biệt là CYP3A4. Các thuốc fibrat dùng kết hợp với các thuốc ức chế HMG CoA reductase (ví dụ: pravastatin, fluvastatin) sẽ làm tăng nhiều nguy cơ tổn thương cơ và viêm tụy cấp.

Bezafibrat kết hợp với cyclosporin làm tăng nguy cơ độc trên thận. Bezafibrat làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống, do đó tăng nguy cơ xuất huyết.

Bezafibrat làm tăng tác dụng của tolbutamid, phenytoin, các thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurê và furosemid ở bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thấp.

Bezafibrat tương tác với các thuốc gắn vào acid mật như cholestyramin, colestipol, và làm giảm hấp thu bezafibrat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Không có biểu hiện đặc trưng nào của quá liều được biết đến. Đã ghi nhận có tiêu cơ vân. Có thể gây suy thận nặng hồi phục được.

Xử trí: Ngừng thuốc ngay và giám sát chức năng thận chặt chẽ, kết hợp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ khác. Không có thuốc giải độc.

Cập nhật lần cuối: 2018.

BICALUTAMID

Tên chung quốc tế: Bicalutamide.

Mã ATC: L02BB03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc kháng androgen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 150 mg.

Dược lực học

Bicalutamid là một thuốc chống ung thư có bản chất là một chất kháng androgen không steroid, có cấu trúc và đặc tính dược lý tương tự flutamid và nilutamid.

Bicalutamid ức chế hoạt động của androgen bằng cách phong bế các thụ thể androgen trong các mô đích như tuyến tiền liệt, tủy tinh và vỏ thượng thận. Thông qua sự ức chế tổng hợp DNA và protein, việc phong bế các thụ thể androgen trong tế bào ung thư nhạy cảm với hormon có thể làm giảm sự phát triển của khối u hoặc tạm thời làm thoái triển khối u. Trên một số mô hình động vật, bicalutamid có tác dụng kháng androgen chọn lọc, tuy nhiên không thể hiện hoạt tính androgen hoặc progestin. Ái lực tương đối của bicalutamid tại thụ thể androgen lớn hơn của nilutamid và gấp 4 lần so với hydroxyflutamid - là chất chuyển hóa có hoạt tính của flutamid.

Khi bicalutamid phong bế các thụ thể androgen vùng dưới đồi sẽ ngăn cản sự ức chế ngược của testosterone lên sự giải phóng hormon luteinizing (LH), làm tăng tiết tạm thời LH. Sự tăng tiết LH kích thích sản xuất testosterone. Do vậy, các thuốc thường dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt, như thuốc có cấu trúc tương tự gonadotropin [GnRH] hay thuốc kháng androgen non-steroid khi sử dụng đơn trị ban đầu có thể làm tăng nồng độ testosterone dẫn đến giảm tác dụng của thuốc.

Dược động học

Bicalutamid được hấp thu tốt sau khi uống. Về mặt lâm sàng, chưa thấy thức ăn ảnh hưởng đến sinh khả dụng của bicalutamid. Bicalutamid được chuyển hóa mạnh ở gan. Đồng phân dạng R (R-bicalutamid) chủ yếu được chuyển hóa qua quá trình oxy hóa trong khi đồng phân dạng S (S-bicalutamid) chủ yếu được chuyển hóa qua quá trình glucuronid hóa. Chất chuyển hóa của bicalutamid được thải trừ qua thận và mật ở tỷ lệ tương đương nhau. R-bicalutamid là dạng có hoạt tính sinh học, S-bicalutamid là dạng không có hoạt tính. Hỗn hợp racemic của bicalutamid liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ 96% và lớn hơn 99% đối với R-bicalutamid. R-bicalutamid có nửa đời trong huyết tương khoảng 1 tuần và có thể lâu hơn trong suy gan nặng. Trong khi đó, dạng S được thải trừ nhanh hơn. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của R-bicalutamid là khoảng 22 microgam/ml khi dùng bicalutamid liều 150 mg/lần/ngày. Thời gian đạt tới nồng độ đỉnh của R-bicalutamid khoảng 31 giờ. Ở trạng thái ổn định, chất có hoạt tính chủ yếu (đồng phân R) chiếm 99% tổng số các đồng phân của bicalutamid. Trong một nghiên cứu lâm sàng, nồng độ trung bình của R-bicalutamid trong tinh dịch nam giới ở liều 150 mg là 4,9 microgam/ml. Lượng bicalutamid có khả năng được truyền đến người nữ ít trong thời gian giao hợp, vào khoảng 0,3 microgam/kg. Lượng này thấp hơn mức có thể gây ra những biến đổi trên con cái của động vật thí nghiệm. Dược động học của R-bicalutamid không bị ảnh hưởng bởi tuổi, suy thận hoặc suy gan nhẹ đến trung bình.

Chỉ định

Dùng đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc chống ung thư có cấu trúc tương tự GnRH hay LH như goserelin hoặc leuprolid acetat trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt tiến triển tại chỗ, nguy cơ tái phát cao, điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật cắt tinh hoàn, xạ trị hoặc điều trị