

Nếu số lượng tiểu cầu < 30 G/lít, bạch cầu trung tính < 0,75 G/lít, giảm liều điều trị mức độ 1 so với liều ban đầu (ví dụ 1,3 mg/m²/liều sẽ giảm xuống 1 mg/m²/liều, còn nếu liều ban đầu 1 mg/m²/liều sẽ giảm xuống 0,7 mg/m²/liều).

Ngừng dùng bortezomib nếu xuất hiện độc tính độ 3 không liên quan huyết học hoặc độc tính huyết học độ 4 (số lượng tiểu cầu < 25 000/mm³). Khi dấu hiệu độc tính hết, có thể bắt đầu dùng lại bortezomib với liều giảm 25% liều ban đầu (ví dụ liều 1,3 mg/m² giảm xuống 1 mg/m²; liều 1 mg/m² giảm xuống 0,7 mg/m²).

Đối với những bệnh nhân xuất hiện đau thần kinh và/hoặc đau thần kinh ngoại vi trong chế độ điều trị đơn trị hoặc kết hợp, nên có những điều chỉnh liều (xem Bệnh lý thần kinh ngoại vi ở trên).

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy bortezomib là một chất ức chế yếu các enzym cytochrom P450 1A2, 2C9, 2D6 và 3A4. Bortezomib ức chế CYP2C19, do vậy bortezomib có thể làm tăng nồng độ của những thuốc là cơ chất của enzym này.

AUC của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) tăng 35% khi sử dụng đồng thời với ketoconazol (một chất ức chế CYP3A4 mạnh). Do đó, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ khi dùng bortezomib với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ ketoconazol, hay ritonavir).

AUC của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) giảm 45% khi sử dụng đồng thời với rifampicin (chất cảm ứng CYP3A4 mạnh). Do đó, việc sử dụng đồng thời bortezomib với các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital và có St. John) không được khuyến cáo vì hiệu quả lâm sàng có thể giảm.

AUC của bortezomib (tiêm tĩnh mạch) tăng 17% khi sử dụng đồng thời với melphalan - prednison.

Không thấy tương tác giữa bortezomib (tiêm tĩnh mạch) và dexamethason (chất cảm ứng CYP3A4 yếu); giữa bortezomib và omeprazol (một chất ức chế CYP2C19 mạnh).

Hạ glucose huyết và tăng glucose huyết được báo cáo bất thường và thông thường trên bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc hạ glucose huyết dạng uống với bortezomib. Do đó, khi điều trị đồng thời với bortezomib, cần phải theo dõi chặt chẽ glucose huyết và có thể phải điều chỉnh liều thuốc hạ glucose huyết của bệnh nhân đang điều trị với thuốc hạ glucose huyết.

Tương kỵ

Thuốc này không được trộn lẫn với các chất khác trừ natri clorid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Sự khởi phát cơn hạ huyết áp cấp tính và giảm tiểu cầu với kết cục tử vong được ghi nhận ở bệnh nhân dùng gấp hai lần liều khuyến cáo.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần theo dõi các dấu hiệu sống của bệnh nhân và chăm sóc hỗ trợ thích hợp để duy trì huyết áp (như bù dịch, uống thuốc tăng huyết áp, và/hoặc thuốc làm tăng trương lực cơ) và nhiệt độ cơ thể.

Cập nhật lần cuối: 2017.

BOSENTAN

Tên chung quốc tế: Bosentan.

Mã ATC: C02KX01.

Loại thuốc: Thuốc trị tăng áp động mạch phổi, chất đối kháng thụ thể endothelin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim (dưới dạng muối monohydrat): 62,5 mg, 125 mg.

Viên nén pha hỗn dịch uống: 32 mg.

Dược lực học

Bosentan là thuốc đối kháng receptor endothelin (endothelin receptor antagonist), tác động bằng cách phong bế tác dụng của các chất nội mạch, là những chất gây co mạch mạnh. Do vậy, bosentan làm giãn nở mạch máu. Bosentan phong bế cả receptor ET_A và ET_B, trong khi ambrisentan và sitaxentan chỉ tác dụng chọn lọc trên ET_A. Bosentan được chỉ định chủ yếu trong tăng áp động mạch phổi (PAH).

Ở người lớn, bosentan cải thiện khả năng hoạt động và giảm diễn biến xấu của tình trạng lâm sàng. Nghiên cứu về hiệu quả của bosentan được chứng minh ở những người có rối loạn chức năng ở mức độ II-IV (theo phân loại của WHO) với nguyên nhân do vô căn hay di truyền là 60%, PAH kết hợp với bệnh của mô liên kết là 21% và PAH kết hợp cùng bệnh tim bẩm sinh có shunt trái - phải là 18%. Ở trẻ em từ 3 tuổi trở lên có PAH vô căn hoặc bẩm sinh, bosentan cải thiện sức kháng của động mạch phổi, giúp cải thiện khả năng hoạt động và thể lực của trẻ.

Dược động học

Hấp thu: Bosentan hấp thu qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 50%. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện sau khi uống 3 đến 5 giờ (đối với người lớn), và 1 đến 4 giờ (đối với trẻ em). Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

Phân bố, chuyển hóa: Hơn 98% gắn với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Bosentan chuyển hóa qua cytochrom P450 ở gan, phân nhóm CYP2C9, CYP3A4, và có thể cả CYP2C19. Bosentan gây cảm ứng các enzym này. Sau khi dùng đa liều, nồng độ bosentan trong huyết tương giảm dần 50% đến 60% so với khi dùng đơn liều. Bosentan chuyển hóa thành 3 chất, trong đó có một chất vẫn còn hoạt tính.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua mật, một phần qua thận (dưới 3%), độ thanh thải là 4 lít/giờ. Nửa đời thải trừ là 5 giờ.

Chỉ định

Tăng áp động mạch phổi.

Xơ cứng bì hệ thống với tình trạng loét đầu chi tiến triển.

Chống chỉ định

Huyết áp tâm thu dưới 85 mmHg.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi chưa chắc chắn kết quả thử thai âm tính.

Khi nồng độ aminotransferase lớn hơn 3 lần mức bình thường.

Porphyria cấp tính.

Dùng cùng cyclosporin hoặc glyburid.

Mẫn cảm với bosentan.

Thận trọng

Vì bosentan có nguy cơ cao gây độc cho gan nên cần kiểm tra chức năng gan trước khi điều trị, hàng tháng trong khi điều trị và sau 2 tuần mỗi khi tăng liều.

Giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit dẫn đến thiếu máu liên quan đến liều bosentan đã được báo cáo, thậm chí đến mức phải truyền máu. Vì vậy cần kiểm soát nồng độ hemoglobin trước và trong khi điều trị (kiểm soát hàng tháng trong 4 tháng đầu, sau đó cứ 3 tháng một lần). Không ngừng thuốc đột ngột.

Ứ dịch và phù ngoại vi có thể xuất hiện, đôi khi trong vài tuần đầu điều trị, dẫn đến phải ngừng điều trị và can thiệp thuốc.

Thuốc ảnh hưởng đến sinh sản như giảm số lượng tinh trùng và sự phát triển của thai nhi. Áp dụng biện pháp tránh thai trong khi dùng thuốc và tiếp tục cho đến ít nhất 1 tháng sau khi ngừng thuốc là cần thiết.

Có thể xuất hiện phù phổi, đặc biệt ở bệnh nhân có thuyên tắc mạch phổi, cần nhắc ngừng thuốc trong trường hợp này.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Đã thấy bằng chứng gây quái thai trên động vật. Do đó, tránh thai trong quá trình dùng thuốc là cần thiết (lưu ý biện pháp tránh thai bằng hormon không được chứng minh là có hiệu quả, nên cần dùng thêm 01 thuốc tránh thai khác, trừ khi có dùng dụng cụ tử cung) trong và sau liều dùng cuối cùng ít nhất 01 tháng. Khuyến cáo thử thai hàng tháng để loại trừ khả năng mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu về sự có mặt của bosentan ở sữa mẹ, hay ảnh hưởng của bosentan đến sự sản xuất sữa hoặc sự phát triển của trẻ sơ sinh. Do nguy cơ tiềm ẩn về các tác dụng phụ nghiêm trọng của bosentan như sự ứ dịch, độc tính với gan nên khuyến cáo phụ nữ không nên cho con bú trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)*Rất thường gặp và thường gặp*

Máu: giảm hemoglobin (người lớn: 57%, trẻ em: 11%), giảm hemoglobin nặng (người lớn: 3%), thiếu máu (người lớn: 3%).

Hô hấp: nhiễm trùng đường hô hấp (người lớn: 22%), tắc nghẽn mũi.

Tim mạch: ứ dịch, phù ngoại vi (người lớn: 11%).

Gan: xơ gan, tăng aminotransferase gan (người lớn: 4 - 12%, trẻ em: 2%), suy gan.

Tiêu hóa: trào ngược dạ dày - thực quản, ỉa chảy.

Khác: đau đầu, đỏ bừng mặt, đánh trống ngực, phản ứng trên da, ngứa, thiếu năng tinh trùng.

Ít gặp

Rối loạn chức năng gan, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Hiếm gặp và rất hiếm gặp

Phù mạch.

Chưa xác định được tần suất

Nhìn mờ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu nồng độ aminotransferase gan tăng cao kết hợp các triệu chứng lâm sàng, hoặc khi nồng độ bilirubin tăng cao hơn 2 lần so với bình thường.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc được dùng đường uống 2 lần/ngày (buổi sáng và buổi tối) không cùng bữa ăn.

Vì nguy cơ gây độc với gan và với thai nhi nên bosentan cần được kê đơn theo 1 quy trình nghiêm ngặt:

Kiểm tra nồng độ aminotransferase trước khi điều trị, hàng tháng trong điều trị và sau 2 tuần mỗi khi tăng liều. Ngừng điều trị nếu aminotransferase tăng kết hợp các dấu hiệu lâm sàng, hoặc khi có bilirubin tăng quá 2 lần mức bình thường.

Loại trừ khả năng có thai trước khi sử dụng bosentan bằng test thử thai. Sau đó phòng ngừa khả năng có thai bằng việc sử dụng 2 loại thuốc tránh thai trong suốt quá trình điều trị và kéo dài 1 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu bệnh nhân tránh thai bằng đặt dụng cụ tử cung hoặc đã triệt sản thì không cần dùng biện pháp tránh thai khác. Cần kiểm tra nguy cơ có thai hàng tháng bằng test thử thai.

Viên nén pha hỗn dịch cần được hòa tan trong một lượng nhỏ nước trước khi dùng.

Liều dùng*Tăng áp động mạch phổi:*

Trẻ em 3 - 12 tuổi, từ 4 - 8 kg: 16 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em 3 - 12 tuổi, từ trên 8 kg - 16 kg: 32 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em 3 - 12 tuổi, từ trên 16 kg - 24 kg: 48 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em 3 - 12 tuổi, từ trên 24 kg - 40 kg: 64 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em > 12 tuổi, dưới 40 kg: 62,5 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em > 12 tuổi, trên 40 kg: Liều như người lớn.

Người lớn: Khởi đầu 62,5 mg, 2 lần/ngày trong 4 tuần, sau đó tăng lên đến liều duy trì 125 mg, 2 lần/ngày (tối đa 1 liều là 250 mg). Tối đa 500 mg/ngày.

Xơ cứng bì hệ thống với tình trạng loét đầu chi tiến triển:

Người lớn, liều khởi đầu uống 62,5 mg, 2 lần/ngày, tăng lên sau 4 tuần tới 125 mg, 2 lần/ngày.

Người suy gan: Suy gan vừa làm tăng C_{max} và AUC của bosentan và chất chuyển hóa lên rõ rệt. Suy gan nhẹ không ảnh hưởng đến dược động học của bosentan. Chưa có nghiên cứu dược động học của bosentan ở người có suy gan nặng. Nên tránh dùng thuốc cho người suy gan vừa hoặc nặng.

Người suy thận: Ảnh hưởng của chức năng thận lên dược động học của bosentan không nhiều. Không cần chỉnh liều ở người suy thận.

Tương tác thuốc

Ciclosporin: Nồng độ bosentan tăng lên khi dùng cùng ciclosporin, đồng thời nồng độ ciclosporin cũng bị giảm xuống. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

Glyburid: Tăng nguy cơ độc tính với gan khi dùng bosentan cùng glyburid. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

Các thuốc kháng khuẩn: Nồng độ bosentan có thể giảm xuống khi phối hợp cùng rifampicin, nên tránh phối hợp.

Thuốc độc tế bào: Bosentan có thể làm giảm nồng độ huyết tương của bosutinib do đó nên tránh phối hợp.

Thuốc chống nấm: Nồng độ bosentan có thể tăng khi dùng cùng fluconazol hoặc itraconazol, do đó nên tránh phối hợp với các thuốc này.

Bosentan bị chuyển hóa bởi các CYP2C9 và CYP3A4, đồng thời gây cảm ứng các enzym này và có thể cả CYP2C19. Vì vậy có thể xảy ra tương tác với các thuốc cũng chuyển hóa bởi các enzym này hoặc gây ức chế các enzym này. Chẳng hạn qua CYP3A4, bosentan làm giảm nồng độ fentanyl, perampanel, dronedaron, nifedipin, pretomanid...

Thuốc chống đông: Cần kiểm soát tác dụng chống đông của coumarin khi dùng cùng bosentan

Thuốc kháng virus: Bosentan có thể làm giảm nồng độ indinavir; nồng độ bosentan tăng lên khi dùng cùng lopinavir và ritonavir (cần nhắc giảm liều bosentan khi dùng cùng các thuốc này); bosentan có thể làm giảm nồng độ telaprevir trong huyết tương, và nồng độ bosentan cũng có thể tăng lên khi dùng cùng thuốc này; tránh dùng cùng bosentan cũng là khuyến cáo của nhà sản xuất thuốc tipranavir.

Thuốc hạ lipid huyết: Bosentan làm giảm nồng độ simvastatin trong máu.

Thuốc tránh thai estrogen/progestogen: Bosentan có thể làm liệu pháp tránh thai bằng thuốc thất bại.

Sildenafil, tadalafil: Bosentan làm giảm nồng độ sildenafil, tadalafil trong huyết tương.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Bosentan dung nạp tốt và ít xảy ra độc tính. Đã dùng đến 2,4 g bosentan đường uống và 750 mg đường tiêm tĩnh mạch mà không xảy ra tai biến gì. Tuy nhiên, khi dùng tới 10 g đường uống đã xuất hiện tác dụng phụ. Tai biến do dùng quá liều bosentan có thể dẫn đến giãn mạch và giảm huyết áp hệ thống.

Các triệu chứng quá liều có thể gặp là nôn, buồn nôn, giảm huyết áp, chóng mặt, đỏ mồm, nhìn mờ.

Xử trí: Ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ chức năng sống,

bao gồm truyền dịch và dùng các thuốc vận mạch nếu cần thiết, nâng huyết áp bằng dopamin, norepinephrin 10 - 20 ml/kg. Kiểm soát các dấu hiệu sinh tồn, đảm bảo thông khí đầy đủ ở những bệnh nhân có suy giảm hô hấp hoặc suy TKTW. Cần nhắc dùng than hoạt nếu bệnh nhân bị ngộ độc bằng đường uống và được đưa đến sớm. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Kiểm soát enzym gan sau khi dùng liều quá cao. Kiểm tra ECG và tim mạch liên tục (nếu cần thiết), theo dõi điện giải đồ nếu bệnh nhân có nôn hoặc tiêu chảy nặng.

Cập nhật lần cuối: 2020.

BRINZOLAMID

Tên chung quốc tế: Brinzolamide.

Mã ATC: S01EC04.

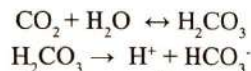
Loại thuốc: Thuốc điều trị tăng nhãn áp và co đồng tử, thuốc ức chế carbonic anhydrase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch nhỏ mắt: 10 mg/ml.

Dược lực học

Carbonic anhydrase (CA) là một enzym được tìm thấy trong nhiều mô của cơ thể bao gồm cả mắt. Carbonic anhydrase xúc tác cho phản ứng thuận nghịch liên quan đến quá trình hydrat hóa CO_2 và dehydrat hóa H_2CO_3 .



Ức chế CA trong mắt làm giảm bài tiết thủy dịch do làm chậm hình thành HCO_3^- , cản trở vận chuyển Na^+ và thủy dịch. Kết quả làm giảm nhãn áp, giảm yếu tố nguy cơ cho bệnh lý nhãn khoa như tổn thương thần kinh thị giác và mất thị lực. Brinzolamid là một chất ức chế đặc hiệu carbonic anhydrase II (CA-II), một isoenzym chủ yếu trong mắt, do vậy có tác dụng làm giảm bài tiết thủy dịch và giảm nhãn áp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi nhỏ mắt, brinzolamid có thể được hấp thu vào hệ thống tuần hoàn chung.

Phân bố: Do ái lực cao với CA-II, brinzolamid phân bố chủ yếu trong hồng cầu. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 60%.

Chuyển hóa: Trong cơ thể, brinzolamid chuyển hóa thành N-desethylbrinzolamid, sản phẩm chuyển hóa còn hoạt tính. N-desethylbrinzolamid chủ yếu gắn với CA-I và tích lũy trong hồng cầu. Nồng độ của cả brinzolamid và N-desethylbrinzolamid trong huyết tương rất thấp (< 7,5 nanogram/ml) dưới mức có thể phát hiện.

Thải trừ: Brinzolamid thải trừ chủ yếu theo cơ chế bài tiết ở thận (xấp xỉ 60%). Khoảng 20% liều ban đầu thải trừ vào nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa. Brinzolamid và N-desethylbrinzolamid là các thành phần chủ yếu trong nước tiểu cùng với < 1% các chất chuyển hóa khác N-desmethoxypropyl và O-desmethyl. Brinzolamid có nửa đời thải trừ dài vào khoảng 24 tuần.

Chỉ định

Hạ nhãn áp trong glôcôm góc mở.

Tăng nhãn áp chống chỉ định hoặc không đáp ứng với các thuốc chẹn beta-adrenergic.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với brinzolamid.

Tiền sử quá mẫn với các sulfonamid.

Suy thận nặng.

Nhiễm toan chuyển hóa tăng clorid huyết.

Thận trọng

Thuốc có thể được hấp thu toàn thân và gây ra ADR tương tự các sulfonamid khi sử dụng dưới dạng thuốc nhỏ mắt.

Thuốc có thể gây nhiễm toan chuyển hóa do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân suy thận, trẻ sinh non hoặc dưới 1 tuần tuổi, bệnh nhân có ống thận chưa hoàn thiện hoặc bất thường. Các thuốc ức chế carbonic anhydrase có thể làm giảm khả năng thực hiện các công việc cần tinh táo hoặc phối hợp thể lực. Brinzolamid dùng tại chỗ có thể hấp thu toàn thân và gây ra các tác dụng tương tự, do vậy cần thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân trên.

Thận trọng khi sử dụng brinzolamid trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống do có thể làm tăng ADR toàn thân.

Thận trọng khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân tăng nhãn áp giả bong bao và glôcôm sắc tố. Theo dõi chặt chẽ áp suất thủy dịch trên các bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trên các bệnh nhân glôcôm góc đóng.

Thận trọng và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân có giác mạc bị tổn thương như bệnh nhân đái tháo đường hoặc loạn dưỡng giác mạc, đặc biệt trên bệnh nhân sử dụng kính áp tròng, do ảnh hưởng của thuốc lên chức năng tế bào nội mô của giác mạc chưa được nghiên cứu. Các thuốc ức chế carbonic anhydrase có thể ảnh hưởng đến quá trình hydrat hóa giác mạc, đeo kính áp tròng có thể làm tăng nguy cơ này. Các chế phẩm nhỏ mắt có chứa benzalkonium có thể gây kích ứng mắt và làm mất màu kính áp tròng. Tránh để thuốc tiếp xúc với kính áp tròng. Bệnh nhân nên tháo kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc, chỉ nên đeo lại kính ít nhất 15 phút sau khi nhỏ thuốc.

Hiệu quả và tính an toàn của brinzolamid ở trẻ em từ 0 - 17 tuổi chưa được chứng minh. Không khuyến cáo dùng thuốc trên trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc tính trên sinh sản khi dùng theo đường toàn thân. Chưa đủ dữ liệu về việc sử dụng brinzolamid dạng nhỏ mắt trên phụ nữ mang thai. Không khuyến cáo dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ liệu brinzolamid hoặc các sản phẩm chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ khi dùng dưới dạng nhỏ mắt hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc được bài tiết vào sữa một lượng nhỏ sau khi dùng theo đường uống. Do không thể loại trừ nguy cơ của thuốc với trẻ bú mẹ, việc dùng thuốc cho phụ nữ trong thời kỳ cho con bú cần được cân nhắc dựa trên lợi ích - nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Mắt: nhìn mờ, kích ứng mắt, đau mắt, sung huyết mắt, thay đổi thị lực.

Tiêu hóa: rối loạn vị giác.

Ít gặp

Nhiễm trùng: viêm mũi, viêm họng, viêm xoang.

Máu và hạch bạch huyết: giảm hồng cầu, tăng clorid huyết.

Tâm - thần kinh: lãnh đạm, trầm cảm, giảm ham muốn tình dục, ác mộng, lo âu, hoảng sợ, rối loạn vận động, suy giảm trí nhớ, chóng