

bong da gặp ở 1 - 10% số người bệnh.

#### Ít gặp

Teo da, viêm nang, tăng calci huyết, tăng calci niệu, tăng sắc tố mô, tăng nhạy cảm với ánh sáng.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu người bệnh bị kích ứng da.

Nếu xuất hiện tăng calci huyết, cần ngừng dùng thuốc cho tới khi calci huyết trở về bình thường.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Người lớn

Bệnh vảy nến mảng: Bôi kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol thành một lớp mỏng vào vùng da bị bệnh, xoa nhẹ nhàng để thuốc ngấm hết. Bôi thuốc mỡ 1 - 2 lần/ngày hoặc bôi kem 2 lần/ngày (sáng và chiều). Thời gian điều trị: Không quá 8 tuần.

Bệnh vảy nến da đầu mạn tính, nặng vừa: Dùng dung dịch calcipotriol. Trước khi bôi thuốc cần chải tóc để làm trơn và loại bỏ hết các vảy da. Rẽ tóc để dễ bôi thuốc vào các tổn thương trên da đầu. Chỉ bôi thuốc lên những tổn thương nhìn thấy được, chà xát nhẹ nhàng để thuốc ngấm vào da đầu, bôi thuốc 2 lần/ngày. Thời gian điều trị: Không quá 8 tuần. Không bôi thuốc vào những phần da đầu không bị bệnh. Cần thận trọng không để thuốc chảy xuống trán.

Không nên dùng quá 100 g kem/thuốc mỡ hoặc quá 60 ml dung dịch bôi da đầu calcipotriol trong 1 tuần. Nhưng khi dùng phối hợp các dạng thuốc đồng thời thì dùng tối đa 60 g kem/thuốc mỡ với 30 ml dung dịch; hoặc 30 g kem/thuốc mỡ với 60 ml dung dịch trong một tuần (không quá 5 mg calcipotriol/tuần).

##### Trẻ em $\geq 6$ tuổi

Bôi kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol 2 lần/ngày. Liều dùng tối đa trong 1 tuần cho trẻ em 6 - 12 tuổi là 50 g, cho trẻ trên 12 tuổi là 75 g kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol.

Dung dịch calcipotriol không được cấp phép dùng cho trẻ em. Thuốc mỡ calcipotriol không được cấp phép dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi.

#### Ghi chú

Hiệu quả của thuốc trên các bệnh lý da khác không phải vảy nến chưa được chứng minh.

Tránh không để thuốc tiếp xúc với mắt, mắt, niêm mạc và những vùng da không bị bệnh. Rửa sạch bằng nước nếu vô tình để thuốc tiếp xúc với những vùng này.

Không được băng kín sau khi bôi thuốc. Với các nếp gấp da, cần bôi thật ít thuốc vì dễ gây kích ứng. Người bệnh cần rửa sạch tay sau khi bôi thuốc để tránh vô tình làm thuốc dính vào mặt, mắt hoặc những phần da không cần bôi thuốc.

Kết quả điều trị với kem hoặc dung dịch calcipotriol 0,005% ngày 2 lần bôi thấy rõ kết quả trong vòng 2 tuần. Sau 8 tuần điều trị, bệnh tiếp tục được cải thiện ở 50% hoặc 31% số người bệnh tùy theo dùng thuốc mỡ hay dung dịch tương ứng; chỉ có 4% (dùng thuốc mỡ) hoặc 14% số người bệnh (dùng dung dịch) hết các tổn thương. Nếu bệnh không đỡ hoặc nặng lên (thường trong vòng 2 - 8 tuần), cần phải khám lại.

Thuốc có thể gây kích ứng thoáng qua tại tổn thương hoặc vùng da xung quanh đó sau khi bôi. Chú ý, không được gãi vùng da bị kích ứng. Ngừng thuốc nếu kích ứng da kéo dài hoặc người bệnh bị nổi mẩn trên mặt hoặc tình trạng bệnh xấu hơn.

#### Tương tác thuốc

Khi dùng thuốc mỡ calcipotriol đồng thời với điều trị bằng ánh sáng tử ngoại B, cần bôi thuốc ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi chiếu tia cực tím để tránh làm giảm tác dụng của tia tử ngoại cũng như của calcipotriol.

Sử dụng đồng thời calcipotriol và acid salicylic ngoài da có thể gây bất hoạt calcipotriol.

Calcipotriol có thể bị giảm tác dụng bởi orlistat.

#### Tương kỵ

Dung dịch calcipotriol dễ cháy, cần tránh tiếp xúc nguồn lửa.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Calcipotriol bôi ngoài da có thể hấp thu với lượng đủ để có tác dụng toàn thân. Khi bôi thuốc với lượng lớn, có thể gây tăng calci huyết. Triệu chứng của tăng calci huyết bao gồm: chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, hạ huyết áp, trầm cảm, thờ ơ và hôn mê.  
**Xử trí:** Ngừng điều trị cho tới khi chỉ số này trở về bình thường.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

## CALCITONIN

**Tên chung quốc tế:** Calcitonin.

**Mã ATC:** H05BA01 (calcitonin cá hồi tổng hợp).

H05BA02 (calcitonin lợn tự nhiên)

H05BA03 (calcitonin người tổng hợp).

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế tiêu xương, chống loãng xương, chống tăng calci huyết.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa calcitonin cá hồi: Ống tiêm 50 đvqt/ml, 100 đvqt/ml, 200 đvqt/ml, 400 đvqt/2 ml.

Thuốc tiêm chứa calcitonin người: Lọ bột pha tiêm 0,5 mg, kèm theo dung dịch pha tiêm.

0,5 mg calcitonin ở người tương đương 50 đvqt calcitonin cá hồi.

#### Dược lực học

Calcitonin là hormon do tế bào cận nang của tuyến giáp bình thường ở các động vật và do tuyến cuối mang ở cá tiết ra, là polypeptid chứa 32 acid amin.

Ở người, quá trình bài tiết và sinh tổng hợp calcitonin được điều hòa bởi nồng độ calci huyết tương. Calcitonin có tác dụng hạ calci huyết chủ yếu do ức chế quá trình hủy cốt bào, và một phần trên việc tăng thải trừ calci và phosphat qua thận. Calcitonin có thể làm giảm nồng độ calci huyết thanh ở người tăng calci huyết do carcinom, đa u tủy xương hoặc cường tuyến cận giáp tiên phát. Nồng độ calci huyết thanh có khuynh hướng giảm mạnh hơn khi điều trị bằng calcitonin trên bệnh nhân có nồng độ calci huyết thanh cao. Calci huyết thanh giảm vào khoảng 2 giờ sau liều tiêm calcitonin cá hồi đầu tiên và kéo dài trong khoảng 6 - 8 giờ.

Calcitonin có chức năng điều hòa đối với chuyển hóa chất khoáng, tích cực ngăn ngừa tiêu xương. Thuốc có thể được sử dụng để dự phòng mất xương.

Trong bệnh xương Paget (viêm xương biến dạng), calcitonin làm giảm tốc độ chuyển hóa xương, do làm giảm sự tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh và giảm bài tiết hydroxyprolin trong nước tiểu. Các thay đổi sinh hóa này làm xương được tạo ra bình thường hơn. Chuyển hóa xương thường giảm khoảng 30 - 50% sau khoảng 6 tháng dùng liệu pháp calcitonin. Tốc độ tiêu xương càng cao, tác dụng ức chế tiêu xương do điều trị bằng calcitonin càng rõ.

Tác dụng dược lý của calcitonin cá hồi và calcitonin người giống nhau, nhưng với một khối lượng như nhau thì calcitonin cá hồi có hoạt tính mạnh hơn (khoảng 50 lần, so với calcitonin người) và có thời gian tác dụng dài hơn. Do vậy phần lớn các sản phẩm calcitonin trên thị trường hiện nay có nguồn gốc cá hồi.



**Dược động học**

**Hấp thu:** Calcitonin là polypeptid nên bị phá hủy ở dạ dày, do đó thuốc được dùng theo đường tiêm.

Sau khi tiêm, calcitonin được hấp thu trực tiếp vào tuần hoàn. Nồng độ trong huyết tương đạt được 0,1 - 0,4 nanogam/ml sau khi tiêm dưới da 200 đvqt. Sau khi tiêm tĩnh mạch, calcitonin bắt đầu có tác dụng ngay.

Sau khi tiêm bắp hoặc dưới da, calcitonin bắt đầu có tác dụng sau khoảng 15 phút, hiệu lực tối đa đạt được sau khoảng 4 giờ và tác dụng kéo dài từ 8 - 24 giờ. Tác dụng kéo dài từ 30 phút - 12 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng của thuốc theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da lần lượt là 66% và 71%.

**Phân bố:** Thuốc liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 30 - 40%. Thể tích phân bố của thuốc xấp xỉ 0,15 - 0,3 lít/kg.

**Chuyển hóa:** Calcitonin chuyển hóa nhanh chủ yếu ở thận, ở máu và mô ngoại biên.

**Thời gian:** Nửa đời thải trừ của calcitonin người khoảng 60 phút, calcitonin cá hồi khoảng 70 - 90 phút. Các chất chuyển hóa không có hoạt tính và một lượng nhỏ (0,1%) calcitonin dưới dạng không đổi bài tiết ra nước tiểu.

**Chỉ định**

Dự phòng mất xương cấp tính do bất động đột ngột như bị gãy xương do loãng xương. Điều trị bệnh Paget (viêm xương biến dạng), khi các điều trị khác không hiệu quả hoặc không thích hợp, ví dụ trong trường hợp bệnh nhân suy thận nặng.

Tăng calci huyết ác tính.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với calcitonin, protein cá hồi.

Giảm calci huyết.

**Thận trọng**

Calcitonin cá hồi có bản chất là protein tự nhiên, cần cần nhắc nguy cơ phản ứng dị ứng toàn thân khi sử dụng thuốc, cần có sẵn các biện pháp điều trị hỗ trợ nếu phản ứng quá mẫn xảy ra. Phản ứng quá mẫn nặng đe dọa tính mạng đã được ghi nhận trên các bệnh nhân sử dụng calcitonin đường tiêm. Test kích ứng trên da nên được thực hiện trước khi khởi đầu điều trị trên các bệnh nhân nghi ngờ mẫn cảm với calcitonin.

Nguy cơ hạ calci huyết có thể xảy ra sau khi tiêm calcitonin. Cần có sẵn thuốc tiêm chứa calci đặc biệt trong một vài liều đầu sử dụng calcitonin dạng tiêm.

Bệnh nhân điều trị kéo dài với calcitonin đường tiêm nên định kỳ kiểm tra cận nước tiểu do các chất thải có chứa tế bào biểu mô ống thận đã được ghi nhận trên một số người tình nguyện sử dụng calcitonin trong nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên loãng xương do bất động.

**Trẻ em:** Do còn thiếu dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc cho trẻ em, không khuyến cáo dùng thuốc trên trẻ em.

Tránh dùng calcitonin kéo dài vì có nguy cơ bị ung thư. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Thống kê trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên các bệnh nhân thoái hóa khớp và bệnh nhân loãng xương cho thấy calcitonin làm tăng đáng kể nguy cơ mắc ung thư so với placebo. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh nguy cơ mắc ung thư ở các bệnh nhân điều trị bằng calcitonin tăng khoảng 0,7% đến 2,4% so với giả dược khi điều trị lâu dài. Bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng nói trên được điều trị bằng calcitonin dạng uống hoặc xịt mũi, tuy nhiên có khả năng có mối liên quan giữa nguy cơ

ung thư và việc sử dụng calcitonin qua các đường khác như tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, đặc biệt khi sử dụng dài hạn. Do vậy, tất cả các chế phẩm có calcitonin không được dùng để điều trị loãng xương sau mãn kinh, đối với các bệnh khác, phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng và trong thời gian ngắn nhất.

**Thời kỳ mang thai**

Trong một nghiên cứu độc tính sinh sản trên động vật, tiêm dưới da calcitonin cho thỏ mang thai với liều gấp 14 - 56 lần liều khuyến cáo trên người đã làm giảm cân nặng của thỏ con khi sinh ra. Do calcitonin không qua nhau thai, nên ADR trên thai có thể do tác dụng của sản phẩm chuyển hóa của calcitonin. Chỉ dùng thuốc tiêm calcitonin cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ lớn hơn nguy cơ cho thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Calcitonin ức chế tiết sữa ở động vật. Chưa biết liệu calcitonin có được phân bố vào sữa hay không. Cho đến nay vẫn chưa có các nghiên cứu xác định mức độ hấp thu calcitonin từ sữa ở trẻ bú mẹ. Không khuyến cáo dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

ADR phụ thuộc vào liều, các triệu chứng thường gặp như đỏ bừng kiểu giãn mạch ở mặt và toàn thân, lạnh, viêm mũi, khó thở, buồn nôn có thể xảy ra ở 15 - 20% số người dùng thuốc, nhưng phần lớn không cần ngừng thuốc. Các triệu chứng này thường giảm dần khi tiếp tục điều trị. ADR nguy hiểm nhất là tăng tỷ lệ ung thư các loại do dùng calcitonin lâu dài (xem Thận trọng).

**Thường gặp**

Tim mạch: đỏ bừng, đỏ hoặc cảm giác châm kim ở mặt, ở tai, tay hoặc chân, tăng huyết áp.

Hô hấp: viêm mũi sung huyết, viêm xoang, viêm họng, co thắt phế quản, viêm đường hô hấp trên.

TKTW: trầm cảm, choáng váng, yếu mệt.

Thần kinh - cơ - xương: đau lưng, đau khớp, đau cơ, dị cảm.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy và chán ăn, rối loạn tiêu hóa, đau bụng, táo bón.

Mắt: viêm kết mạc, chảy nước mắt bất thường.

Da: ban đỏ.

Tại chỗ: phù ở chỗ tiêm.

Niệu - sinh dục: đái rắt, đa niệu, viêm bàng quang.

Khác: hội chứng giống cúm, bệnh hạch bạch huyết.

**Ít gặp**

Tim mạch: hạ huyết áp, tim đập nhanh, phù.

TKTW: ớn lạnh, nhức đầu, chóng mặt, và hoa mắt.

Da: mày đay, và ngứa.

Hô hấp: thờ ngắn.

Toàn thân: sốt.

**Hiếm gặp**

Sốc phản vệ.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nên tiến hành thử phản ứng dị ứng ở da trước khi bắt đầu điều trị bằng calcitonin cho các bệnh nhân có nghi ngờ mẫn cảm với calcitonin hoặc có tiền sử dị ứng với các protein lạ. Phải sẵn sàng có ngay adrenalin để xử lý phản ứng có thể xảy ra.

Trong điều trị tăng calci huyết, nên thường xuyên kiểm tra nồng độ calci huyết thanh, người bệnh nên dùng chế độ ăn ít calci và uống đủ nước.

Định kỳ theo dõi nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh và lượng hydroxyprolin (nếu có thể) trong nước tiểu 24 giờ, đánh giá



những triệu chứng của xương cho các bệnh nhân mắc chứng xương Paget để xác định hiệu quả và điều chỉnh liều dùng của calcitonin.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** 0,5 mg calcitonin người tương đương 50 đvqt calcitonin cá hồi.

Tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch chậm. Dựa trên bằng chứng việc sử dụng lâu dài calcitonin làm tăng nguy cơ ung thư, thời gian điều trị ở tất cả các chỉ định cần được giới hạn ngắn nhất có thể và sử dụng ở mức liều thấp nhất mà vẫn có hiệu quả.

#### Liều dùng

**Dự phòng mất xương cấp tính do bất động đột ngột, như bị gãy xương do loãng xương:** Người lớn: Liều khuyến cáo 100 đvqt, 1 lần/ngày hoặc 50 đvqt, 2 lần/ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Giảm liều xuống 50 đvqt, 1 lần/ngày khi bệnh nhân bắt đầu có thể cử động. Đợt điều trị được khuyến cáo kéo dài 2 tuần, tối đa là 4 tuần do tăng nguy cơ ung thư khi sử dụng lâu dài calcitonin.

#### Bệnh Paget:

Người lớn: Liều khuyến cáo 100 đvqt, 1 lần/ngày tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tuy nhiên mức liều tối thiểu 50 đvqt, 3 lần/tuần vẫn có hiệu quả sinh hóa và lâm sàng. Mức liều nên được hiệu chỉnh phù hợp với tình trạng bệnh nhân. Việc điều trị nên kết thúc ngay sau khi bệnh nhân có đáp ứng và các triệu chứng thoái lui. Thời gian điều trị thông thường tối đa là ba tháng do tăng nguy cơ ung thư khi sử dụng kéo dài calcitonin. Trong trường hợp ngoại lệ như bệnh nhân có khả năng bị gãy xương bệnh lý, thời gian điều trị có thể kéo dài tối đa 6 tháng.

Việc điều trị định kỳ có thể tiến hành ở các bệnh nhân nói trên sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ ung thư khi sử dụng lâu dài calcitonin.

Hiệu quả của calcitonin có thể được theo dõi bằng cách đánh giá các dấu hiệu tái cấu trúc xương, chẳng hạn như hoạt độ alkaline phosphatase huyết thanh hoặc nồng độ hydroxyprolin hoặc deoxypyridinolin niệu.

#### Tăng calci huyết ác tính

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: Người lớn: 100 đvqt, mỗi 6 - 8 giờ (tối đa 400 đvqt/liều, trong mỗi 6 - 8 giờ), hiệu chỉnh liều theo đáp ứng. Tiêm truyền tĩnh mạch: Người lớn: 10 đvqt/kg, trong các trường hợp nặng hoặc cấp cứu, tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong thời gian trên 6 giờ.

Bệnh nhân suy thận: Do thuốc bị chuyển hóa chủ yếu ở thận do vậy cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

#### Tương tác thuốc

Trong điều trị tăng calci huyết, dùng đồng thời calcitonin và những chế phẩm có chứa calci hoặc vitamin D, kể cả calcifediol và calcitriol có thể đối kháng với tác dụng của calcitonin. Trong điều trị những bệnh khác, phải dùng những chế phẩm có chứa calci và vitamin D sau khi dùng calcitonin 4 giờ.

Calcitonin làm tăng hệ số thanh thải lithi ở thận, do đó cần theo dõi nồng độ lithi huyết thanh ở người bệnh khi bắt đầu dùng calcitonin. Tránh dùng ethanol trong khi dùng calcitonin, vì có thể làm tăng nguy cơ loãng xương.

Do những ảnh hưởng trên nồng độ calci huyết thanh, cần hiệu chỉnh liều glycosid tim hoặc các thuốc chẹn kênh calci trên các bệnh nhân đang dùng calcitonin.

#### Tương kỵ

Tương tự các thuốc có bản chất peptid khác, calcitonin có thể được

hấp phụ vào các dụng cụ bằng nhựa dùng để tiêm truyền, do vậy dung dịch tiêm truyền nên chứa một số protein có tác dụng ngăn cản quá trình hấp phụ để tránh làm giảm tiềm lực của thuốc.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Quá liều calcitonin có thể gây hạ calci huyết. Triệu chứng của hạ calci huyết (nồng độ calci trong huyết thanh dưới 8 mg/dl) là tê cóng, cảm giác kim châm vùng xung quanh miệng, đầu ngón tay và ngón chân. Những dấu hiệu này có nguồn gốc thần kinh - cơ, bao gồm tăng phản xạ gân, dấu hiệu Chvostek dương tính, chuột rút ở cơ và bụng, triệu chứng tương tự bệnh uốn ván với co cứng cổ tay, bàn chân, co giật (khi có thiếu hụt nặng), và kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

**Xử trí:** Khi hạ calci huyết xảy ra, phải ngừng điều trị calcitonin. Có thể làm giảm nhẹ các triệu chứng cấp tính bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch calci gluconat hoặc calci clorid. Người bệnh cần phải điều trị thay thế kéo dài, có thể uống calci lactat kèm theo vitamin D hoặc không.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## CANDESARTAN CILEXETIL

**Tên chung quốc tế:** Candesartan cilexetil.

**Mã ATC:** C09CA06.

**Loại thuốc:** Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 4 mg, 8 mg, 16 mg và 32 mg.

#### Dược lực học

Candesartan là chất đối kháng thụ thể angiotensin II. Angiotensin II có tác dụng co cơ trơn mạch máu, đồng thời kích thích giải phóng aldosteron, gây tái hấp thu natri và nước. Kết quả cuối cùng của các tác dụng này làm tăng huyết áp. Candesartan cilexetil là một tiền thuốc hầu như ít có tác dụng dược lý, được thủy phân trong quá trình hấp thu ở đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn cạnh tranh vào thụ thể AT<sub>1</sub>, ngăn cản angiotensin II gắn vào thụ thể, ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Sau khi uống, candesartan cilexetil dạng ester được thủy phân bởi esterase đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan ngay trong quá trình hấp thu qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch và khoảng 14% khi dùng dưới dạng viên nén. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ.

**Phân bố:** Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố của candesartan khoảng 0,13 lit/kg.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Candesartan được chuyển hóa một phần nhỏ qua gan bởi cytochrom P450, isoenzym CYP2C9 thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Thuốc được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua phân và nước tiểu. Nửa đời thải trừ của candesartan khoảng 9 giờ (dao động từ 5 - 9 giờ tùy thuộc vào liều dùng). Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/phút/kg và giảm trên bệnh nhân suy thận. Candesartan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil đánh dấu 14C, khoảng 33% liều dùng