

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 AT₁, 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

được tìm thấy trong nước tiểu và 67% trong phân. Khi tiêm tĩnh mạch candesartan đánh dấu 14C, tỷ lệ được phát hiện trong nước tiểu và phân tương ứng khoảng 59% và 36%.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Khi dùng liều bằng nhau, nồng độ candesartan trong huyết tương ở người cao tuổi cao hơn người trẻ (nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80% so với người trẻ tuổi). Dược động học của candesartan diễn biến tuyến tính ở người cao tuổi. Candesartan và chất chuyển hoá không hoạt tính không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều ngày uống 1 lần, lặp lại nhiều ngày. Không cần điều chỉnh liều khởi đầu.

Trẻ em dưới 18 tuổi: chưa được nghiên cứu.

Suy thận: Nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao ở người tăng huyết áp có suy thận. Sau khi uống đa liều, AUC và nồng độ đỉnh tăng khoảng gấp đôi ở người suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m²) so với người có chức năng thận bình thường. Candesartan không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu. Trên bệnh nhân suy tim kèm suy thận nhẹ và vừa, AUC_{0-72 giờ} cao hơn lần lượt tương ứng là 36% và 65%, nồng độ đỉnh cao hơn lần lượt tương ứng là 15% và 55%.

Suy gan nhẹ và vừa: Sau khi uống liều đơn 16 mg candesartan, AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan vừa. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan vừa.

Chỉ định

Tăng huyết áp (dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc khác).

Suy tim: Điều trị suy tim độ II - IV theo phân loại của Hội tim New York (NYHA) ở bệnh nhân có suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu ≤ 40%) khi bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE).

Chống chỉ định

Quá mẫn với candesartan cilexetil.

Người mang thai ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Ứ mật.

Trẻ em dưới 1 tuổi.

Phối hợp với các chế phẩm chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m²).

Thận trọng

Tác động trên tim mạch: Thuốc có thể gây tụt huyết áp. Nguy cơ này sẽ tăng trên bệnh nhân mất nước mất muối, sử dụng lợi tiểu kéo dài, suy tim, thủng mạch máu. Đối với bệnh nhân suy tim, có thể cần giảm tạm thời liều lượng của candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu, đồng thời cần giám sát chặt chẽ huyết áp trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Các phản ứng mẫn cảm: Phản ứng kiểu phản vệ và/hoặc phù mạch, đã được báo cáo sau khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, trong đó có candesartan. Vì vậy, candesartan không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch dù có hoặc không có liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE hay các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Tác động trên thận: Do hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAA) có vai trò quan trọng trong duy trì áp lực lọc cầu thận, các thuốc tác động lên hệ RAA (thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II - kể cả candesartan cilexetil) có nguy cơ ảnh hưởng đến mức lọc cầu thận. Đặc biệt, trên các bệnh nhân suy tim, quá trình tưới máu thận đã bị hạn chế, nếu sử dụng các thuốc này, có thể làm ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng thận (gây thiếu niệu, tăng

urê huyết tiến triển, suy thận, thậm chí tử vong). Đã có báo cáo về phản ứng có hại là tăng creatinin huyết thanh trên bệnh nhân suy tim dùng candesartan cilexetil. Do đó, cần giám sát chặt chẽ creatinin huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó. Các bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân dùng đồng thời thuốc lợi tiểu cũng là những trường hợp tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng các thuốc tác động trên hệ RAA.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các bệnh nhân suy tim sung huyết sử dụng candesartan cilexetil, đặc biệt nếu dùng phối hợp với các thuốc ức chế ACE và/hoặc các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton). Cần giám sát kali huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Thận trọng khi bệnh nhân dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II phải đại phẫu và gây mê vì nguy cơ tụt huyết áp, có thể do ức chế thứ phát hệ RAA.

Thời kỳ mang thai

Không khuyến cáo dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trong 3 tháng đầu của thai kỳ, chống chỉ định dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chưa thấy tai biến khi dùng candesartan trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng cần phải ngừng candesartan càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu candesartan có tiết vào sữa mẹ hay không. Do tiềm tàng nguy cơ có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng thuốc để điều trị tăng huyết áp, ADR thường nhẹ, nhất thời, tương đương với nhóm chứng (dùng giả dược placebo). Tần suất ADR không liên quan đến tuổi, liều dùng, chủng tộc.

Thường gặp

Chuyển hóa: tăng kali huyết (thường gặp trên bệnh nhân suy tim).

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, hoa mắt.

Tiết niệu (thường gặp trên bệnh nhân suy tim): suy thận, tăng creatinin huyết.

Tim mạch: hạ huyết áp (thường gặp trên bệnh nhân suy tim).

Khác: nhiễm khuẩn hô hấp.

Hiếm gặp

Cơ - xương: đau lưng, đau khớp, đau cơ.

Gan mật: tăng enzym gan, viêm gan.

Da: phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.

Chuyển hóa: giảm natri huyết, tăng kali huyết (hiếm gặp trên bệnh nhân tăng huyết áp).

Hô hấp: ho.

Máu: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Tiết niệu (hiếm gặp trên bệnh nhân tăng huyết áp): suy thận.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có biểu hiện tụt huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa. Nếu hạ

huyết áp nặng, cần nhắc truyền dịch natri clorid 0,9%.

Nếu có dấu hiệu phù mạch, cần ngừng thuốc ngay. Nếu phù mạch nặng, nguy cơ tắc nghẽn đường hô hấp, có thể cần dùng adrenalin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Candesartan cilexetil được dùng đường uống, có thể uống lúc đói hoặc no.

Tăng huyết áp

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Người lớn (kể cả người cao tuổi): Liều khởi đầu là 8 mg ngày một lần (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn, 16 mg ngày một lần). Cứ sau mỗi 4 tuần, nếu huyết áp giảm chưa đạt yêu cầu và bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc thì tăng liều thêm 8 mg/ngày cho đến khi huyết áp đạt mục tiêu hoặc đến liều tối đa 32 mg/ngày (dùng 1 lần hoặc chia thành hai lần trong ngày). Ở liều có đáp ứng, huyết áp thường giảm sau 2 tuần và giảm tối đa sau 4 - 6 tuần. Nếu đơn trị liệu bằng candesartan không hiệu quả, có thể phối hợp với thuốc khác hoặc thay thuốc.

Trẻ em trên 1 tuổi đến dưới 6 tuổi: Liều khởi đầu 0,2 mg/kg/ngày, chia thành 1 đến 2 lần trong ngày, chuẩn dần liều theo đáp ứng đến liều tối đa 0,4 mg/kg/ngày, liều thông thường trong khoảng từ 0,05 - 0,4 mg/kg/ngày.

Trẻ em từ 6 tuổi đến dưới 17 tuổi: Cân nặng dưới 50 kg, dùng liều khởi đầu 4 mg/ngày, chia thành 1 đến 2 lần trong ngày, chuẩn dần liều theo đáp ứng đến liều tối đa 8 mg/ngày (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn đến 8 mg/ngày, liều tối đa đến 32 mg/ngày). Cân nặng từ 50 kg trở lên, dùng liều khởi đầu 8 mg/ngày, chuẩn dần liều theo đáp ứng, tối đa 16 mg/ngày (ở Hoa Kỳ cho phép dùng tương tự liều người lớn).

Suy gan nhẹ và trung bình, suy thận, giảm thể tích nội mạch: Liều khởi đầu 4 mg/ngày. Sử dụng thận trọng đối với người suy thận có GFR < 15 ml/phút/1,73 m².

Suy tim

Người lớn

Liều khởi đầu: 4 mg/lần, ngày một lần. Cứ sau mỗi hai tuần nếu không đáp ứng có thể tăng liều gấp đôi đến tối đa 32 mg/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được. Cần giám sát chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân trong quá trình tăng liều.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh dùng đồng thời candesartan với amodiaquin. Candesartan có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Amifostin, các thuốc chống trầm cảm (không điển hình), các thuốc gây hạ huyết áp, NSAID, ciprofloxacin (toàn thân), cyclosporin, drospirenon, duloxetine, levodopa, lithi, lợi tiểu giữ kali, natri phosphat.

Các chất có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của candesartan: Alfuzosin, aliskiren, brimonidin (tại chỗ), các barbiturat, các thuốc ức chế phosphodiesterase 5, canagliflozin, dapoxetine, diazoxid, eprelone, heparin, heparin phân tử lượng thấp, molsidomin, muối kali, nicorandil, obinutuzumab, pentoxifylin, tolvaptan, trimethoprim.

Các chất có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của candesartan: Amphetamin, methylphenidat, yohimbin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất là tụt huyết áp, chóng mặt.

Xử trí: Nếu xảy ra triệu chứng tụt huyết áp, cần điều trị hỗ trợ và giám sát dấu hiệu sinh tồn. Nên đặt người bệnh ở tư thế nằm ngửa, nâng cao chân. Cần nhắc truyền dịch (dung dịch natri clorid 0,9%) để tăng thể tích tuần hoàn khi cần. Trong trường hợp các biện pháp trên chưa đủ, có thể phải cho dùng thuốc cường giao cảm.

Cần nhắc dùng than hoạt tính. Thảm phân máu không thải loại được candesartan do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

Cập nhật lần cuối: 2016.

CAPECITABIN

Tên chung quốc tế: Capecitabine.

Mã ATC: L01BC06.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 150 mg, 300 mg, 500 mg.

Dược lực học

Capecitabin hầu như không có tác dụng dược lý cho đến khi được chuyển thành 5-fluorouracil (5-FU - một thuốc chống chuyển hóa) trong cơ thể. 5-FU được tạo ra từ capecitabin trong nhiều mô ung thư có nồng độ cao hơn so với 5-FU được tạo ra trong các mô xung quanh nên giảm độc tính toàn thân. Ở tế bào lành và tế bào ung thư, 5-FU được chuyển hóa thành 5-fluoro-2'-deoxyuridin 5'-monophosphat (FdUMP) và 5-fluorouridin triphosphat (FUTP). Những chất chuyển hóa này gây độc tế bào thông qua hai cơ chế khác nhau. Thứ nhất, FdUMP và đồng yếu tố folat (N⁵-10-methylenetetrahydrofolat) gắn vào thymidylat synthase (TS) bằng liên kết đồng hóa trị để tạo ra phức hợp bậc ba dẫn đến ức chế sự tạo thành thymidylat từ 2'-deoxyuridylyat. Thymidylat là tiền chất của thymidin triphosphat-chất cần thiết để tổng hợp DNA. Do đó sự thiếu hụt thymidylat dẫn đến ức chế phân chia tế bào. Thứ hai, FUTP có thể gắn vào RNA thay cho uridin triphosphat, tạo ra RNA sai lệch nên ảnh hưởng lên quá trình xử lý RNA và sự tổng hợp protein. Capecitabin có tác dụng lên các khối u ghép khác loài kháng fluorouracil; cho thấy có sự kháng chéo không hoàn toàn giữa hai thuốc này.

Dược động học

Các thông số dược động học của capecitabin có thể ảnh hưởng bởi chủng tộc người và độ tuổi. Theo một nghiên cứu, C_{max} và AUC của capecitabin giảm lần lượt 36% và 24% ở người Nhật Bản so với người da trắng.

Hấp thu: Capecitabin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa với ít nhất 70% liều capecitabin uống vào được hấp thu. C_{max} của capecitabin đạt sau khoảng 1,5 giờ (T_{max}) còn nồng độ đỉnh của 5-FU đạt được sau 2 giờ. Theo một nghiên cứu, C_{max} và AUC của 5-FU có sự khác nhau rất lớn giữa các cá thể (lớn hơn 85%). Thức ăn làm giảm tốc độ và mức hấp thu dẫn tới C_{max} và AUC của capecitabin giảm lần lượt 60% và 35%; C_{max} và AUC của 5-FU giảm lần lượt là 43% và 21%. Thức ăn cũng làm T_{max} của capecitabin và 5-FU cũng tăng thêm 1,5 giờ.

Phân bố: Capecitabin và các chất chuyển hóa được phân bố ở khối u, ở niêm mạc ruột, huyết tương, gan và các mô khác. Thử nghiệm trên động vật cho thấy thuốc và các chất chuyển hóa không dễ dàng qua hàng rào máu - não. Không rõ thuốc hoặc các chất chuyển hóa có được phân bố vào dịch não tủy, mô não, sữa mẹ hay nhau thai ở người hay không. Nồng độ 5-FU ở khối u cao hơn nồng độ ở các mô lành xung quanh, ở huyết tương hoặc ở các cơ. Tỷ lệ gắn vào