

tăng huyết áp và loạn động.

Selegilin (thuốc ức chế MAO-B) có thể làm tăng những tác dụng không mong muốn của levodopa và có thể cần phải giảm liều carbidopa - levodopa 10 - 30% khi bắt đầu dùng selegilin.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều cấp tính carbidopa - levodopa về cơ bản giống như điều trị quá liều cấp tính levodopa; tuy nhiên pyridoxin không làm mất tác dụng của chế phẩm này.

Có thể dùng những biện pháp hỗ trợ chung, cùng với rửa dạ dày ngay nếu uống chưa lâu. Cần truyền dịch tĩnh mạch một cách thận trọng và duy trì thông khí thích hợp. Cần theo dõi điện tâm đồ và quan sát người bệnh cẩn thận về loạn nhịp tim; nếu cần thiết, phải dùng liệu pháp chống loạn nhịp thích hợp.

Phải xem xét khả năng người bệnh có thể đã dùng những thuốc khác cùng với viên nén carbidopa - levodopa. Không biết rõ giá trị của thẩm tách khi quá liều carbidopa - levodopa.

Thông tin bổ sung

Về những nguyên tắc hướng dẫn trong điều trị bệnh Parkinson, xem thêm:

Bromocriptin (để làm giảm nguy cơ loạn động và hiệu ứng “tiền - thoái”, hoặc đôi khi là liệu pháp đơn, dùng cho người bệnh trẻ tuổi).

Apomorphin (để chẩn đoán cũng như chống lại những dao động vận động “tiền - thoái”).

Thuốc ức chế monoamin oxydase: *Selegilin*, để phong bế MAO-B là enzym cần thiết phân giải dopamin trong hệ thần kinh trung ương. Selegilin kéo dài nửa đời của dopamin và làm giảm nhu cầu về levodopa.

Amantadin, không có hiệu quả với mọi người bệnh. Những thuốc chống tiết *acetylcholin*, không được khuyến dùng trong điều trị thường quy bệnh Parkinson.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CARBIMAZOL

Tên chung quốc tế: Carbimazole.

Mã ATC: H03BB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp, dẫn chất thioimidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 15 mg và 20 mg.

Dược lực học

Carbimazol là một thuốc kháng giáp trạng tổng hợp, dẫn chất thioimidazol (imidazol có lưu huỳnh). Trong cơ thể, carbimazol bị chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành thiamazol. Vì vậy, cơ chế tác dụng của carbimazol cũng là cơ chế của thiamazol. Thuốc ức chế tổng hợp hormon giáp bằng cách ngăn cản iod gắn vào gốc tyrosyl của thyroglobulin và cũng ức chế sự kết hợp hai gốc iodotyrosyl thành iodothyronin. Thuốc không ức chế tác dụng của hormon giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, không ức chế giải phóng hormon giáp, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, carbimazol không có tác dụng trong nhiễm độc do dùng quá liều hormon giáp.

Nếu tuyến giáp có nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ với mục đích chẩn đoán), cơ thể sẽ đáp ứng chậm với thuốc.

Carbimazol không chữa được nguyên nhân gây ra cường giáp và thường không được dùng kéo dài để điều trị cường giáp.

Nếu dùng carbimazol liều quá cao và thời gian dùng quá dài, dễ gây suy giáp. Nồng độ hormon giáp giảm làm cho tuyến yên tăng tiết TSH (Thyreo-stimulating hormone). TSH kích thích lại sự phát triển tuyến giáp, có thể gây ra bướu giáp. Để tránh hiện tượng này, khi chức năng giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sản xuất hormon giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon giáp tổng hợp như levothyroxin, để tuyến yên không tăng tiết TSH.

Khác với thuốc kháng giáp thuộc dẫn chất thiouracil (benzylthiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil), carbimazol không ức chế sự khử iod của thyroxin ở ngoại vi thành triiodothyronin (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin). Do đó, trong cơn nhiễm độc giáp propylthiouracil thường được ưa dùng hơn.

Dược động học

Hấp thu: Carbimazol hấp thu nhanh (15 - 30 phút) qua đường tiêu hóa sau khi uống. Trong cơ thể, carbimazol được chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành thiamazol. Trong máu, thường chỉ xác định được thiamazol, không xác định được carbimazol. Do đó, dược động học của carbimazol chỉ khác thiamazol ở giai đoạn chuyển từ carbimazol thành thiamazol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống.

Phân bố: Thuốc tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thể tích phân bố là 40 lít. Thuốc liên kết với protein trong huyết tương không đáng kể. Thiamazol (chất chuyển hóa có hoạt tính của carbimazol) qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ với nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương của người mẹ.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua gan.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ qua nước tiểu khoảng 80% liều dùng dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 7% ở dạng thiamazol; không thấy dạng carbimazol. Nửa đời thải trừ khoảng 3 - 6 giờ. Nửa đời thải trừ có thể tăng khi bị suy gan hoặc suy thận.

Chỉ định

Điều trị cường giáp do Basedow.

Điều trị trước khi phẫu thuật tuyến giáp do cường giáp.

Điều trị hỗ trợ trước và sau khi điều trị iod phóng xạ (¹³¹I).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với carbimazol hoặc các dẫn chất thioimidazol như thiamazol.

Suy tụy, giảm bạch cầu nặng.

Suy gan nặng.

Tiền sử viêm tụy cấp sau khi dùng carbimazol hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của thiamazol.

Thận trọng

Phải có thầy thuốc chuyên khoa chỉ định sử dụng và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Cần theo dõi số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị và hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị vì có thể xảy ra suy tụy, giảm bạch cầu nặng, nhất là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg mỗi ngày trở lên. Cần khai thác các triệu chứng gợi ý tình trạng nhiễm trùng ở bệnh nhân, đặc biệt viêm họng. Ngừng ngay thuốc nếu có triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng về tình trạng giảm bạch cầu.

Tổn thương gan, bao gồm vàng da, đau bụng, chán ăn, ngứa cũng được ghi nhận ở bệnh nhân dùng carbimazol. Do đó, cần ngừng thuốc ngay khi bệnh nhân có dấu hiệu của tổn thương gan. Cần thận trọng khi bệnh nhân có suy giảm chức năng gan trước đó. Nửa đời thải trừ của carbimazol tăng lên khi bệnh nhân có rối loạn chức năng gan.

Theo dõi thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.

Cần ngừng carbimazol tạm thời tại thời điểm dùng iod phóng xạ. Dùng thuốc kháng giáp liều quá cao có thể gây ra giảm năng giáp và bướu giáp.

Có khả năng xảy ra mẫn cảm chéo giữa các thuốc kháng giáp (khoảng 50%). Vì vậy, cần lưu ý khi thay đổi thuốc.

Phụ nữ đang ở độ tuổi sinh đẻ cần có biện pháp tránh thai hiệu quả khi sử dụng thuốc carbimazol. (Xem thêm Thời kỳ mang thai).

Thời kỳ mang thai

Carbimazol gây dị tật ở thai nhi, đặc biệt khi dùng cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu và ở liều cao (≥ 15 mg). Chỉ dùng cho phụ nữ mang thai sau khi đã đánh giá lợi ích - nguy cơ, dùng liều thấp nhất có hiệu quả mà không cần dùng thêm hormon tuyến giáp. Nên theo dõi chặt chẽ bà mẹ, thai nhi và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Carbimazol và thiamazol, chất chuyển hóa của carbimazol, bài tiết được vào sữa mẹ, có thể gây tai biến cho trẻ, vì nồng độ thiamazol trong huyết thanh và sữa mẹ gần bằng nhau. Nếu mẹ cần sử dụng thuốc thì phải dùng liều thấp nhất có tác dụng và chỉ nên cho con bú sau khi uống thuốc ít nhất 4 giờ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ chung tác dụng không mong muốn là 2 - 14%, ADR nặng dưới 1%. Tai biến xảy ra phụ thuộc vào liều dùng và thường xảy ra trong 6 - 8 tuần đầu tiên.

Thường gặp

Da: dị ứng, ban da, ngứa (2 - 4%).

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.

Máu: giảm bạch cầu thường nhẹ và vừa. Nhưng khoảng 10% người bệnh cường giáp không điều trị, bạch cầu thường cũng giảm còn dưới 4 000/mm³.

Toàn thân: nhức đầu, sốt vừa và thoáng qua.

Ít gặp

Máu: suy tủy, mất bạch cầu hạt (0,03%, có tài liệu 0,7%) với các biểu hiện sốt nặng, ớn lạnh, nhiễm khuẩn huyết, ho, đau miệng, giọng khàn. Thường xảy ra nhiều hơn đối với người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều cao. Giảm prothrombin huyết, gây thiếu máu tiêu huyết.

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

Da: rụng tóc, hội chứng kiểu lupus ban đỏ, phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR).

Hiếm gặp

Gan: vàng da ứ mật, viêm gan.

Thận: viêm cầu thận.

Toàn thân: nhức đầu, sốt nhẹ, mất vị giác, ù tai, giảm thính lực.

Chuyển hóa: dùng liều cao và kéo dài có thể gây giảm năng giáp, tăng thể tích bướu giáp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi thấy đau họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ớn lạnh, người bệnh phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tủy, phải ngừng điều trị, chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.

Vàng da ứ mật, viêm gan thường hiếm; nhưng nếu xảy ra, phải ngừng thuốc ngay, vì đã thấy có tử vong.

Đau cơ nhiều, phải xét nghiệm creatin phosphokinase; nếu tăng nhiều, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Khi có độc tính với tai, phải ngừng carbimazol và thay bằng benzylthiouracil hoặc propylthiouracil.

Ban ngứa, dị ứng, có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc kháng histamin mà không cần ngừng thuốc. Có thể thay carbimazol bằng thuốc thiouracil kháng giáp.

Liều lượng và cách dùng

Carbimazol có tác dụng ngăn chặn quá trình tổng hợp hormon

giáp, giảm lượng hormon giáp vào tuần hoàn, do đó, làm giảm tình trạng nhiễm độc giáp.

Carbimazol không thể điều trị được nguyên nhân gây cường giáp. Vì vậy, nếu sau khi dùng thuốc được 12 đến 18 tháng (thường dưới 24 tháng) mà tình trạng nhiễm độc giáp vẫn còn thì phải cắt bỏ giáp hoặc dùng iod phóng xạ.

Người lớn:

Liều khởi đầu tùy thuộc vào tình trạng bệnh. Thông thường, với người lớn là 15 - 40 mg, có thể dùng đến 60 mg mỗi ngày, tùy theo cường độ giáp nhẹ, vừa hoặc nặng. Thường chia làm 3 lần uống, cách nhau 8 giờ vào bữa ăn. Nhưng cũng có thể dùng 1 - 2 lần trong ngày. Duy trì liều trên cho tới khi bệnh nhân ổn định chức năng tuyến giáp, thường từ 4 - 8 tuần.

Carbimazol thường cải thiện được triệu chứng bệnh sau 1 - 3 tuần, và chức năng tuyến giáp sẽ trở lại bình thường sau 1 - 2 tháng. Khi hoạt động tuyến giáp của người bệnh trở về bình thường thì giảm liều dần, cho đến liều thấp nhất mà vẫn giữ được chức năng tuyến giáp bình thường. Thông thường, liều duy trì là 5 - 15 mg mỗi ngày tùy theo người bệnh.

Khi điều chỉnh để được liều duy trì, cần chú ý: Nếu dùng liều duy trì thấp quá, cường độ giáp lại xuất hiện hoặc tiến triển nặng lên; nếu liều duy trì cao quá, sẽ làm giảm năng giáp, tăng TSH, tăng thể tích bướu giáp.

Thời gian điều trị thường là 12 - 18 tháng.

Trong phác đồ "chẹn-thay thế" (*blocking-replacement regimen*): Liều khởi đầu 20 mg - 60 mg/ngày dùng cùng L-thyroxin 50 microgam - 150 microgam/ngày để ngừa suy giáp. Liều pháp này có thể liên tục trong ít nhất 6 tháng đến 18 tháng.

Trẻ em:

Liều khởi đầu 750 microgam/kg (trẻ sơ sinh đến 11 tuổi) hoặc 30 mg/kg (với trẻ 12 - 17 tuổi), dùng hàng ngày cho đến khi chức năng tuyến giáp trở về bình thường (thường sau 8 - 12 tuần với trẻ sơ sinh, 4 - 8 tuần với trẻ trên 1 tháng tuổi), sau đó giảm dần liều đến liều duy trì bằng 30 - 60% liều khởi đầu. Liều khởi đầu cao hơn đôi khi được dùng khi có cơn bão nhiễm độc giáp (thyrotoxic crisis). Có thể dùng 1 liều duy nhất hoặc chia thành nhiều liều nhỏ, tối đa 30 mg/ngày (với trẻ dưới 12 tuổi).

Sau một thời gian điều trị, khi thấy các biểu hiện lâm sàng giảm, xác định hàm lượng các hormon giáp, nếu thấy bình thường thì có thể ngừng thuốc. Nếu sau khi ngừng thuốc mà bệnh tái phát, phải dùng thuốc trở lại, hoặc điều trị bằng phương pháp khác.

Tương tác thuốc

Với aminophyllin, oxtriphylin, theophyllin, glycosid trợ tim, thuốc chẹn beta: Khi cường giáp, sự chuyển hóa các thuốc này tăng lên. Dùng carbimazol, nếu tuyến giáp trở về bình thường, cần giảm liều các thuốc này.

Với amiodaron, iodoglycerol, iod hoặc kali iodid: Các thuốc có iod làm giảm đáp ứng của cơ thể với carbimazol, vì vậy phải dùng tăng liều carbimazol (amiodaron có 37% iod).

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin hoặc indandion: Carbimazol có thể làm giảm prothrombin huyết, nên làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Iod phóng xạ ¹³¹I: Thuốc kháng giáp có thể làm tuyến giáp giảm hấp thu ¹³¹I. Hấp thu ¹³¹I có thể tăng trở lại sau khi ngừng đột ngột thuốc kháng giáp 5 ngày.

Prednisolon: Khi dùng chung với carbimazol, có thể bị tăng thanh thải.

Erythromycin: Có thể bị giảm chuyển hóa bởi carbimazol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng liều cao và kéo dài carbimazol sẽ gây ra rất

nhiều tai biến như đã nêu ở phần ADR, nhưng mức độ nặng hơn. Nghiêm trọng nhất là suy tủy, mất bạch cầu hạt; đặc biệt là có thể dẫn đến tăng TSH, giảm năng tuyến giáp, tăng thể tích bước giáp.
Xử trí: Cần chăm sóc bằng các biện pháp y tế, điều trị triệu chứng, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tủy và giảm bạch cầu nặng.

Cập nhật lần cuối: 2021.

CARBOPLATIN

Tên chung quốc tế: Carboplatin.

Mã ATC: L01XA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư nhóm alkyl hóa, chứa platin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm truyền 10 mg/ml; Lọ 50 mg/5 ml, 150 mg/15 ml, 450 mg/45 ml, 600 mg/60.

Bột pha tiêm: Lọ 50 mg, 150 mg, 450 mg, 600 mg.

Dược lực học

Cơ chế tác dụng của carboplatin vẫn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Tác dụng của nó là nhờ khả năng tạo liên kết với các phân tử DNA và protein gây độc tế bào. Sau khi bị hydrat hóa, carboplatin tạo thành liên kết chéo giữa các nucleotid ở trong cùng một sợi hoặc giữa hai sợi của phân tử DNA, dẫn đến ức chế sự tổng hợp và sao mã DNA. Sự liên kết này cũng dẫn đến do hoạt hóa quá trình chết tế bào theo chương trình, nên tế bào chết nhanh hơn.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi truyền tĩnh mạch, carboplatin, platin toàn phần và platin siêu lọc, đạt đến nồng độ đỉnh ngay. Nếu tiêm màng bụng, nồng độ carboplatin, platin toàn phần và platin siêu lọc đạt đỉnh sau 2 - 4 giờ.

Phân bố: Carboplatin phân bố rộng vào các mô và dịch cơ thể, nhiều nhất ở thận, gan, da và mô ung thư, ít hơn ở mô mỡ, não và hồng cầu. Chưa có nghiên cứu nào về sự phân bố của carboplatin qua nhau thai và trong sữa mẹ. Carboplatin không gắn vào protein huyết tương nhưng các chất chuyển hóa chứa platin gắn vào protein của mô và của huyết tương. Sau khi truyền tĩnh mạch 4 giờ, chỉ có ít hơn 24% platin toàn phần gắn với protein huyết tương và đạt 87% sau 24 giờ.

Chuyển hóa: Chuyển hóa rất ít ở gan tạo thành sản phẩm thủy phân và hợp chất hydroxy.

Thải trừ: Carboplatin và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được thải trừ qua thận. Nửa đời thải trừ của carboplatin và platin siêu lọc trong huyết tương là 2 - 3 giờ. Nửa đời thải trừ của platin toàn phần là 4 - 6 ngày.

Chỉ định

Ung thư buồng trứng tiến triển (giai đoạn III và IV) (kết hợp với các thuốc chống ung thư khác).

Ung thư buồng trứng tái phát (bao gồm những bệnh nhân ung thư tái phát đã sử dụng cisplatin).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với carboplatin.

Suy tủy nặng hoặc chảy máu nhiều.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Carboplatin là thuốc rất độc và có chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường không xảy ra nếu không có biểu hiện độc. Vì vậy, thuốc chỉ được dùng dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa ung thư, phải có các phương tiện để xử lý các tai biến do phản

ứng phản vệ có thể xảy ra (oxygen, epinephrin, corticosteroid, thuốc kháng histamin...).

Phải xét nghiệm huyết học hàng tuần, vì thuốc dễ gây suy tủy. Bạch cầu giảm dễ dẫn đến nhiễm khuẩn, tiểu cầu giảm dễ dẫn đến xuất huyết. Người trước đây đã dùng thuốc ức chế tủy xương, hoặc đã được xạ trị, hoặc bị suy thận rất dễ bị suy tủy.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận qua xác định độ thanh thải creatinin. Nếu suy thận nặng thì không được dùng carboplatin.

Đối với người cao tuổi (trên 65 tuổi), carboplatin dễ gây độc thần kinh, gây ra bệnh thần kinh ngoại biên, suy thận và suy tủy hơn người trẻ.

Số lượng trẻ em dùng thuốc còn ít, nhưng qua theo dõi, cũng thấy tai biến xảy ra như người lớn.

Thời kỳ mang thai

Carboplatin có thể gây độc cho thai. Vì vậy, không nên dùng carboplatin cho phụ nữ mang thai và người bệnh dùng carboplatin phải có biện pháp tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa biết là thuốc có tiết được vào sữa mẹ hay không, nhưng vì thuốc có thể gây độc hại nặng cho trẻ, nên nếu người mẹ dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Carboplatin thường gây ra các tai biến rất nặng. Suy tủy xương là tai biến quan trọng nhất hạn chế việc sử dụng thuốc, thường dễ xảy ra ở người trước đó đã dùng thuốc chống ung thư (thí dụ cisplatin) hoặc xạ trị hoặc suy thận. Ngoài ra, các tai biến về tiêu hóa, thần kinh, mắt, tai và thận cũng khá phổ biến. Mức độ tác dụng phụ xảy ra phụ thuộc vào liều lượng thuốc, cách dùng thuốc đơn thuần hay phối hợp, chức năng gan, thận và cơ địa của người bệnh.

Thường gặp

Toàn thân: mệt mỏi, khó chịu.

Máu: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu (70 - 90%), dễ bị xuất huyết.

Tiêu hóa: buồn nôn và nôn (80 - 90%), đau bụng, ỉa chảy, táo bón, loét tiêu hóa.

Thần kinh: dị cảm đầu chi, rung giật cơ, yếu cơ, mất vị giác, chuột rút, co giật. Độc TKTW; độc thần kinh ngoại biên; đau chỗ u, đau người; suy nhược.

Tai: giảm thính lực, ù tai.

Thận: tăng creatinin huyết, giảm hệ số thanh thải creatinin.

Gan: tăng bilirubin, AST, phosphatase kiềm.

Điện giải: giảm natri huyết, magesi huyết, calci huyết và kali huyết.

Niệu - sinh dục: hoại tử hoặc thoái hóa ống thận, phù kẽ.

Dị ứng: mẫn cảm, ban da, mày đay, ngứa.

Rụng tóc: thường xảy ra khi phối hợp với cyclophosphamid.

Chỗ tiêm: đỏ, phỏng, đau. Có thể hoại tử nếu tiêm thuốc ra ngoài mạch.

Ít gặp và hiếm gặp

Toàn thân: chán ăn, phản ứng phản vệ.

Tim - mạch: đã thấy độc với tim nặng (suy tim) có thể dẫn đến tử vong, nhưng không rõ có phải do carboplatin hay không; tai biến mạch não, tắc động mạch, hội chứng tăng urê huyết, tan huyết, rối loạn huyết áp.

Hô hấp: co thắt phế quản.

Mắt: giảm thị lực ở các mức độ khác nhau, nhưng hồi phục được sau khi ngừng thuốc.

Khối u thứ phát.

Trên đây là tai biến khi dùng carboplatin đơn độc. Khi dùng phối hợp với các thuốc khác (ví dụ với cyclophosphamid trong điều trị