

hiều 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 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

ung thư buồng trứng tiến triển), tỷ lệ và mức độ tai biến cao hơn.

#### Hướng dẫn cách xử tríADR

Phản ứng phản vệ thường xuất hiện trong vòng vài phút sau khi dùng carboplatin. Khắc phục bằng cách tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin.

Khi bị suy tủy, phải ngừng thuốc cho đến khi bạch cầu trung tính vượt quá 2 000/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu vượt quá 100 000/mm<sup>3</sup> mới được dùng lại thuốc. Điều trị triệu chứng. Dùng kháng sinh nếu bị nhiễm khuẩn; truyền máu, truyền khối tiểu cầu nếu bị xuất huyết nặng. Dùng các yếu tố kích thích tăng bạch cầu hạt, tăng hồng cầu như filgrastim, erythropoietin.

Nôn thường xảy ra sau khi dùng thuốc 6 - 12 giờ (có khi sau 24 giờ). Để hạn chế nôn, nên dùng trước thuốc chống nôn loại ức chế chọn lọc thụ thể serotonin (như granisetron, ondansetron) hoặc cisaprid, metoclopramid.

Các tai biến khác, nếu nặng, phải ngừng thuốc, cho đến khi phục hồi gần bình thường mới dùng thuốc trở lại.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Pha thuốc và sử dụng

Carboplatin thường được truyền tĩnh mạch trong 15 phút hoặc lâu hơn. Có thể truyền liên tục trong 24 giờ. Cũng có thể tiêm màng bụng.

Kim tiêm, bơm tiêm, ống thông, dụng cụ tiêm truyền không được có nhôm. Nếu có nhôm, thuốc sẽ bị hỏng.

Phải rất thận trọng khi pha thuốc và khi thao tác với thuốc, không được để thuốc dây bẩn lên da. Thuốc bắn vào mắt có thể bị mù. Khi pha, thêm 5, 15 hoặc 45 ml nước cất tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% tương ứng vào các lọ 50 mg, 150 mg hoặc 450 mg để được dung dịch 10 mg/ml. Các dung dịch này, có thể được tiêm truyền trực tiếp hoặc pha loãng thêm với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ 0,5 mg/ml.

Trước khi dùng, phải kiểm tra bằng mắt thường, xem thuốc có vẫn đục hoặc biến màu không. Nếu có, phải bỏ đi, không được dùng.

Phải tiêm thuốc vào trong mạch máu. Nếu tiêm ra ngoài mạch, có thể bị hoại tử.

##### Liều lượng

Liều dùng của carboplatin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, sự dung nạp thuốc, chức năng thận và độc tính trên tế bào máu, sao cho có kết quả điều trị tối ưu với tác dụng có hại ít nhất.

Liều khởi đầu được tính dựa trên diện tích cơ thể, sau đó điều chỉnh liều dựa trên độc tính với tế bào máu. Liều điều trị cũng có thể được tính dựa vào AUC đích theo công thức Calvert:

Tổng liều (mg) = AUC đích (mg/ml/phút) × (GFR (ml/phút) + 25).

Công thức này không phù hợp để tính liều cho trẻ em và người suy thận nặng.

*Ung thư buồng trứng tiến triển:* Đối với người lớn, liều khởi đầu 300 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 4 tuần một lần (kết hợp với cyclophosphamid).

*Ung thư buồng trứng tái phát:* Truyền tĩnh mạch 360 mg/m<sup>2</sup> cách nhau 4 tuần (dùng đơn độc).

Liều dùng có thể dựa trên công thức Calvert, liều khởi đầu được tính với AUC đích từ 4 đến 6 (dùng đơn độc) hoặc từ 5 đến 7,5 (kết hợp với paclitaxel) hoặc 5 (kết hợp với docetaxel).

*Điều chỉnh liều dựa trên độc tính với tế bào máu:*

Nếu người bệnh không bị độc tính với máu đáng kể (tiểu cầu trên 100 000/mm<sup>3</sup> và bạch cầu trung tính trên 2 000/mm<sup>3</sup>) trong lần dùng thuốc trước, thì lần này nên tăng liều carboplatin lên 25%.

Đối với người bệnh có độc tính trên máu ở mức nhẹ đến vừa (tiểu cầu 50 000/mm<sup>3</sup> - 100 000/mm<sup>3</sup> và bạch cầu trung tính 500 - 2 000/mm<sup>3</sup>) thì liều dùng lần sau bằng liều lần trước.

Đối với người bệnh có độc tính trên máu ở mức vừa đến nặng (tiểu cầu dưới 50 000/mm<sup>3</sup> và bạch cầu trung tính dưới 500/mm<sup>3</sup>) ở lần trước, thì lần này giảm liều đi 25%.

Nếu sau 2 lần giảm, liều chỉ còn bằng 50% liều ban đầu mà vẫn giảm các huyết cầu từ vừa đến nặng, có thể thay carboplatin bằng cisplatin, vì cisplatin có độc tính trên tủy xương thấp hơn carboplatin.

*Liều cho người suy thận*

Cl<sub>cr</sub> < 60 ml/phút: Có nguy cơ suy tủy cao, cần giảm liều.

Cl<sub>cr</sub> 41 - 59 ml/phút: Liều khởi đầu là 250 mg/m<sup>2</sup>.

Cl<sub>cr</sub> 16 - 40 ml/phút: Liều khởi đầu là 200 mg/m<sup>2</sup>.

Liều dùng lần sau cũng phải được điều chỉnh tùy theo sự dung nạp, đáp ứng điều trị và mức độ suy tủy.

*Liều trẻ em:* Với hiểu biết hiện nay, không thể khuyến cáo một liều đặc biệt nào để dùng cho trẻ em.

#### Tương tác thuốc

Thuốc gây suy tủy: Phải theo dõi thận trọng. Liều dùng và thời gian dùng phải điều chỉnh sao cho độc tính ở mức chấp nhận được. Cyclophosphamid: Độc tính trên máu (gây suy tủy), độc tính trên tiêu hóa, thần kinh, trên thính giác và thị giác đều tăng lên nhiều.

Aminoglycosid hoặc thuốc gây độc cho thận: Làm tăng mạnh độc tính trên thận và thính giác. Nếu phải phối hợp, cần rất thận trọng. Furosemid, ifosfamid: Làm tăng độc tính trên thính giác của carboplatin.

Thuốc gây nôn: Làm tăng gây nôn.

Warfarin: Tăng tác dụng dễ gây chảy máu.

Phenytoin: Nồng độ phenytoin có thể giảm.

#### Tương kỵ

Carboplatin phản ứng với nhôm gây kết tủa và làm mất tác dụng. Các kim tiêm, bơm tiêm, ống thông, dụng cụ pha chế và sử dụng thuốc có nhôm không được dùng khi sử dụng carboplatin.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Xuất hiện rất nhiều biểu hiện độc, nặng nhất là suy tủy và độc với gan. Kế đó là độc tính với thận, thần kinh, thính giác, tiêu hóa.

*Xử trí:* Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng. Các phản ứng quá mẫn (biểu hiện phù mắt, co thắt phế quản, nhịp tim nhanh, huyết áp hạ) nên xử trí bằng tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid, thuốc kháng histamin.

Để chống suy tủy, cần truyền máu, hoặc truyền riêng tiểu cầu, hồng cầu, dùng thuốc kích thích dòng tế bào bạch cầu.

Về nguyên tắc, carboplatin có thể thẩm tách máu được, nhưng còn chưa biết phương pháp này có tăng thải trừ carboplatin được không, vì carboplatin và các chất chuyển hóa của nó ở dạng tự do, không liên kết với protein trong huyết tương, có hàm lượng thấp.

*Cập nhật lần cuối:* 2017.

## CARBOPROST

**Tên chung quốc tế:** Carboprost.

**Mã ATC:** G02AD04.

**Loại thuốc:** Kích thích cơ trơn tử cung, gây sảy thai, dẫn chất tổng hợp prostaglandin F<sub>2α</sub>.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch tiêm chứa 250 microgam carboprost (dưới dạng muối tromethamin)/ml.

**Được lực học**

Carboprost là dẫn chất tổng hợp của prostaglandin có tác dụng kích