

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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 $2\ 000/\text{mm}^3$ và tiểu cầu vượt quá $100\ 000/\text{mm}^3$ 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 tiệt, 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 vẩn 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 $300\ \text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch 4 tuần một lần (kết hợp với cyclophosphamid).

Ung thư buồng trứng tái phát: Truyền tĩnh mạch $360\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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 $100\ 000/\text{mm}^3$ và bạch cầu trung tính trên $2\ 000/\text{mm}^3$) 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 $50\ 000/\text{mm}^3$ - $100\ 000/\text{mm}^3$ và bạch cầu trung tính 500 - $2\ 000/\text{mm}^3$) 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 $50\ 000/\text{mm}^3$ và bạch cầu trung tính dưới $500/\text{mm}^3$) 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

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 60$ ml/phút: Có nguy cơ suy tủy cao, cần giảm liều.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 41$ - 59 ml/phút: Liều khởi đầu là $250\ \text{mg}/\text{m}^2$.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 16$ - 40 ml/phút: Liều khởi đầu là $200\ \text{mg}/\text{m}^2$.

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_{2α}.

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

thích cơ trơn tử cung, có tác dụng cầm máu sau đẻ hoặc gây sảy thai. Cơ chế phân tử chưa hoàn toàn được biết rõ.

Có tác dụng kích thích cơ trơn đường tiêu hóa, có thể dẫn đến nôn và/hoặc tiêu chảy. Trên động vật thí nghiệm, carboprost tromethamin với liều cao có thể gây tăng huyết áp, do co thắt cơ trơn mạch máu. Ở một số bệnh nhân, có thể gây co thắt phế quản thoáng qua.

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 20 - 30 phút. Khi dùng với tác dụng cầm máu sau đẻ, tác dụng xuất hiện sau 45 phút.

Chuyển hóa chủ yếu qua con đường ω -oxi hóa.

Thải trừ qua nước tiểu (83%) chủ yếu dưới dạng sản phẩm chuyển hóa.

Chỉ định

Chăm dứt thai kỳ: Trong vòng 3 tháng giữa thai kỳ (tuần 13 - 20). Sử dụng sau khi dùng các biện pháp khác không thành công, sử dụng để gây sảy thai sau khi đã bị vỡ màng ối.

Cầm máu sau đẻ khi tử cung bị mất trương lực cơ, không đáp ứng với các liệu pháp thông thường như: oxytocin tiêm tĩnh mạch, alkaloid cựa lỏ mạch tiêm bắp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Bệnh viêm chậu cấp, bệnh gan, thận, phổi, tim cấp.

Thận trọng

Thuốc chỉ được sử dụng dưới sự hướng dẫn của bác sĩ trong bệnh viện có điều kiện xử lý tai biến ngay lập tức.

Với chỉ định chăm dứt thai kỳ: Nếu không thành công với carboprost, cần dùng một biện pháp thay thế. Có nguy cơ tổn thương cổ tử cung, cần kiểm tra sau khi đã hoàn thành việc chăm dứt thai kỳ. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có bất thường nội mạc tử cung.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử hen, co giật, đái tháo đường, thiếu máu.

Sốt nhẹ thoáng qua có thể gặp ở 12,5% bệnh nhân.

Đã có báo cáo về tăng huyết áp xuất hiện ở 4% phụ nữ dùng thuốc để cầm máu sau đẻ. Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân bị tăng huyết áp, hạ huyết áp, bệnh tim mạch.

Những bệnh nhân bị viêm màng ối có thể không đáp ứng với điều trị cầm máu sau đẻ bằng carboprost.

Sử dụng thận trọng ở người có tiền sử bệnh gan, vàng da, chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy thận, chống chỉ định ở bệnh nhân bệnh suy thận.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân tăng nhãn áp, sẹo tử cung.

Thời kỳ cho con bú

Không có đủ dữ liệu về độ an toàn. Tuy nhiên, khuyến cáo không cho con bú ít nhất 6 giờ sau khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Nôn, tiêu chảy, buồn nôn, sốt, đỏ mặt.

Ít gặp

Ốn lạnh, run, đau đầu, viêm nội mạc, còn sót nhau hoặc màng.

Hiếm gặp

Rối loạn nhịp tim, hoa mắt chóng mặt, nhìn mờ, khô miệng, tức ngực, đau bụng, đau tại chỗ tiêm, sốt nhiễm khuẩn, đau lưng, đau cơ, khó ngủ, dị cảm, ngất do cường dãn phế vị, hôn mê, rối loạn trương lực cơ, đau vú, thủng tử cung, khó chịu ở đường hô hấp, hen, khó thở, khô khè, nấc, toát mồ hôi, nhiễm khuẩn tiết niệu.

Liều lượng và cách dùng

Chăm dứt thai kỳ: Tiêm bắp. Khởi đầu 250 microgam hoặc có thể dùng liều thăm dò 100 microgam. Sau đó, dùng liều duy trì 250 microgam sau 1,5 - 3,5 giờ tùy vào đáp ứng tử cung. Sau vài liều 250 microgam, có thể tăng lên 500 microgam nếu chưa đạt mục tiêu co tử cung. Tổng liều tối đa là 12 mg. Không khuyến cáo dùng nhiều hơn 2 ngày.

Cầm máu sau đẻ: Tiêm bắp liều khởi đầu 250 microgam, lặp lại sau mỗi 15 - 90 phút tới tổng liều tối đa 2 mg. Thông thường chỉ liều đơn là đủ tác dụng. Bác sĩ cần cân nhắc có cần thêm liều bổ sung và khoảng cách liều, tùy theo đáp ứng lâm sàng.

Tương tác thuốc

Không nên dùng đồng thời với oxytocin, ergometrin vì có thể làm tăng tác động lên tử cung.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều có thể dẫn đến các tác dụng phụ như: nôn, buồn nôn, tiêu chảy, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt cũng có thể xảy ra.

Xử trí: Sử dụng các biện pháp hỗ trợ, đặc biệt là bổ sung điện giải khi có nôn và tiêu chảy nặng. Chưa có điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CARMUSTIN

Tên chung quốc tế: Carmustine.

Mã ATC: L01AD01.

Loại thuốc: Chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 100 mg carmustin kèm lọ chứa 3 ml cồn tuyệt đối để hòa tan.

Miếng đặt carmustin (wafer, implant): Tấm 7,7 mg.

Dược lực học

Carmustin được cho là tác dụng qua sự alkyl hóa DNA và RNA, tuy nhiên cơ chế thực sự của carmustin vẫn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Các cơ chế khác như sự carbamoyl hóa và sự biến đổi của các protein tế bào cũng có thể có liên quan. Kết quả tác dụng cuối cùng của carmustin được cho là ức chế tổng hợp cả DNA và RNA. Tác dụng độc tế bào của miếng đặt carmustin phụ thuộc vào sự giải phóng thuốc vào khoang có u với lượng đủ để gây ra hoạt tính diệt khối u.

Dược động học

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, carmustin nhanh chóng được chuyển hóa (nửa đời thải trừ pha I là 1,4 phút; và pha II là 17,8 phút), không thể phát hiện carmustin chưa chuyển hóa sau khi kết thúc tiêm truyền 15 phút. Các chất chuyển hóa có hoạt tính và có nửa đời thải trừ dài hơn nhiều so với carmustin. Trong một liều carmustin, 60 - 70% thuốc được bài tiết qua nước tiểu; 6 - 10% được bài tiết dưới dạng khí carbonic, qua phổi; khoảng 1% qua phân và khoảng 20 - 30% carmustin còn lại chưa được xác định. Carmustin dễ dàng vượt qua hàng rào máu - não, xuất hiện trong dịch não tủy ở nồng độ đáng kể gần như ngay sau khi tiêm truyền. Thể tích phân bố giai đoạn ổn định của carmustin (V_d) là 3,25 lít/kg.

Miếng đặt carmustin:

Sự hấp thu polyme trong miếng đặt carmustin chưa được đánh giá ở người. Nồng độ carmustin trong huyết tương sau khi cấy miếng đặt trong sọ ở người cũng chưa xác định được; nhưng ở thỏ, sau khi phẫu thuật, đặt miếng đặt carmustin vào trong sọ, không thấy