

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 lõa 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

carmustin trong huyết tương.

Khi miếng đặt carmustin tiếp xúc với môi trường nước của khoang đã bị cắt bỏ của não, sự thủy phân sẽ xảy ra thành carmustin và 2 monome là carboxyphenoxypropan và acid sebacic. Carmustin có trong miếng đặt sẽ khuếch tán vào mô quanh não. Sự chuyển hóa và thải trừ polyme có trong miếng đặt chưa được đánh giá ở người. Nhưng nghiên cứu trên động vật thấy trên 70% polyme thoái biến trong vòng 3 tuần sau khi cấy miếng đặt vào mô não. Sau khi thủy phân polyme, carboxyphenoxypropan được thải trừ qua thận, còn acid sebacic (là một acid béo nội sinh) được chuyển hóa ở gan và thải trừ ở dạng carbon dioxyd khi thở ra.

Ở người, các chất tồn dư của miếng đặt được quan sát thấy khi quét hình (scan) não hoặc thấy khi phẫu thuật lần kế tiếp trước 8 tháng sau khi cấy miếng đặt trong sọ. Các chất tồn dư của miếng đặt thu được từ 2 bệnh nhân khoảng 2 - 3 tháng sau khi cấy đã được phân tích và thấy gồm có nước và thành phần monome với chỉ có một lượng rất nhỏ carmustin.

Chỉ định

Đa u tủy xương: Điều trị giảm nhẹ đa u tủy xương (dùng kết hợp với prednison).

U lympho Hodgkin kháng thuốc hoặc tái phát: Điều trị giảm nhẹ u lympho Hodgkin (dùng kết hợp với thuốc chống ung thư khác) với trường hợp tái phát hoặc dai dẳng sau điều trị ban đầu.

U lympho không Hodgkin kháng thuốc hoặc tái phát: Điều trị giảm nhẹ u lympho không Hodgkin (dùng kết hợp với thuốc chống ung thư khác) với trường hợp tái phát hoặc dai dẳng sau điều trị ban đầu.

U não:

Dạng truyền tĩnh mạch: Điều trị giảm nhẹ các khối u não bao gồm u nguyên bào đệm, u thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, u bào hình sao, u màng não thất và các khối u não di căn.

Dạng miếng đặt: Điều trị u thần kinh đệm độ cao mới được chẩn đoán (hỗ trợ cho phẫu thuật và xạ trị); đa dạng u nguyên bào đệm tái phát (hỗ trợ cho phẫu thuật).

Chống chỉ định

Quá mẫn với carmustin.

Thận trọng

Suy tủy

Độc tính tủy xương (là độc tính giới hạn liều), phổ biến và nghiêm trọng của carmustin xảy ra 4 - 6 tuần sau khi dùng thuốc (giảm tiểu cầu xảy ra vào khoảng 4 tuần sau thời gian dùng thuốc và kéo dài từ 1 đến 2 tuần, giảm bạch cầu xảy ra sau 5 đến 6 tuần sau một liều carmustin và kéo dài 1 đến 2 tuần). Do vậy cần theo dõi số lượng tế bào máu hàng tuần trong ít nhất 6 tuần sau một liều carmustin. Không nên điều trị nhắc lại carmustin ít hơn 6 tuần. Độc tính tủy xương của carmustin tích lũy và do đó việc điều chỉnh liều lượng phải được xem xét trên cơ sở số lượng tế bào máu thấp nhất từ liều trước. Giảm tiểu cầu nhìn chung nghiêm trọng hơn giảm bạch cầu, thiếu máu ít phổ biến hơn và ít nghiêm trọng hơn so với giảm tiểu cầu và/hoặc giảm bạch cầu. Phối hợp carmustin với cimetidin làm tăng độc tính tủy xương (ví dụ: giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính).

Độc tính trên phổi

Các trường hợp tử vong do độc tính trên phổi sử dụng carmustin đã được báo cáo. Độc tính trên phổi do sử dụng carmustin phụ thuộc liều và đặc trưng bởi thâm nhiễm phổi và/hoặc xơ hóa xảy ra từ 9 ngày đến 43 tháng sau khi điều trị bằng carmustin và những thuốc từ nitrosourê khác (như: lomustin, semustin, nimustin). Bệnh nhân dùng liều tích lũy lớn hơn 1 400 mg/m² có nguy cơ cao đáng kể so với những người điều trị liều thấp hơn. Tuy nhiên, đã có báo cáo về xơ hóa phổi ở bệnh nhân sử dụng liều thấp hơn. Xơ hóa kẽ (với liều thấp) hiếm khi xảy ra. Ngoài ra, xơ hóa phổi khởi phát chậm có thể

xảy ra sau 17 năm sau khi điều trị đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng carmustin (liều tích lũy từ 770 đến 1 800 mg/m² kết hợp với xạ trị sọ cho các khối u nội sọ) ở trẻ em và tuổi vị thành niên. Những yếu tố nguy cơ khác bao gồm tiền sử bệnh phổi và thời gian điều trị. Theo dõi chức năng phổi thường xuyên trong khi điều trị bằng carmustin. Bệnh nhân có dung tích sống thở gắng sức (FVC) hoặc khả năng khuếch tán carbon monoxyd dưới 70% được cho là có nguy cơ cao.

Phản ứng liên quan đến tiêm truyền

Tại vị trí tiêm truyền có thể xảy ra phản ứng trong quá trình tiêm truyền carmustin. Truyền tĩnh mạch nhanh carmustin có thể gây ra đỏ bừng da nặng và vàng da xuất huyết trong 2 giờ, kéo dài khoảng 4 giờ. Mặc dù ít xảy ra huyết khối nhưng truyền tĩnh mạch nhanh carmustin có thể làm bóng chỗ tiêm truyền. Để hạn chế sự thoát mạch, bệnh nhân cần theo dõi kỹ tại vị trí tiêm truyền trong suốt quá trình truyền carmustin.

Thuốc gây ung thư

Sử dụng nitrosourê (chẳng hạn như carmustin) trong thời gian dài có liên quan đến sự phát triển của ung thư thứ 2. Carmustin gây ung thư khi dùng cho động vật thí nghiệm. Liều pháp nitrosourê có tiềm năng gây ung thư ở người. Do vậy bệnh nhân điều trị bằng carmustin nên được theo dõi lâu dài về khả năng phát triển các khối u ác tính thứ cấp.

Độc tính trên mắt

Nhà sản xuất báo cáo độc tính mắt bao gồm viêm thần kinh võng mạc đã xảy ra trên một số bệnh nhân điều trị carmustin, đặc biệt khi thuốc được tiêm động mạch vào động mạch cảnh.

Người suy thận

Đánh giá chức năng thận trước và định kỳ trong khi điều trị với carmustin. Đối với bệnh nhân suy chức năng thận, theo dõi độc tính thường xuyên hơn. Ngừng carmustin nếu $Cl_{cr} < 10$ ml/phút.

Thời kỳ mang thai

Carmustin có thể gây hại cho thai nhi. Những nghiên cứu trên động vật đã chứng minh carmustin gây quái thai trên chuột và có độc tính trên phôi thai của chuột và thỏ. Mặc dù chưa có đầy đủ bằng chứng nghiên cứu trên phụ nữ mang thai tuy nhiên phụ nữ nên tránh mang thai trong và sau ít nhất 6 tháng điều trị carmustin và chỉ sử dụng carmustin khi mang thai nếu đã cân nhắc kỹ yếu tố nguy cơ lợi ích. Nam giới trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai trong và sau khi điều trị với carmustin 3 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu kiểm tra liệu carmustin có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên do khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, nên ngừng cho con bú khi điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa xác định được tần suất

Toàn thân: kích thích mô, hội chứng tiêu khối u.

Xương: ức chế tủy xương.

Máu: tăng acid uric huyết, huyết khối.

Sinh sản: vô sinh nam, mãn kinh sớm.

Tiêu hóa: buồn nôn, viêm niêm mạc miệng, nôn mửa.

Phổi: xơ hóa phổi (chậm).

Thận: tổn thương thận (tích lũy).

Tóc: rụng tóc.

Bệnh ác tính thứ phát

Sử dụng kéo dài các loại thuốc alkyl hóa, đặc biệt khi kết hợp với chiếu xạ rộng, có liên quan đến sự gia tăng rõ rệt tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu cấp tính không lympho bào.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng****Dạng tiêm truyền tĩnh mạch**

Thuốc được pha bằng cách hòa tan 100 mg carmustin với 3 ml cồn tuyệt đối vô trùng, sau đó thêm 27 ml nước vô khuẩn thành dung dịch tiêm. Dung dịch carmustin cuối cùng có nồng độ 3,3 mg/ml cồn 10%. Dung dịch này có thể được pha loãng thêm với dextrose 5% tiêm truyền hoặc dung dịch natri clorid 0,9% và tiêm truyền tĩnh mạch trong khoảng 1 - 2 giờ. Truyền carmustin trong thời gian ngắn hơn có thể gây đau dữ dội, nóng tại chỗ tiêm và dọc theo tĩnh mạch. Carmustin cũng có thể được tiêm truyền động mạch (động mạch cảnh). Tuy nhiên, truyền qua động mạch thường gây độc tính trên mắt. Tốc độ truyền tĩnh mạch carmustin tối đa là 1,66 mg/m²/phút. Cần dùng găng tay khi pha chế carmustin, bởi vì carmustin tiếp xúc với da có thể dẫn đến bong nhẹ và làm tăng sắc tố khu vực da tiếp xúc. Trong trường hợp carmustin tiếp xúc da, cần rửa sạch kỹ ngay vùng da tiếp xúc bằng xà bông và nước.

Dạng miếng đặt carmustin 7,7 mg

Miếng đặt được cấy nội sọ trong khoang hõ sau phẫu thuật cắt bỏ khối u não.

Nhà sản xuất khuyến cáo cần đeo 2 lớp găng tay khi tiếp xúc với miếng đặt carmustin bởi vì khi tiếp xúc trực tiếp carmustin với da tay có thể dẫn đến bong da rất nặng và tăng sắc tố da. Nên sử dụng dụng cụ phẫu thuật dành riêng cho việc xử lý miếng đặt carmustin. Khi mở giấy bọc miếng đặt carmustin phải đảm bảo giữ vô trùng.

Liều lượng

U não, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, đa u tủy xương (dạng truyền tĩnh mạch): 150 - 200 mg/m² mỗi 6 tuần, hoặc 75 - 100 mg/m²/ngày trong 2 ngày mỗi 6 tuần (đây là liều đơn trị trong trường hợp bệnh nhân chưa được điều trị trước đó, liều thấp hơn nếu được kết hợp với các thuốc hóa chất khác).

U nguyên bào đệm (tái phát), u thần kinh đệm (độ cao, mới được chẩn đoán):

Miếng đặt: Được cấy nội sọ vào trong khoang hõ [tối đa 8 miếng (7,7 mg/miếng), tổng liều 61,6 mg].

Điều chỉnh liều trong các trường hợp đặc biệt

Nếu carmustin được dùng kết hợp với các thuốc ức chế tủy xương khác hoặc điều trị trên bệnh nhân có chức năng tủy xương suy giảm, phải giảm liều carmustin phù hợp. Liều tiếp theo được xác định qua đáp ứng lâm sàng, huyết học và dung nạp của bệnh nhân để có được kết quả điều trị tối ưu với tác dụng phụ tối thiểu. Các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo các quy trình công bố về liều lượng carmustin, thuốc hóa trị liệu khác, phương pháp và trình tự sử dụng. Carmustin thường được điều trị với các khoảng cách ít nhất 6 tuần để hạn chế tác dụng ức chế tủy chậm và tích lũy. Tuy nhiên, không nên sử dụng carmustin lặp lại khi số lượng bạch cầu và tiểu cầu chưa trở về mức chấp nhận được (tương ứng 4 000 bạch cầu/mm³ và 100 000 tiểu cầu/mm³). Liều lượng tiếp theo cho quá trình điều trị có thể được điều chỉnh theo bảng sau:

| Số lượng thấp nhất sau liều đầu tiên (tế bào/mm ³) | | Liều dùng so với liều trước đó |
|--|-----------------|--------------------------------|
| Bạch cầu | Tiểu cầu | |
| > 4 000 | > 100 000 | 100% |
| 3 000 - 3 999 | 75 000 - 99 999 | 100% |
| 2 000 - 2 999 | 25 000 - 74 999 | 70% |
| < 2 000 | < 25 000 | 50% |

Tương tác thuốc

Cimetidin: Làm tăng tác dụng giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu của carmustin khi dùng đơn trị hoặc kết hợp với xạ trị.

Mitomycin: Những thay đổi định tính và định lượng trong màng nước mắt dẫn đến tổn thương giác mạc và biểu mô kết mạc đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng liều cao carmustin và mitomycin.

Phenytoin: Carmustin có thể làm giảm nồng độ phenytoin trong huyết thanh khi dùng phối hợp.

Phenobarbital: Phenobarbital ảnh hưởng đến sự trao đổi chất của carmustin và do đó có thể ảnh hưởng đến hoạt tính chống ung thư của carmustin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hậu quả chính khi quá liều carmustin là diệt tủy xương.

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CARVEDILOL

Tên chung quốc tế: Carvedilol.

Mã ATC: C07AG02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể beta và alpha₁-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg.

Một số chế phẩm giải phóng được chất có kiểm soát chứa carvedilol phosphat hemihydrat đã được sử dụng.

Dược lực học

Carvedilol là một hỗn hợp racemic có tác dụng giãn mạch do chẹn không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chẹn chọn lọc alpha₁-adrenergic và ở liều cao còn có tác dụng chẹn kênh calci. Carvedilol không có tác dụng nội tại giống giao cảm nhưng có tác dụng vững bền màng tế bào yếu. Ngoài ra, carvedilol còn có tác dụng chống oxy hóa.

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh khi dùng kết hợp thuốc chẹn thụ thể alpha₁ và beta làm tần số tim hơi giảm hoặc không thay đổi khi nghỉ ngơi, duy trì phân số tổng máu và lưu lượng máu ở thận và ngoại biên.

Dược động học

Hấp thu: Carvedilol hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa và bị chuyển hóa mạnh lần đầu qua gan nên sinh khả dụng tuyệt đối dao động 20 - 25%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương tăng tuyến tính với liều, trong phạm vi liều khuyến dùng.

Phân bố: Thuốc gắn vào protein khoảng 98%. Thể tích phân bố khoảng 2 lít/kg. Độ thanh thải huyết tương bình thường khoảng 590 ml/phút. Carvedilol đã được chứng minh là tích lũy trong sữa mẹ ở động vật.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan thông qua CYP2D6 và CYP2C9. Ba chất chuyển hóa đều có hoạt tính chẹn thụ thể beta, nhưng do nồng độ các chất này ở trong máu thấp và tác dụng giãn mạch yếu nên không góp phần đáng kể vào tác dụng của thuốc.

Thải trừ: Các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua gan và chỉ khoảng 15% liều uống được thải trừ qua thận. Do vậy, không cần chỉnh liều carvedilol ở người suy thận. Nửa đời thải trừ của carvedilol là 6 - 10 giờ sau khi uống.

Chỉ định

Tăng huyết áp: Thuốc có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu loại thiazid.

Điều trị hỗ trợ suy tim mạn tính ổn định mức độ trung bình đến nặng: Carvedilol được dùng kết hợp với digoxin, thuốc lợi tiểu và