

Người già: Không cần điều chỉnh liều ở người già, nhưng kinh nghiệm dùng thuốc này ở người già ≥ 75 tuổi còn hạn chế.

Tương tác thuốc

Thuốc chống ung thư: Không có tương tác dược động học giữa cetuximab với irinotecan.

Xạ trị: Có thể có tương tác dược lý tiềm tàng gây ra tử vong, độc tính trên tim, nguy cơ về tác dụng phụ trên da. Tử vong và độc tính trên tim nghiêm trọng xảy ra trên những bệnh nhân ung thư tế bào vảy ở cổ và đầu tiên triển tại chỗ sử dụng cetuximab, cisplatin và xạ trị. 87% bệnh nhân ung thư tế bào vảy ở cổ và đầu tiên triển tại chỗ sử dụng cetuximab và xạ trị đồng thời được báo cáo có phát ban. Tỷ lệ nhiễm độc phóng xạ muộn cao hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời cetuximab và xạ trị so với những người chỉ được điều trị bằng xạ trị.

Hóa trị liệu: Khi sử dụng cetuximab cùng với hóa trị liệu dùng platin, tần suất giảm bạch cầu hoặc giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng có thể tăng lên, do đó có thể dẫn đến tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng cao hơn như giảm bạch cầu kèm sốt, viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết so với đơn trị liệu dùng platin.

Fluoropyrimidin: Tần suất thiếu máu cục bộ như nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết cũng như tần suất hội chứng tay chân (palmar-plantar erythrodysesthesia) tăng lên so với sử dụng đơn trị fluoropyrimidin.

Capecitabin và oxaliplatin (XELOX): Có thể tăng tần suất tiêu chảy nặng.

Quá liều và xử trí

Liều đơn an toàn của cetuximab được ghi nhận ở 1 bệnh nhân là 1 000 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CHYMOTRYPSIN (Alpha-chymotrypsin)

Tên chung quốc tế: Chymotrypsin.

Mã ATC: B06AA04, S01KX01.

Loại thuốc: Enzym thủy phân protein. Thuốc mắt, hỗ trợ phẫu thuật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Chứa ít nhất 5 microkatal chymotrypsin trong 1 mg. Chứa ít nhất 1 000 đơn vị chymotrypsin USP trong 1 mg, tính theo dạng khô.

Bột chymotrypsin để pha dung dịch dùng trong nhãn khoa: 300 đơn vị USP (catarase). Chymotrypsin vô khuẩn dùng cho mắt, sau khi pha có pH 4,3 - 8,7.

Bột chymotrypsin 5 000 đơn vị USP để pha tiêm.

Viên nén 21 microkatal.

Dược lực học

Chymotrypsin là một enzym phân giải protein, được điều chế bằng cách hoạt hóa chymotrypsinogen chiết xuất từ tụy bò. Chymotrypsin cắt các liên kết chuỗi các acid amin thơm (phenylalamin, tyrosin, tryptophan, methionin, norleucin và norvalin), nên đã phân giải các sợi của dây chằng (Zin) treo thủy tinh thể làm cho việc lấy thủy tinh thể từ bao ra dễ dàng hơn, mà không gây tác hại nặng đến các cấu trúc khác của mắt. Chymotrypsin đã từng được dùng trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở lứa tuổi từ 20 - 60 tuổi, nhưng hiện nay ít làm vì nhiều biến chứng và có kỹ thuật hiện đại và dụng cụ tinh xảo hơn (Cách làm: Lấy đục thủy tinh thể ngoài bao, nhũ tương hóa thủy tinh thể bằng sóng siêu âm và hút. Dung

dịch enzym 1: 5 000 thường có tác dụng trong vòng 2 phút, dung dịch 1: 10 000 khoảng 4 phút). Chymotrypsin cũng đã được sử dụng để điều trị phù nề do viêm, sau chấn thương, sau phẫu thuật. Thuốc ít có chứng cứ tác dụng chống viêm trong các viêm khác (viêm đường hô hấp, xoang...).

Chỉ định

Chymotrypsin dùng hỗ trợ trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở người từ 20 - 60 tuổi (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).

Dùng trong điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với chymotrypsin.

Thận trọng

Vì khả năng gây mất dịch kính, nên không khuyến cáo dùng chymotrypsin trong phẫu thuật đục nhân mắt ở người bệnh dưới 20 tuổi. Không dùng chymotrypsin cho người bệnh tăng áp suất dịch kính và có vết thương hở hoặc người bệnh đục nhân mắt bẩm sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của chymotrypsin là tăng nhất thời nhãn áp do các mảnh vụn dây chằng bị tiêu hủy làm tắc mạng bó dây. Dùng trong nhãn khoa, có thể gặp phù giác mạc, viêm nhẹ màng bồ đào.

Chymotrypsin có tính kháng nguyên, nên sau khi tiêm bắp, đôi khi có các phản ứng dị ứng nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi bị dị ứng, cần thử phản ứng trước khi tiêm chymotrypsin.

Liều lượng và cách dùng

Trong nhãn khoa: Do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định.

Phải pha thuốc ngay trước khi dùng, pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thông thường 150 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1: 5 000.

75 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1: 10 000.

Điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật:

Uống (viên 21 microkatal): 2 viên/lần, ngày 3 - 4 lần, uống không nhai. Có thể ngâm dưới lưỡi: 4 - 6 viên/ngày.

Tiêm bắp: 20 microkatal/5 ml ngày tiêm bắp 1 lần.

Quá liều và xử trí

Ở chuột nhắt, chuột cống, thỏ và chó; LD50 = 24 000 - 85 000 đv/kg.

Gây chảy máu ở nhiều cơ quan. Ở người chưa thấy báo cáo. Có thể gây sốc phản vệ.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CICLOPIROX VÀ CICLOPIROX OLAMIN

Tên chung quốc tế: Ciclopirox, ciclopirox olamine.

Mã ATC: D01AE14, G01AX12.

Loại thuốc: Thuốc kháng nấm tổng hợp, nhóm pyridon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng ciclopirox:

Gel bôi: 0,77%.

Dầu gội đầu: 1%.

Dung dịch dùng ngoài: 8%.

Dạng ciclopirox olamin:

Kem bôi ngoài da, nhũ dịch dùng ngoài, hỗn dịch dùng ngoài: 0,77% (tính theo ciclopirox).

Dược lực học

Ciclopirox có tác dụng kháng nấm và diệt khuẩn chủ yếu nhờ khả năng ức chế sự vận chuyển các chất thiết yếu nội bào (các acid amin), các ion (ion kali) và các vật liệu nội bào khác qua màng tế bào nấm và vi khuẩn, từ đó làm giảm sự tổng hợp protein, ARN và ADN của tế bào nấm và vi khuẩn. Ciclopirox cũng có thể tạo phức chelat với các cation đa hóa trị (Fe^{3+} , Al^{3+}), dẫn đến ức chế các enzym phụ thuộc kim loại chịu trách nhiệm giáng hóa các peroxyd trong tế bào nấm.

Phổ tác dụng: Ciclopirox và ciclopirox olamin có tác dụng kháng nấm đối với cả nấm sợi và nấm men. *In vitro*, thuốc có tác dụng trên các chủng nấm *Trichophyton equinum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *M. canis*, *Candida albicans* và *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*).

Thuốc cũng có tác dụng diệt khuẩn *in vitro* đối với một số vi khuẩn Gram âm và Gram dương, một số chủng *Mycoplasma* và *Trichomonas vaginalis*.

Dược động học

Hấp thu: Ciclopirox được hấp thu qua da nhanh nhưng với lượng thấp. Nồng độ thuốc trong huyết tương trong vòng 1 giờ đầu sau khi bôi ngoài da 4 g ciclopirox dạng kem là dưới 0,01 microgam/ml. Sau khi bôi da 5 g ciclopirox dạng gel hoặc kem thì nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương lần lượt là 25 hoặc 19 nanogam/ml. Trong một nghiên cứu khác, sau khi bôi 15 g ciclopirox dạng gel trong 14,5 ngày để điều trị nấm bẹn, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương ở ngày 1 và ngày 15 lần lượt là 100 và 238 nanogam/ml. Một nghiên cứu trên bệnh nhân bị viêm da đầu tiết bã nhờn, sau khi dùng 5,2 g (5 ml) dầu gội ciclopirox trong 4 tuần, chỉ phát hiện thuốc trong huyết tương trên 1/3 số bệnh nhân, nồng độ thuốc trong huyết tương dao động trong khoảng 10 - 13 nanogam/ml vào ngày 1 và ngày 29.

Ciclopirox dạng dung dịch được hấp thu qua da ít (dưới 5% liều). Ciclopirox dạng gel có mức độ hấp thu cao hơn dạng nhũ dịch dùng ngoài và kem bôi.

Phân bố: Khi dùng ngoài da, một phần ciclopirox thấm qua chân lông, chân tóc rồi qua lớp biểu bì và nang lông vào tuyến bã nhờn và lớp bì, phần còn lại được giữ ở lớp sừng. Sau khi vào cơ thể, khoảng 94 - 98% lượng thuốc được gắn protein huyết tương. Trên chuột, lượng thuốc qua được hàng rào nhau thai là rất nhỏ. Chưa rõ ciclopirox có phân bố vào sữa không.

Chuyển hóa: Quá trình chuyển hóa của ciclopirox trong cơ thể chưa được làm rõ. Thuốc có thể được chuyển hóa qua gan nhờ quá trình liên hợp với acid glucuronic.

Thải trừ: Ciclopirox và chất chuyển hóa chính được thải trừ nhanh và gần như hoàn toàn qua nước tiểu. Hầu hết lượng thuốc được thải trừ qua nước tiểu sau 8 - 12 giờ. Sau 2 ngày, lượng thuốc được bài xuất qua nước tiểu chỉ bằng 0,01% liều dùng. Nửa đời của thuốc thay đổi tùy dạng bào chế, đối với dạng nhũ dịch dùng ngoài và kem bôi là 1,7 giờ, đối với dạng gel là 5,5 giờ.

Chỉ định

Nấm ngoài da, bao gồm nấm bàn chân, nấm kẽ ngón chân, nấm bẹn, nấm thân do *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* và *Microsporum canis*.

Nấm ngoài da do *Candida albicans*.

Lang ben do *Malassezia furfur*.

Nấm móng chân, móng tay do nấm sợi, mức độ nhẹ đến vừa.

Viêm da đầu ở đầu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ciclopirox, ciclopirox olamin.

Thận trọng

Hiệu quả và an toàn của ciclopirox chưa được chứng minh ở trẻ dưới 12 tuổi đối với dạng dung dịch, trẻ dưới 16 tuổi đối với dạng gel và dầu gội đầu, trẻ dưới 10 tuổi đối với dạng nhũ dịch dùng ngoài, hỗn dịch và kem bôi.

Không dùng các chế phẩm dùng ngoài của ciclopirox để nhỏ mắt, uống hoặc bôi âm đạo. Nếu lỡ để thuốc dính lên mắt, cần rửa sạch bằng nước.

Cần tuân thủ dùng thuốc đầy đủ ngay cả khi triệu chứng đã cải thiện. Nếu không cải thiện sau 4 tuần điều trị, cần đi khám lại.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ ciclopirox có được vận chuyển qua nhau thai hay không. Dữ liệu trên người về an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai hiện chưa đầy đủ. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên chuột nhắt, chuột cống, thỏ và khỉ không ghi nhận độc tính của thuốc lên thai. Có thể dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, nhưng cần thận trọng cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết vào sữa mẹ không. Tuy nhiên, lượng thuốc được hấp thu qua da là rất nhỏ, nên nếu được bài tiết vào sữa thì lượng thuốc trong sữa cũng rất thấp. Có thể dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú, nhưng cần thận trọng cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Ban đỏ (dầu gội đầu, dung dịch), cảm giác nóng rát (gel, dung dịch, dầu gội đầu), viêm da tiếp xúc (nhũ dịch dùng ngoài, kem, gel), ngứa (dầu gội đầu, nhũ dịch dùng ngoài, kem, gel).

Ít gặp: Khô da, mụn, phát ban, rụng tóc, đau mắt, phù mắt (gel).

Hiếm gặp: Mất màu tóc (dầu gội đầu).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ bị kích ứng hoặc mẫn cảm với thuốc, cần dừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Dạng dùng của ciclopirox olamin là kem bôi, nhũ dịch dùng ngoài và hỗn dịch; của ciclopirox là gel, dầu gội đầu và dung dịch. Các chế phẩm này chỉ để dùng ngoài, không được uống, không bôi lên mắt và vùng âm đạo.

Nhũ dịch dùng ngoài: Lắc mạnh trước khi sử dụng. Ưu tiên dùng trên các vùng da rộng hoặc vùng da ít nhờn.

Gel: Rửa sạch vùng da bị nhiễm trùng rồi thoa thuốc và mát xa nhẹ nhàng trên vùng da nhiễm trùng và vùng da xung quanh.

Dầu gội đầu: Thoa thuốc lên tóc khi ướt và vùng da đầu bị nhiễm trùng, để trong 3 phút rồi gội sạch.

Dung dịch: Bệnh nhân dùng ciclopirox dạng dung dịch để điều trị nấm móng cần cắt sạch móng, loại bỏ các vật liệu làm móng trước khi thoa thuốc lên toàn bộ vùng móng bị nhiễm nấm. Đợi đến khi móng khô và ít nhất 8 giờ sau mới được tắm rửa. Rửa vùng móng đã bôi thuốc bằng cồn và cắt móng sạch mỗi 7 ngày.

Liều lượng**Nấm ngoài da**

Đối với nấm bàn chân, nấm bẹn, nấm thân, nấm da do *Candida albicans*, lang ben: Dùng ciclopirox olamin dạng nhũ dịch dùng ngoài, hoặc hỗn dịch, hoặc kem thoa một lượng nhỏ lên vùng da

nhiễm trùng và vùng da xung quanh, ngày 2 lần, vào buổi sáng và tối. Các triệu chứng như ngứa thường đáp ứng trong vòng 1 tuần, nhưng để diệt sạch nấm cần ít nhất 2 tuần điều trị liên tục. Không cần băng kín vùng da nhiễm trùng. Nếu không có cải thiện sau 4 tuần, cần khám lại.

Đối với nấm kẽ ngón chân và nấm thân: Rửa sạch vùng da bị tổn thương rồi thoa gel ciclopirox lên vùng da bị tổn thương và vùng da xung quanh, ngày 2 lần, vào buổi sáng và tối, trong 4 tuần.

Nấm móng chân, móng tay

Thoa dung dịch ciclopirox lên vùng móng bị tổn thương, nên dùng bàn chải để dễ đưa thuốc, ngày 1 lần, vào buổi tối trước khi đi ngủ hoặc 8 giờ trước khi tắm rửa. Rửa sạch vùng móng đã bôi thuốc bằng cồn sau mỗi 7 ngày.

Viêm da dầu ở đầu

Gel: Thoa gel ciclopirox lên vùng da đầu bị tổn thương, ngày 2 lần, vào buổi sáng và tối, trong 4 tuần.

Dầu gội đầu: Dùng 5 ml dầu gội ciclopirox 1% (có thể dùng 10 ml nếu tóc dài) xoa lên vùng da bệnh, để khoảng 3 phút rồi gội sạch. Gội đầu 2 lần/tuần, các lần cách nhau ít nhất 3 ngày, trong 4 tuần. Trường hợp không có cải thiện sau 4 tuần điều trị, cần khám lại.

Cập nhật lần cuối: 2019.

CICLOSPORIN

(Cyclosporin, cyclosporin A)

Tên chung quốc tế: Cyclosporin.

Mã ATC: L04AD01, S01XA18.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa chất lỏng (dạng bào chế truyền thống): 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Viên nang chứa chất lỏng để tạo vi nhũ tương (dạng bào chế cải tiến): 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dung dịch uống để tạo vi nhũ tương (dạng bào chế cải tiến): 100 mg/ml, lọ 50 ml.

Dung dịch đậm đặc tiêm truyền 50 mg/ml: ống 1 ml và 5 ml.

Dược lực học

Cyclosporin tác dụng chủ yếu trên hệ miễn dịch qua trung gian tế bào do tác dụng trên tế bào lympho T, một phần lên hệ miễn dịch dịch thể. Nó tạo phức hợp với thụ thể protein cyclophilin có trong bào tương tế bào đích; phức hợp này gắn với calcineurin và ức chế hoạt tính phosphatase của enzym này. Sự ức chế enzym calcineurin dẫn đến ức chế quá trình biệt hóa và phát triển của tế bào lympho T do ức chế sự tạo thành interleukin-2 và các lymphokin khác.

Dược động học

Hấp thu: Hấp thu không hoàn toàn và không ổn định qua đường uống, phụ thuộc vào thức ăn, acid mật và nhu động đường tiêu hóa. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương đường uống dạng bào chế truyền thống là 2 - 6 giờ. Dạng bào chế cải tiến cho thời gian đạt nồng độ đỉnh sau 1,5 - 2 giờ ở bệnh nhân ghép thận.

Phân bố: Thuốc được phân bố rộng rãi ở các mô và dịch cơ thể như gan, phổi, và tụy. Thuốc chủ yếu phân bố ngoài hệ tuần hoàn và có thể phân bố vào nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố 4 - 6 lít/kg ở bệnh nhân ghép thận, gan, và tụy (ít hơn ở ghép tim và cao hơn ở bệnh nhân nhi dưới 10 tuổi). Liên kết protein huyết tương: 90 - 98%, phần lớn với lipoprotein (85 - 90%).

Chuyển hóa: Chủ yếu chuyển hóa ở gan qua một số enzym CYP3A (gồm CYP3A4, CYP3A5...), một phần ở đường tiêu hóa và thận.

Ít nhất 30 chất chuyển hóa của cyclosporin được tìm thấy trong mật, phân, máu, và nước tiểu.

Sinh khả dụng đường uống: Dạng bào chế truyền thống (ví dụ Sandimmune) có sinh khả dụng tùy thuộc vào bệnh nhân và cơ quan ghép (10% ở người lớn ghép gan và 89% ở bệnh nhân ghép thận, trẻ em khoảng 28%). So với dạng bào chế truyền thống, dạng bào chế cải tiến (ví dụ Neoral) có sinh khả dụng cao hơn 23% ở bệnh nhân ghép thận; cao hơn 50% ở bệnh nhân ghép gan.

Thải trừ: Thải trừ qua 2 pha. Ở người có chức năng gan và thận bình thường, nửa đời thải trừ trung bình pha đầu là 1,2 giờ, pha cuối khoảng 8,4 - 27 giờ. Thuốc thanh thải ở trẻ em nhanh hơn người lớn.

Thải trừ chủ yếu qua phân, gần như toàn bộ ở dạng chất chuyển hóa. Chỉ khoảng 6% thuốc được thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Ghép tạng.

Ghép tủy xương.

Viêm loét đại tràng nặng không đáp ứng với liệu pháp corticoid.

Viêm khớp dạng thấp nặng đáp ứng kém với methotrexat.

Viêm da dị ứng nặng và rất nặng.

Vảy nến mảng lan rộng gây tàn tật khó chữa trị, mà ít nhất một liệu pháp toàn thân (ví dụ methotrexat) đã không có hiệu quả; hoặc những người mà những liệu pháp toàn thân khác bị chống chỉ định hoặc không dung nạp được.

Hội chứng thận hư.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và bệnh vẩy nến có giảm chức năng thận, tăng huyết áp không được kiểm soát, có bệnh ác tính, nhiễm trùng không kiểm soát.

Bệnh nhân đang xạ trị, trị liệu tia tử ngoại.

Bệnh nhân đang dùng các tác nhân ức chế miễn dịch khác, psoralen, hắc ín than đá để trị bệnh vẩy nến.

Thận trọng

Chỉ dùng cyclosporin dưới sự giám sát của thầy thuốc có kinh nghiệm về liệu pháp giảm miễn dịch. Khi bắt đầu điều trị hoặc mỗi khi có thay đổi lớn trong liệu pháp cyclosporin phải được thực hiện trong bệnh viện có trang bị phương tiện xét nghiệm và hồi sức đầy đủ.

Mặc dù cyclosporin được dùng phối hợp với corticosteroid, không nên dùng cyclosporin đồng thời với những thuốc giảm miễn dịch khác vì tăng nguy cơ nhiễm khuẩn và nguy cơ u lymphô. Vì nguy cơ phản vệ, chỉ truyền tĩnh mạch cyclosporin cho người bệnh không dung nạp dạng thuốc uống. Phải theo dõi cẩn thận biểu hiện dị ứng ở người được truyền tĩnh mạch cyclosporin. Khi truyền tĩnh mạch cyclosporin, phải sẵn sàng trợ giúp hô hấp, các biện pháp hồi sức khác và các thuốc để điều trị phản vệ.

Khi cần thiết (ví dụ, khi khả năng hấp thu thuốc uống thay đổi), phải điều chỉnh liều để tránh ngộ độc do nồng độ thuốc cao trong máu, hoặc dự phòng sự thải loại mảnh ghép có thể xảy ra do nồng độ thuốc thấp. Việc theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu hoặc huyết tương đặc biệt quan trọng ở những người được ghép gan đồng loại, vì sự hấp thu thuốc ở những người này có thể thất thường.

Thời kỳ mang thai

Cyclosporin qua nhau thai. Chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng tốt về dùng cyclosporin cho phụ nữ mang thai. Chỉ dùng cyclosporin trong thời kỳ mang thai khi lợi ích dự kiến trội hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Cyclosporin được phân bố trong sữa. Vì có thể có tác dụng bất lợi