

Quá liều cấp tính 16 g đã được báo cáo có thể gây suy thận cấp tính. Các triệu chứng khi dùng quá liều bao gồm chóng mặt, run, nhức đầu, mệt mỏi, co giật, ảo giác, lú lẫn, khó chịu ở bụng, suy thận và gan cũng như tiêu ra máu và tiêu ra tinh thể.

**Xử trí:** Nếu đã uống phải một liều lớn thì cần xem xét để áp dụng những biện pháp sau: gây nôn, rửa dạ dày, lợi niệu. Theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị hỗ trợ, bao gồm theo dõi chức năng thận, pH nước tiểu và acid hóa nước tiểu để tránh sỏi niệu. Các thuốc kháng acid chứa magnesi, nhôm, calci có thể làm giảm hấp thu ciprofloxacin. Cần chú ý bù đủ dịch. Chỉ một lượng nhỏ (< 10%) ciprofloxacin bị loại khỏi cơ thể sau khi thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## CISPLATIN

**Tên chung quốc tế:** Cisplatin.

**Mã ATC:** L01XA01.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư nhóm hợp chất platin.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ 10 mg/20 ml, 25 mg/50 ml, 50 mg/100 ml.

Lọ 10 mg, 25 mg, 50 mg bột đông khô, kèm một ống dung môi để pha tiêm.

**Dược lực học**

Cisplatin là thuốc chống ung thư chứa platin, có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính hóa sinh tương tự như các chất alkyl hóa. Thuốc thường được dùng trong nhiều phác đồ điều trị do tương đối ít gây độc lên huyết học. Cisplatin còn có tính chất ức chế miễn dịch, làm tăng nhạy cảm với tia xạ và kháng khuẩn. Cơ chế tác dụng của cisplatin còn chưa thật rõ. Tác dụng của các thuốc có chứa platin tỏ ra có liên quan đến việc gắn vào DNA, tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi DNA nên làm thay đổi cấu trúc của DNA, do đó ức chế tổng hợp DNA. Ngoài cơ chế chính này còn có các cơ chế khác trong đó có sự làm tăng khả năng gây miễn dịch của khối u. Ở một mức độ thấp hơn, cisplatin ức chế tổng hợp protein và RNA. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ tế bào. Cisplatin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch, gây nhạy cảm với tia xạ và kháng vi khuẩn.

Cơ chế tế bào kháng thuốc chứa platin chưa được làm rõ, nhưng có thể liên quan đến sự thu nạp thuốc vào tế bào hoặc do tăng cường sửa chữa DNA; và có thể do tăng nồng độ phức hợp sulfhydryl như glutathion hoặc metallothionin trong tế bào. Glutathion có vai trò thiết yếu trong bảo vệ tế bào, chống lại tác động của một số độc tố kể cả một số thuốc chống ung thư.

**Dược động học**

Dược động học thay đổi nhiều tùy theo liều lượng, tốc độ truyền, bồi phụ nước qua đường tĩnh mạch và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Mỗi liên quan giữa tác dụng điều trị hoặc độc tính với nồng độ cisplatin hoặc platin trong huyết tương chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, nghiên cứu *in vitro* cho thấy chỉ có cisplatin hoặc các sản phẩm chứa platin không gắn vào protein là gây độc cho tế bào. **Hấp thu:** Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh cisplatin trong 1 - 5 phút, hoặc truyền tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, nồng độ đỉnh của thuốc và của platin trong huyết tương đạt ngay tối đa. Hơn 90% platin trong liều dùng gắn vào protein trong vòng 4 giờ. Sau khi tiêm nhanh tĩnh mạch. Liều 50 mg/m<sup>2</sup> cisplatin trong 3 - 5 phút cho người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn là 2,3 microgam/ml, của platin toàn phần là 4,7 microgam/ml và của platin không gắn vào

protein là 2,7 microgam/ml. Khi truyền tĩnh mạch cisplatin trong vòng 6 hoặc 24 giờ, nồng độ trong huyết tương của platin toàn phần tăng dần trong khi truyền, và đạt ngay đỉnh sau khi truyền hết. Sau khi truyền tĩnh mạch trong 6 giờ liều 100 mg/m<sup>2</sup> cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin toàn bộ là 2,5 - 5,3 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 0,22 - 0,73 microgam/ml.

Truyền tĩnh mạch đồng thời cisplatin và manitol làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin không gắn vào protein, nhưng cũng có nghiên cứu cho rằng không có ảnh hưởng đối với nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ hoặc platin không gắn vào protein. Cisplatin được hấp thu nhanh và tốt vào máu sau khi được truyền vào ổ phúc mạc; tuy nhiên, nồng độ đỉnh của platin không gắn protein trong dịch ổ bụng tăng đáng kể và cao hơn 15 đến 30 lần so với truyền theo tĩnh mạch.

**Phân bố:** Sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin, platin được phân bố rộng rãi vào dịch và mô cơ thể với nồng độ cao nhất ở thận, gan và tuyến tiền liệt; nồng độ thấp hơn ở cơ bàng quang, tinh hoàn, tụy và lách. Platin cũng được phân bố vào tiểu tràng và đại tràng, tuyến thượng thận, tim, phổi, hạch, tuyến giáp, túi mật, tuyến ức, não, tiểu não, buồng trứng và tử cung. Platin tích lũy trong mô và sau khi tiêm tới 6 tháng vẫn còn phát hiện được. Platin phân bố ít nhất vào bạch cầu và hồng cầu. Thể tích phân bố platin ở người lớn sau khi tiêm tĩnh mạch là 20 - 80 lít. Platin phân bố nhanh vào dịch màng phổi, màng bụng sau khi truyền tĩnh mạch. Cisplatin vào sữa mẹ và có ít số liệu cho rằng thuốc qua nhau thai. Cisplatin và/hoặc các sản phẩm có chứa platin hình như không vào hệ TKTW. Sau khi cisplatin được truyền tĩnh mạch, platin được phân bố vào mô ung thư trong não, và mô não phù nề ở sát khối u; tuy nhiên chỉ có ít platin được phát hiện ở mô não lành. Platin từ cisplatin nhanh chóng gắn mạnh vào các protein (albumin, gama globulin, transferin) của các mô và của huyết tương. Sự kết gắn này không đảo ngược được, và tăng theo thời gian. Dưới 2 - 10% platin trong máu không gắn vào protein vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin. Sau khi truyền cisplatin vào động mạch, nồng độ thuốc ở khối u cao hơn so với truyền theo tĩnh mạch.

**Thời trừ:** Sau khi tiêm nhanh hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin, nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, của platin toàn phần và platin không gắn vào protein giảm tương ứng theo 1 pha và 2 pha. Ở người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm hoặc truyền nhanh cisplatin, nửa đời thải trừ của cisplatin nguyên vẹn là khoảng 20 phút; của platin toàn phần là 8,1 - 49 phút ở pha đầu và 30,5 - 107 giờ và có thể lâu hơn ở pha cuối; của platin không gắn vào protein: 2,7 - 30 phút ở pha đầu và 32 - 53,5 phút ở pha cuối. Truyền tĩnh mạch đồng thời manitol không ảnh hưởng đến nửa đời huyết tương cuối cùng của platin không gắn protein. Ở trẻ em có chức năng thận bình thường, nửa đời đào thải trong huyết thanh của platin toàn bộ: khoảng 25 phút ở pha đầu và 44 giờ ở pha cuối; của platin không gắn vào protein: khoảng 1,3 giờ. Sau khi cisplatin được truyền tĩnh mạch, nửa đời thải trừ của toàn bộ platin khỏi dịch não tủy là khoảng 0,75 - 1,5 giờ; khỏi dịch màng phổi là 22 ngày, khỏi hồng cầu là 30 giờ. Sau khi truyền thuốc vào ổ bụng, nửa đời thải trừ của platin toàn phần là 33 giờ, của platin không gắn protein là 1 giờ.

Chuyển hóa cisplatin chưa được biết đầy đủ. Cho tới nay chưa có chứng cứ nào về thuốc được chuyển hóa nhờ enzym. Cisplatin nguyên vẹn và các sản phẩm chứa platin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; platin đào thải qua phân không đáng kể. Cisplatin và các sản phẩm chứa platin trải qua tuần hoàn ruột - gan. Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 15 - 50% liều đào thải vào nước tiểu trong



vòng 24 - 48 giờ, phần lớn trong 4 - 6 giờ đầu. Ở người suy thận, đào thải cisplatin và các sản phẩm chứa platin chưa được đánh giá đầy đủ, có thể nồng độ trong huyết tương của platin không gắn protein tăng.

Cisplatin và/hoặc các sản phẩm chứa platin được loại bỏ rất ít qua thẩm phân máu.

#### Chỉ định

Cisplatin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị:

Ung thư tinh hoàn.

Ung thư buồng trứng.

Ung thư bàng quang.

Ung thư đầu và cổ.

Ung thư cổ tử cung.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Ung thư phổi tế bào nhỏ.

U trung biểu mô màng phổi ác tính.

Ung thư thực quản.

Ung thư đường mật.

#### Chống chỉ định

*Tuyệt đối:*

Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với cisplatin hoặc với các hợp chất có platin.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

*Tương đối:*

Bệnh nhân có thương tổn thận, rối loạn thính giác hoặc bị suy tủy. Cisplatin cũng chống chỉ định ở bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 200 milimol/lít. Chỉ được dùng lại nếu nồng độ creatinin huyết thanh < 140 milimol/lít và urê huyết < 9 milimol/lít.

#### Thận trọng

Cisplatin có độc tính cao và khoảng điều trị hẹp nên chỉ được dùng dưới sự theo dõi của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng các thuốc độc với tế bào và chỉ khi xét thấy lợi ích dùng cisplatin lớn hơn nguy cơ do thuốc gây ra. Cần chuẩn bị đủ các phương tiện để có thể xử lý các tai biến.

Thận trọng khi dùng cho người cao tuổi.

Phải làm điện giải đồ, nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin, urê huyết trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi lần lặp lại liệu trình cisplatin. Phải ngừng thuốc nếu nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5 mg/dl. Cần chú ý đặc biệt khi dùng phối hợp cisplatin với các thuốc gây độc nhiều lên thận hoặc với các thuốc hóa trị liệu chống ung thư khác để bị tích lũy khi có tổn thương thận.

Cisplatin độc với hệ thần kinh, gây bệnh thần kinh ngoại biên. Cần đo thính lực trước và trong khi điều trị, nhất là đối với trẻ em.

Độc tính của cisplatin lên hệ tạo máu ở mức vừa và có thể hồi phục; biểu hiện ở giảm bạch cầu, tiểu cầu, hồng cầu. Người già có nguy cơ bị suy tủy do cisplatin cao hơn. Phải giám sát số lượng tế bào máu ngoại vi hàng tuần hoặc cách 2 tuần.

Tuy hiếm gặp nhưng cisplatin có thể gây nhịp tim chậm, block nhánh trái, thay đổi S-T, suy tim sung huyết, hạ huyết áp tư thế, tăng huyết áp.

Cần theo dõi tình trạng mất nước và dị ứng với hợp chất có platin.

#### Thời kỳ mang thai

Không được dùng cisplatin cho người mang thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải dùng các biện pháp tránh thai thích hợp và chỉ dùng cisplatin khi cân nhắc thấy lợi ích hơn hẳn nguy cơ mà thuốc có thể gây ra. Bệnh nhân phải sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị và 6 tháng sau khi chấm dứt dùng thuốc. Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, cần được thông báo là thuốc có thể gây hại cho thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Cisplatin vào sữa mẹ. Do thuốc có nguy cơ cao gây tác hại nặng cho trẻ, không được cho trẻ bú trong khi mẹ dùng cisplatin.

#### Tác dụng không mong muốn ADR

Cisplatin có độc tính cao và thường ít được dung nạp hơn so với carboplatin. Các ADR chính làm hạn chế liều dùng do cisplatin bao gồm các độc tính không huyết học như độc tính đối với thận, thính lực, thần kinh, nôn; trong khi đó, liệu pháp carboplatin lại bị hạn chế bởi các độc tính về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Sự khác biệt về độc tính và dược động học của các thuốc có thể là yếu tố quyết định quan trọng trong lựa chọn cisplatin hay carboplatin.

#### Thường gặp

Máu: suy tủy xương (giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu) thường ở mức vừa phải và hồi phục được (25%).

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn (100%).

Chuyển hóa: tăng acid uric huyết (25%).

Gan: tăng enzym gan (AST, phosphatase kiềm).

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại biên, mất vị giác.

Tiết niệu - sinh dục: hoại tử ống thận kèm thoái hóa ống thận và phù kẽ (25%).

Tai: ù tai, giảm thính lực (30%).

#### Ít gặp

Chuyển hóa: giảm maggesi huyết, giảm calci huyết, giảm kali huyết, giảm phosphat huyết.

#### Hiếm gặp

Phản ứng phản vệ, độc với tim, giảm thị lực.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ thường xuất hiện trong vòng vài phút sau khi dùng cisplatin và có thể khắc phục bằng tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin.

Độc tính với thận: Suy thận do tích lũy và tùy thuộc liều dùng làm hạn chế liều cisplatin. Độc tính với thận thường xuất hiện vào tuần thứ hai sau điều trị, biểu hiện bằng tăng urê, acid uric và creatinin máu và giảm độ thanh thải creatinin. Truyền dịch trước và sau điều trị sẽ làm giảm độc tính với thận. Chức năng thận phải được phục hồi mới được dùng thuốc tiếp.

Suy tủy xương cũng do tích lũy và tùy thuộc liều dùng. Tiểu cầu và bạch cầu giảm nhiều nhất thường sau 18 - 23 ngày (trong khoảng 7 - 45 ngày) và hầu hết các bệnh nhân phục hồi sau 39 ngày (khoảng 13 - 62 ngày). Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu nặng hơn nếu dùng liều trên 50 mg/m<sup>2</sup>. Chỉ được dùng lại cisplatin khi tiểu cầu trên 100 000/mm<sup>3</sup> và bạch cầu trên 4 000/mm<sup>3</sup>.

Thiếu máu: Hemoglobin giảm trên 2 g/100 ml máu ở một số lớn bệnh nhân, thường sau vài đợt điều trị. Trong những trường hợp nặng, có thể cần truyền hồng cầu. Đã có báo cáo thấy thiếu máu tiêu huyết có test Coombs dương tính khi dùng cisplatin. Ở những người nhạy cảm, dùng cisplatin những đợt sau đó có thể làm tăng tiêu huyết.

Buồn nôn và nôn: Thường bắt đầu 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài đến một tuần. Buồn nôn và nôn xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng cisplatin và đôi khi nôn nhiều quá nên phải giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có thể làm giảm bớt bằng thuốc chống nôn.

Độc tính với thính giác: Thường xảy ra khi thuốc tích lũy hoặc dùng liều cao. Thường gặp ù tai và giảm thính lực, ù tai thường khỏi, chỉ kéo dài vài giờ đến một tuần sau khi ngừng điều trị. Giảm thính lực ở tần số 4 000 - 8 000 Hz, một bên tai hoặc cả hai bên; đôi khi nói chuyện bình thường cũng không nghe được. Độc tính ở tai nặng hơn ở trẻ em. Tần số và cường độ rối loạn thính giác tăng khi điều trị lặp lại. Tổn thương nặng có thể không hồi phục. Cần kiểm



tra thính lực để tránh các triệu chứng độc với thính giác.

**Rối loạn điện giải và chuyển hóa:** Giảm maggesi huyết thường xảy ra, có thể do tổn thương ống thận làm thất thoát các ion maggesi; sau đó là giảm calci huyết và gây ra chuột rút, giật rung, run hoặc co giật; do đó cần theo dõi các chất điện giải.

Có thể xảy ra tăng acid uric huyết, đặc biệt khi dùng liều cao trên 50 mg/m<sup>2</sup>. Nồng độ acid uric cao nhất xảy ra khoảng 3 - 5 ngày sau khi dùng thuốc. Dùng alopurinol có thể làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh.

**Độc tính với thần kinh:** Các biểu hiện thần kinh bị nhiễm độc thường thấy sau đợt điều trị kéo dài (4 - 7 tháng), gồm có dị cảm đầu chi, rung giật, yếu cơ, mất vị giác, chuột rút, co giật ở một số bệnh nhân. Tổn thương có thể không phục hồi. Nếu những triệu chứng trên bắt đầu xảy ra, phải ngừng thuốc.

**Mắt:** Thị lực giảm với các mức độ khác nhau sau khi dùng cisplatin, đặc biệt là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác. Thị lực hầu hết được phục hồi sau khi ngừng cisplatin.

**Độc tính với gan:** Cisplatin vào gan nhiều và gây độc cho gan: AST và phosphatase kiềm tăng. Cần thận trọng khi đang có tổn thương gan.

### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Cisplatin được truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng được tiêm vào trong động mạch và trong màng bụng. Bộ truyền tĩnh mạch không được chứa nhôm. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Phải tiếp nước đầy đủ cho người bệnh trước và trong 24 giờ sau khi cho cisplatin để bảo đảm tiêu tiện tốt và giảm thiểu độc tính cho thận. Nhà sản xuất thường khuyên cáo truyền tĩnh mạch 1 - 2 lít dịch trong 8 - 12 giờ trước khi cho thuốc. Ở người lớn, trừ khi có chống chỉ định, thường truyền dịch duy nhất hoặc kèm theo manitol và/hoặc furosemid với tốc độ ban đầu đủ để duy trì bài niệu 150 - 400 ml/giờ trong khi cho cisplatin và ít nhất trong 4 - 6 giờ sau khi cho cisplatin, và sau đó, duy trì bài niệu 100 - 200 ml/giờ hoặc hơn trong 18 - 24 giờ tiếp theo, hoặc cho tới khi ngừng nôn và có thể uống được. Thường cho thêm kali clorid (10 - 20 mEq/lít) vào dịch truyền trong khi truyền và/hoặc sau khi truyền để bù mất kali.

**Truyền tĩnh mạch:** Nhà sản xuất khuyên cáo phải pha loãng liều cisplatin cần thiết vào 2 lít dung dịch dextrose (glucose) 5% và dung dịch natri clorid 0,33% hoặc 0,45% chứa 18,75 g manitol mỗi lít (nghĩa là 37,5 g trong 2 lít) và truyền tĩnh mạch trong vòng 6 - 8 giờ. Cần phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

**Truyền vào động mạch:** Cisplatin thường được pha vào dung dịch natri clorid 0,9% (300 ml cho liều < 300 mg và 450 ml cho liều > 300 mg) chứa một lượng nhỏ heparin natri (ví dụ 3 000 đv) và truyền trong vòng 2 - 4 giờ (dao động 1 - 24 giờ).

**Truyền nhỏ giọt vào trong màng bụng:** Qua ống thông Tenckhoff hoặc ống thông dùng trong thẩm phân màng bụng, sau khi đã dẫn lưu một phần hoặc toàn bộ khoang màng bụng. Liều cisplatin đã được pha vào 2 lít dung dịch natri clorid 0,9% ấm và cho chảy theo trọng lực trong 10 phút; sau 4 giờ để lưu, khoang bụng được dẫn lưu càng nhiều càng tốt.

### Thao tác và xử lý thuốc thải bỏ

Cũng như đối với tất cả các thuốc chữa ung thư, người thao tác pha dung dịch tiêm cisplatin phải được huấn luyện chu đáo. Nên pha dung dịch tiêm cisplatin ở một phòng riêng. Trong khi thao tác với cisplatin, phải có áo choàng bảo vệ, khẩu trang, găng tay, kính bảo hộ. Nếu không may thuốc dấy vào da hoặc niêm mạc, phải rửa ngay bằng xà phòng và nước thật kỹ. Phải dùng bơm tiêm có pit-tông vừa khít, ruột kim tiêm phải rộng để tránh tạo các bọt khí khi pha thuốc. Bọt khí cũng giảm nếu dùng thêm một kim thông khí khi pha thuốc. Các vật liệu dùng để pha và các vật dụng có dính cisplatin phải được cho vào túi ni lông 2 lần và thiêu đốt ở 1 100 °C.

Thuốc bị rơi vãi và cách xử trí: Nếu thuốc bị rớt ra ngoài, cần không chế vùng bị nhiễm. Người xử trí cần dùng 2 lần găng, đeo khẩu trang, mặc áo choàng và đeo kính phòng hộ. Hạn chế vùng nhiễm bằng cách phủ lên đó một khăn thấm hút hoặc các hạt hấp phụ. Cũng có thể xử lý bằng natri hypoclorit 5%. Thu thập tất cả các vật liệu dính thuốc và các mảnh vỡ cho vào một túi bằng chất dẻo, kín, có ghi bên ngoài là "Rác rất độc với tế bào, cần thiêu đốt ở 1 100 °C". Vùng nhiễm thuốc sau khi đã xử lý phải được rửa sạch với rất nhiều nước.

**Liều lượng:** Liều cisplatin (được tính theo m<sup>2</sup> diện tích cơ thể) phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, chức năng thận, huyết học, thính lực và dung nạp thuốc của người bệnh để đạt được kết quả điều trị tối đa với tác dụng phụ tối thiểu. Thầy thuốc phải tham khảo kỹ các phác đồ đã công bố về liều lượng của cisplatin và các thuốc hóa trị liệu khác, phương pháp và trình tự cho thuốc. Với liều thường dùng, một liệu trình cisplatin không được dùng quá 1 lần cách nhau 3 - 4 tuần. Không được lặp lại liệu trình cisplatin nếu chức năng thận, huyết học và thính lực chưa trở về giới hạn có thể chấp nhận được và luôn luôn phải sẵn sàng đối phó phản ứng phản vệ. Cisplatin là một thuốc có nguy cơ gây nôn cao, nên phải cho thuốc chống nôn. Phải thận trọng khi sử dụng cho người già và phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong quá trình điều trị.

**Ung thư tinh hoàn:** Liều thông thường trong phối hợp hóa trị liệu (thí dụ với bleomycin và etoposid): Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 5 ngày liền. Nếu dùng 3 hoặc 4 liệu trình thì các liệu trình cách nhau 3 tuần. Thường chỉ cần 3 liệu trình. Hóa trị liệu phối hợp gồm cisplatin, bleomycin, etoposid và vinblastin điều trị kết quả tới 85% bệnh nhân ung thư tinh hoàn tiến triển.

**Ung thư buồng trứng (giai đoạn muộn):** Cisplatin thường được dùng phối hợp với paclitaxel, cyclophosphamid hoặc doxorubicin. Điều đáng lưu ý là thuốc làm cho các tế bào ung thư tăng nhạy cảm khi chiếu tia. Khi phối hợp với paclitaxel, liều cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 3 tuần 1 lần. Khi phối hợp với cyclophosphamid, liều thông thường cisplatin 50 - 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 3 - 4 tuần 1 lần. Nếu cisplatin dùng đơn độc, nhà sản xuất khuyên cáo liều 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 4 tuần 1 lần, nhưng một số thầy thuốc chuyên khoa khuyên cáo liều 50 - 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 3 tuần 1 lần.

**Ung thư bàng quang (giai đoạn muộn):** Liều thông thường cisplatin: 50 - 70 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 3 - 4 tuần 1 lần, phụ thuộc vào mức độ xạ trị và/hoặc hóa trị liệu trước. Đối với người bệnh đã được điều trị mạnh từ trước, liều ban đầu khuyên cáo là 50 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch 4 tuần 1 lần.

**Ung thư vùng đầu và cổ:** Cisplatin đơn độc: 80 - 120 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch 3 tuần 1 lần hoặc 50 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và ngày thứ 8, 4 tuần 1 lần. Nếu dùng phối hợp, liều cisplatin thông thường là 50 - 120 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch, số lần dùng thuốc phụ thuộc vào phác đồ đã dùng.

**Ung thư cổ tử cung:** Ung thư cổ tử cung xâm lấn: Cisplatin đơn độc: 40 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần, phối hợp với xạ trị, cho tới tối đa 6 liều. Khi kết hợp với hóa trị liệu (ví dụ cisplatin và fluorouracil), cisplatin 50 - 75 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch cùng với xạ trị tùy theo phác đồ đã dùng.

**Ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn:** Cisplatin đơn độc hoặc phối hợp: 50 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch, 3 tuần 1 lần, cho tới tối đa 6 liều.

**Ung thư phổi không tế bào nhỏ:** Khi dùng phối hợp hóa trị liệu, cisplatin: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch, 3 - 4 tuần 1 lần, phụ thuộc vào phác đồ.

**Ung thư thực quản (giai đoạn muộn):** Cisplatin đơn độc: 50 - 120 mg/m<sup>2</sup>



truyền tĩnh mạch, 3 - 4 tuần 1 lần. Khi phối hợp với hóa trị liệu khác, cisplatin: 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch, 3 - 4 tuần 1 lần.

**Ung thư đường mật ở người lớn không phẫu thuật được hoặc đã di căn hoặc tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ:** Cisplatin được dùng kết hợp với gemcitabin. Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 1 giờ vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Gemcitabin 1 g/m<sup>2</sup> được truyền vào ngày 1 và ngày 8 sau khi truyền cisplatin. Trị liệu kéo dài 24 tuần (8 chu kỳ) nếu bệnh không nặng lên hoặc không bị ngộ độc thuốc.

**Liều tiêm trong động mạch:** (để điều trị ung thư khu trú trong một vùng, bao gồm ung thư bàng quang giai đoạn muộn, di căn do u melanin ác tính, sarcom xương). Liều cisplatin: 75 - 150 mg/m<sup>2</sup>, cách nhau 2 - 5 tuần, ít nhất 1 - 4 liệu trình.

**Liều tiêm trong màng bụng:** Để điều trị u trong màng bụng (carcinom, carcinoid, u trung biểu mô buồng trứng) gây cổ trướng. Cisplatin: 60 - 100 mg/m<sup>2</sup> 3 tuần/1 lần.

### Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời cisplatin với: BCG, deferipron, dipyridon, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib, các vắc xin sống.

Cisplatin làm tăng nồng độ/độc tính của: aminoglycosid, clozapin, deferipron, fingolomod, leflunomid, natalizumab, các dẫn xuất taxan, topotecan, vinorelbin.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của cisplatin: denosumab, dipyrone, các thuốc lợi niệu quai, pimecrolimus, roflumilast, trastuzumab.

Cisplatin làm giảm nồng độ/tác dụng của: fosphenytoin, phenytoin, sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của cisplatin: acid alpha-lipoic, Echinacea purpurea (cúc tím châu Âu).

### Tương kỵ

Không pha thuốc bằng dung dịch natri hydrocarbonat hoặc bằng các dung dịch kiềm khác vì làm tăng phân giải cisplatin. Cisplatin có thể phản ứng với natri thiosulfat thành dạng mất hoạt tính và cũng có thể phản ứng với natri bisulfít.

Có thể trộn cisplatin với các thuốc kìm tế bào khác trong điều trị một số loại ung thư như vinblastin, bleomycin, actinomycin D, cyclophosphamid, doxorubicin, examethylmelamin, 5-fluorouracil, methotrexat.

Cisplatin tương tác với nhôm, tạo thành kết tủa đen, vì vậy, các dụng cụ tiêm truyền không được chứa nhôm. Kim tiêm bằng thép không gỉ, mạ đồng thau không có phản ứng với cisplatin trong vòng 24 giờ.

### Quá liều và xử trí

Từ vong có thể xảy ra với tổng liều cisplatin truyền tĩnh mạch là 640 mg trong vòng 4 ngày và 750 mg trong vòng 1 ngày. Quá liều dao động trong khoảng 180 - 480 mg/m<sup>2</sup> không gây tử vong mặc dù có thể gây nhiễm độc nặng.

Quá liều cisplatin có thể dẫn đến suy thận cấp, độc lên tai có thể dẫn tới điếc vĩnh viễn, suy tủy nặng, buồn nôn - nôn dai dẳng, viêm dây thần kinh. Ít gặp hơn là gan bị nhiễm độc (tăng transaminase, thời gian đông máu và thời gian prothrombin kéo dài); nhiễm độc hệ TKTW (co giật, ảo giác), tổn thương ở mắt (nhìn mờ, rối loạn nhìn màu có thể do tổn thương hoặc do bong võng mạc), loạn ngôn, loạn cảm, mất vị giác. Rối loạn ở tủy xương, ở thận, ở mắt và ở thần kinh có thể hồi phục hoàn toàn hoặc một phần. Tổn thương ở tai (điếc hai bên) thường không hồi phục được. Suy thận ở bệnh nhân bị quá liều (truyền nhầm cisplatin thay vì carboplatin) mà không được truyền dịch có thể không hồi phục được. Chưa xác định được thuốc giải độc cho cisplatin khi dùng quá

liều. Một số hợp chất sulfhydryl (thiol) ái nhân (gây khử) (như glutathion, acetylcystein, mesna) có thể làm bất hoạt cisplatin và tác động như những chất bảo vệ hóa học (như bảo vệ chống lại độc tính với thận). Tuy nhiên, tiềm năng lợi ích của các thuốc này còn phải được xác định. Lợi ích của những thuốc đó, nếu có, còn bị hạn chế nếu cho muộn vài giờ sau khi dùng cisplatin, vì đa số platin đã có thể gắn vào protein và không ở dạng hoạt động. Về lý thuyết, các thuốc dithiocarbamat (như dithiocarb DDTc), amifostin có thể có lợi ích hơn vì các thuốc này có thể phản ứng với platin ngay cả sau khi gắn vào protein và có thể kích thích đào thải một lượng lớn platin qua mật. Vai trò của các thuốc trên cần phải làm sáng tỏ thêm.

**Xử trí:** Chủ yếu là ngừng dùng thuốc và thực hiện các biện pháp hỗ trợ để duy trì bệnh nhân qua các giai đoạn bị ngộ độc. Thăm phân máu ít loại bỏ được platin, ngay cả thực hiện trong vòng 4 giờ đầu. Thay rút huyết tương (plasmapheresis) có thể loại bỏ được platin gắn vào protein, như vậy cái thiện được nhiễm độc. Nếu nôn liên tục, có thể dùng các thuốc chống nôn (thuốc kháng thụ thể serotonin typ 3, dexamethason và aprepitant). Các thuốc tạo máu (như sargramostim [GM-CSF]) có thể có ích trong xử trí suy tủy và thăm phân máu có thể cần để xử trí suy thận.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## CITALOPRAM

**Tên chung quốc tế:** Citalopram.

**Mã ATC:** N06AB04.

**Loại thuốc:** Thuốc chống trầm cảm, thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 10 mg, 20 mg và 40 mg.

Dung dịch uống nhỏ giọt: 40 mg/ml, 10 mg/5 ml.

**Dược lực học**

Citalopram là thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI). Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng rất ít đến các chất dẫn truyền khác như noradrenalin, dopamin và acid gamma aminobutyric (GABA).

Các chất chuyển hóa chính của citalopram có tác dụng ức chế tái hấp thu serotonin, tuy nhiên hiệu lực và tính chọn lọc của chúng thấp hơn so với citalopram. Các chất chuyển hóa không góp phần vào tác dụng chống trầm cảm của citalopram.

Citalopram ức chế giai đoạn giấc ngủ có cử động mắt nhanh (rapid eye movement - REM) trong giấc ngủ và làm tăng thời gian ngủ sâu. Sự thay đổi giấc ngủ làm cải thiện các triệu chứng trầm cảm.

Trái ngược với các thuốc chống trầm cảm ba vòng và một số thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin khác, citalopram không có hoặc có ái lực rất thấp đối với một loạt các thụ thể bao gồm thụ thể 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>; thụ thể dopamin D<sub>1</sub> và D<sub>2</sub>; thụ thể alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> và beta adrenergic, thụ thể histamin H<sub>1</sub>, thụ thể cholinergic loại muscarin, thụ thể benzodiazepin và thụ thể opioid. Do đó, citalopram có ít tác dụng phụ hơn các thuốc chống trầm cảm khác ví dụ: khô miệng, rối loạn bàng quang, rối loạn đường ruột, mờ mắt, độc tính trên tim và hạ huyết áp tư thế đứng.

Mặc dù citalopram không liên kết với thụ thể opioid nhưng thuốc có tác dụng giảm đau cảm thụ như các thuốc giảm đau opioid. Hoạt tính của d-amphetamin tăng lên sau khi dùng citalopram.

Ở người bình thường, citalopram không làm suy giảm chức năng nhận thức và chức năng tâm thần vận động. Thuốc không có hoặc có rất ít tác dụng an thần.