

thể gặp trên TKTW, bao gồm: rối loạn TKTW, rối loạn tâm thần và rối loạn hành vi. Các tác dụng này thường gặp với dung dịch 2%, đặc biệt trên trẻ nhỏ, xuất hiện sau khi nhỏ mắt 30 - 45 phút, các triệu chứng biểu hiện là: mắt điều hòa, mất vận cơ, nói không tự chủ, tăng hoạt động, co giật, ảo giác, mất định hướng không gian và thời gian, giảm trí nhớ, hay quên, nhịp tim nhanh. Có thể gặp phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ hoặc sốc phản vệ; viêm ruột hoại tử (ở trẻ đẻ non).

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng nhỏ thuốc. Cho người bệnh uống nhiều nước, nghỉ ngơi, theo dõi toàn thân.

#### Liều lượng và cách dùng

*Để tạo ra tác dụng giãn đồng tử và liệt điều tiết:*

Người lớn: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5%, 1% hoặc 2% vào mắt trước khi tiến hành thủ thuật 40 - 50 phút. Có thể nhỏ thêm giọt thứ hai sau 5 - 10 phút nếu cần thiết.

Với những người có mống mắt sẫm màu, có thể dùng liều cao hơn hoặc dùng dung dịch 2%. Mặc dù tác dụng giãn đồng tử và liệt điều tiết có thể hồi phục sau 24 giờ, song 1 - 2 giọt pilocarpin 1% hoặc 2% nhỏ vào mắt có thể rút ngắn thời gian hồi phục xuống còn 3 - 4 giờ ở hầu hết người bệnh.

Trẻ em: Nồng độ cyclopentolat hydroclorid dùng cho trẻ em được lựa chọn dựa vào cân nặng, màu mống mắt và tiền sử giãn đồng tử. Không khuyến cáo dùng cyclopentolat hydroclorid cho trẻ < 3 tháng.

Trẻ 3 tháng - 12 tuổi: Nhỏ 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 1% vào mỗi mắt.

Trẻ ≥ 12 tuổi: Nhỏ 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5% vào mỗi mắt, liều nhắc lại sau 10 phút nếu cần thiết.

Ở trẻ nhỏ, một số tài liệu khuyến chỉ nên nhỏ 1 giọt dung dịch 0,5% nhưng cũng có thể dùng hàm lượng 1%. Sau khi nhỏ thuốc, trẻ em cần được giám sát chặt chẽ trong ít nhất 30 phút (xem thêm phần Thận trọng).

*Để làm giãn đồng tử nhằm kiểm tra đáy mắt:*

Dùng dạng phối hợp cyclopentolat hydroclorid 0,2% với phenylephrin hydroclorid 1% nhỏ 1 giọt vào mỗi mắt để có thể nhanh chóng soi đáy mắt. Nếu cần thiết có thể dùng liều nhắc lại sau 5 - 10 phút. Đối với đánh giá bệnh lý võng mạc ở trẻ nhỏ, cần nhỏ thuốc trước khi soi đáy mắt 30 phút.

*Điều trị viêm màng bồ đào trước và viêm màng bồ đào sau:*

Người lớn: Nhỏ 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5% vào mắt, có thể nhỏ 4 lần/ngày.

Trẻ em: Dùng dung dịch cyclopentolat hydroclorid 0,5%, nhỏ 2 - 4 lần/ngày.

Với những người có màu mống mắt tối, có thể dùng dung dịch 1%.

#### Tương tác thuốc

Cũng giống atropin, tác dụng của cyclopentolat hydroclorid tăng lên khi dùng cùng các thuốc có hoạt tính kháng muscarinic khác như amantadin, hoặc một số thuốc kháng histamin, thuốc chống loạn thần nhóm phenothiazin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Các thuốc IMAO có thể làm tăng tác dụng kháng muscarinic của cyclopentolat hydroclorid do ức chế enzym chuyển hóa thuốc.

Tác dụng kháng muscarinic của thuốc có thể đối kháng với tác dụng trên dạ dày - ruột của cisaprid, domperidon, metoclopramid.

Thuốc kháng muscarinic và thuốc giống phó giao cảm cũng tương tác với nhau về tác dụng.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Đã có báo cáo về hiện tượng lạm dụng thuốc xảy ra với cyclopentolat hydroclorid khi người bệnh nhỏ vào 2 mắt 200 - 400 giọt cyclopentolat hydroclorid hàng ngày trong 4 tháng

liên tục. Đã có tác dụng về TKTW và có các dấu hiệu: nôn, buồn nôn dữ dội, mệt mỏi, run cơ khi ngừng thuốc.

Khi sử dụng dung dịch cyclopentolat hydroclorid liều cao hoặc cho trẻ nhỏ có thể xuất hiện các triệu chứng toàn thân từ nhẹ đến vừa như: mệt mỏi, buồn nôn, mê sảng, thay đổi cảm xúc, khóc không kiểm soát, mất cân bằng, nhịp tim nhanh, có thể thay đổi huyết áp. Các triệu chứng này sẽ được phục hồi sau từ 1 giờ đến vài ngày.

*Xử trí:* Điều trị triệu chứng.

*Cập nhật lần cuối:* 2021.

## CYCLOPHOSPHAMID

**Tên chung quốc tế:** Cyclophosphamide.

**Mã ATC:** L01AA01.

**Loại thuốc:** Tác nhân alkyl hóa chống ung thư; thuốc ức chế miễn dịch.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 50 mg (cyclophosphamid khan).

Bột pha tiêm (cyclophosphamid khan): Lọ 500 mg, 1 g, 2 g.

#### Dược lực học

Cyclophosphamid là một tác nhân alkyl hóa chống ung thư, thuộc nhóm oxazaphosphorin. Thuốc là một "tiền dược" chỉ tác dụng khi vào trong cơ thể được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính và cyclophosphamid hoạt động như một tác nhân alkyl hóa, ngăn cản DNA sao chép và RNA phiên mã, cuối cùng dẫn đến phá vỡ chức năng acid nucleic. Thuốc cũng có đặc tính phosphoryl hóa làm tăng độc cho tế bào. Trái với nhiều thuốc chống ung thư khác, tác dụng của các thuốc alkyl hóa tuy phụ thuộc vào sự tăng sinh của tế bào nhưng không có tính chất đặc hiệu đối với chu trình phân chia tế bào và thuốc có thể tác động vào bất kỳ giai đoạn nào của chu trình tế bào. Tuy vậy, độc tính thường bậc lộ khi tế bào vào pha S (tổng hợp). Tế bào tò ra nhạy cảm với thuốc ở cuối G1 hoặc S hơn là ở G2 gián phân. Độc tính đối với tế bào của cyclophosphamid tuy tương tự như các thuốc alkyl hóa khác nhưng cũng có những điểm khác. Thuốc làm giảm tiêu cầu ít hơn trong khi đó làm rụng tóc nhiều hơn. Không có các biểu hiện nặng cấp hay muộn ở hệ thần kinh dù dùng liều thông thường hay dùng liều cao. Tuy nhiên, có thể gây buồn nôn hoặc nôn. Thuốc không gây rộp da hoặc kích ứng tại chỗ.

Cyclophosphamid còn có hoạt tính ức chế miễn dịch mạnh. Cơ chế tác dụng cũng tương tự như cơ chế chống ung thư. Cả 2 tế bào B và T đều bị cyclophosphamid tác động tuy độc tính cao hơn ở tế bào B vì tốc độ hồi phục chậm hơn. Hậu quả là thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch thể dịch lớn hơn. Cyclophosphamid có tác dụng không đồng đều đối với miễn dịch qua trung gian tế bào T, có một số đáp ứng qua trung gian tế bào bị ức chế, một số khác lại bị kích thích.

#### Dược động học

*Hấp thu:* Cyclophosphamid sau khi uống được hấp thu tốt, sinh khả dụng lớn hơn 75%. Nồng độ cyclophosphamid tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ. Nồng độ các chất chuyển hóa của cyclophosphamid đạt mức tối đa khoảng 2 - 3 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch một liều.

*Phân bố:* Cyclophosphamid và các chất chuyển hóa được phân bố khắp cơ thể, bao gồm não và dịch não tủy, nhưng có thể nồng độ không đủ để điều trị bệnh bạch cầu màng não. Cyclophosphamid đi qua nhau thai và vào sữa mẹ. Thể tích phân bố của cyclophosphamid là 0,48 - 0,71 lít/kg. Mức độ liên kết của thuốc dạng không biến đổi với protein huyết tương thấp (dao động từ 0 đến 10%), nhưng một số sản phẩm chuyển hóa lại liên kết ở mức lớn hơn 60%.

*Thải trừ:* Nửa đời trong huyết thanh sau khi tiêm tĩnh mạch



cyclophosphamid dao động từ 3 - 12 giờ; tuy nhiên, thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa có thể phát hiện trong huyết thanh tới 72 giờ sau khi tiêm.

Cyclophosphamid được chuyển hóa ở gan nhờ hệ thống enzym oxidase có chức năng hỗn hợp của microsom ở gan thành 4-hydroxycyclophosphamid cân bằng với aldophosphamid. Nhờ enzym, 4-hydroxycyclophosphamid chuyển hóa thành 4-ketocyclophosphamid, và aldophosphamid có thể chuyển hóa thành carboxyphosphamid, phosphoramid mù tạt và acrolein. Phosphoramid mù tạt và acrolein làm thuốc có độc tính đối với tế bào, còn 4-ketocyclophosphamid và carboxyphosphamid không có hoạt tính sinh học thực sự. Tuy vậy, vẫn còn tranh cãi về độc tính của 4-ketocyclophosphamid.

Cyclophosphamid và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải vào nước tiểu, khoảng 36 - 99% liều đào thải trong vòng 48 giờ, trong số lượng đào thải có khoảng 5 - 30% thuốc không đổi.

### Chỉ định

Cyclophosphamid thường được phối hợp với nhiều thuốc khác để điều trị nhiều bệnh ác tính khác nhau gồm:

Các u lympho ác tính: u lympho Hodgkin và không Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho lymphoblast, u lympho tế bào hỗn hợp và u lympho mô bào.

Đa u tủy xương.

Bệnh bạch cầu mạn tính thể lymphocyt: Cyclophosphamid được coi là một trong những thuốc được chọn, thuốc được phối hợp với busulfan để chuẩn bị trước khi ghép khác gen cùng loài tế bào tiền sinh huyết học cho người bị bệnh bạch cầu mạn tủy bào. Bệnh bạch cầu cấp thể nguyên bào lympho, đặc biệt ở trẻ em.

U sùi dạng nấm (giai đoạn muộn) còn gọi là u lympho tế bào T ở da.

U nguyên bào thần kinh: Cyclophosphamid dùng đơn độc hoặc tốt hơn nên dùng phối hợp.

Ung thư buồng trứng.

U nguyên bào võng mạc.

Ung thư vú.

Ung thư phổi tế bào nhỏ.

Sarcom cơ vân.

Các chỉ định khác: Liều cao: Chuẩn bị cho ghép tủy hoặc cơ quan tự thân hoặc khác gen cùng loài.

Liều thấp: Viêm đa khớp dạng thấp tiến triển, bệnh u hạt Wegener, một số dạng lupus ban đỏ lan toả cấp tính nặng, bệnh thận tự miễn kháng corticosteroid. Do cyclophosphamid có tiềm năng gây nhiều tai biến nặng, nên phải thận trọng khi dùng thuốc để ức chế miễn dịch và chỉ dùng khi bệnh tự miễn đã kháng corticosteroid hoặc các thuốc khác ít độc hơn hoặc chỉ dùng hạn chế ngăn ngừa khi có thể.

### Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Đã bị viêm bàng quang xuất huyết từ trước, nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp.

Vắc xin phòng bệnh sốt vàng, vắc xin sống giảm độc lực. Đang bị hoặc mới bị thủy đậu, zona.

### Thận trọng

Cyclophosphamid là một thuốc rất độc có chỉ số điều trị thấp nên phải được các thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng và phải được giám sát liên tục.

Vì thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch nên dễ bị nhiễm khuẩn hoặc dễ gây xuất huyết. Cần hướng dẫn người bệnh khi thấy sốt, đau họng hoặc chảy máu bất thường, phải báo ngay thầy thuốc. Phải giám sát huyết học cẩn thận, ít nhất mỗi tuần một lần trong vài tháng đầu điều trị hoặc cho tới khi đạt được liều duy trì, sau đó cách 2 - 3 tuần/1 lần. Giám bạch cầu có liên quan đến liều dùng nên có

thể dựa vào đó để điều chỉnh liều.

Để phòng viêm bàng quang xuất huyết, cần khuyến người uống nhiều nước và đi tiểu luôn. Cần hướng dẫn người bệnh tăng uống nước trong 24 giờ trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi dùng cyclophosphamid. Đồng thời phải thường xuyên kiểm tra nước tiểu tìm hồng cầu vì thường xuất hiện trước khi xảy ra viêm bàng quang xuất huyết. Vì biến chứng này có thể gây tử vong, nên phải ngừng thuốc ngay.

Phải thận trọng đối với người bệnh bị nhiễm khuẩn, nấm, ký sinh trùng hoặc virus (thủy đậu, zona) đặc biệt những người đang dùng hoặc mới dùng liệu pháp corticosteroid. Phải ngừng hoặc giảm liều cyclophosphamid.

Phải dùng thận trọng cyclophosphamid cho người cắt bỏ tuyến thượng thận vì độc tính của cyclophosphamid có thể tăng. Có thể cần thiết phải điều chỉnh cả hai liều lượng corticoid thay thế và cyclophosphamid.

Phải thận trọng dùng cyclophosphamid cho người bị giảm bạch cầu nặng, giảm tiểu cầu, thâm nhiễm tế bào ung thư vào tủy xương, liệu pháp xạ trị trước đây hoặc dùng các thuốc độc tế bào khác, suy gan hoặc thận.

Người bệnh cần được thông báo dùng liều cao cyclophosphamid có thể gây độc cho tuyến sinh dục.

### Thời kỳ mang thai

Cyclophosphamid gây sảy thai, gây biến dị và gây quái thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Cả vợ và chồng đều phải áp dụng các biện pháp tránh thai tích cực trong thời gian dùng thuốc và tối thiểu 3 tháng sau điều trị thuốc.

### Thời kỳ cho con bú

Cyclophosphamid tích tụ trong sữa mẹ với số lượng có nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Các bà mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng cyclophosphamid.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cyclophosphamid có tác dụng ức chế mọi tế bào tăng sinh trong cơ thể, đặc biệt là các tế bào tủy xương và các tế bào biểu mô đường tiêu hóa. Phần lớn các ADR đều liên quan tới liều sử dụng. Ức chế tủy xương là ADR dễ gặp khi dùng liều cao điều trị cấp, nên cần phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần sử dụng.

#### Thường gặp hoặc rất thường gặp

Máu: giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: biếng ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, viêm niêm mạc.

Da: ngoại ban, ban da, đỏ bừng mặt, nổi mào đay, rụng tóc lông.

Tiết niệu - sinh dục: viêm bàng quang vô khuẩn, đái máu vi thể và đái máu đại thể.

TKTW: đau đầu.

Mắt: viêm kết mạc.

Gan: vàng da.

#### Ít gặp

Tuần hoàn: rối loạn chức năng tim (dùng liều cao), suy tim sung huyết.

TKTW: chóng mặt.

Da: sạm da/móng tay.

Thận: hoại tử ống thận.

#### Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

Máu: mất bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: độc tính tim, hoại tử tim hoặc viêm cơ tim xuất huyết.

Hô hấp: sung huyết mũi, xơ phổi kẽ.

Tiết niệu sinh dục: vô kinh, không có tinh trùng.

Bộ phận khác: khối u thứ phát, phản vệ.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một trong những ADR thường gặp khi dùng cyclophosphamid là nhiễm độc về máu, nhưng thường hồi phục sau khi ngừng



thuốc. Giảm bạch cầu được coi là tác dụng chờ đợi của liệu pháp cyclophosphamid và có thể nặng. Giảm bạch cầu thấp nhất thường vào 8 - 15 ngày sau một liều đơn cyclophosphamid và thường hồi phục trong vòng 17 - 28 ngày. Giảm tiểu cầu ít phổ biến hơn, thấp nhất vào 10 - 15 ngày sau khi dùng thuốc và thường ít nặng.

Buồn nôn, nôn thường hay xảy ra với cyclophosphamid, đặc biệt khi dùng liều cao. Nôn có thể xảy ra cấp tính trong vòng 24 giờ điều trị, hoặc muộn trên 24 giờ hoặc buồn nôn, nôn trước khi uống liều sau. Có thể dùng các thuốc chống nôn (thí dụ domperidon, ondansetron, metoclorpramid). Nếu không đỡ, cho thêm lorazepam (1 - 2 mg uống). Khi thật cần thiết, thận trọng dùng dexamethason (6 - 10 mg uống).

Viêm bàng quang xuất huyết vô khuẩn xảy ra tới 20% người bệnh (đặc biệt trẻ em) khi điều trị lâu dài cyclophosphamid. Phải hướng dẫn người bệnh uống nhiều nước trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi điều trị cyclophosphamid và phải đi tiểu nhiều lần. Phải thường xuyên kiểm tra nước tiểu, tìm hồng cầu. Đái ra máu thường tự hết sau vài ngày sau khi ngừng thuốc, nhưng cũng có khi kéo dài vài tháng. Có thể dự phòng viêm bàng quang xuất huyết bằng mesna (natri 2-mercaptoethanesulfonat).

Rụng tóc xảy ra khoảng 33% người bệnh sau 3 tuần từ khi bắt đầu điều trị, nhưng thường hồi phục. Nguy hiểm nhất là xơ phổi kẽ và nhiễm độc tim thường gây tử vong khi dùng cyclophosphamid liều cao. Cần phát hiện sớm các biểu hiện khó thở, suy tim để ngừng thuốc.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Chỉ được sử dụng cyclophosphamid tại nơi có phương tiện theo dõi thường xuyên các thông số huyết học, sinh hóa và lâm sàng trước, trong và sau khi sử dụng thuốc và theo sự hướng dẫn của chuyên gia ung thư. Cyclophosphamid thường được dùng theo đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Nếu để tiêm tĩnh mạch trực tiếp, bột tiêm cyclophosphamid (dạng ngâm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm dung dịch natri clorid vô khuẩn 0,9%. Nếu để truyền tĩnh mạch, bột cyclophosphamid để tiêm (dạng ngâm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng thêm nước vô khuẩn để tiêm. Dung dịch này *nhược trương không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch*. Bột để tiêm cyclophosphamid (dạng ngâm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm 25 ml dung dịch pha vào lọ 500 mg, 50 ml vào lọ 1 g, hoặc 100 ml vào lọ 2 g. Sau khi thêm dung dịch pha vào lọ, phải lắc mạnh để hòa tan thuốc. Nếu bột không hòa tan ngay hoàn toàn, phải chờ trong vài phút.

Dung dịch cyclophosphamid đã hoàn nguyên để tiêm truyền tĩnh mạch phải pha loãng vào một trong những dung dịch sau đây: dung dịch dextrose 5%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch Ringer, dung dịch Ringer lactat, dung dịch natri clorid 0,45%, hoặc dung dịch natri lactat 1/6 M. Trước khi dùng, phải kiểm tra xem thuốc pha có vẩn đục hoặc biến màu không.

Dung dịch pha chế để uống ngay: Hòa tan bột cyclophosphamid để tiêm vào cồn ngọt (elixir) để được nồng độ 1 - 5 mg/ml. Uống lúc đói với nhiều nước. Nhà sản xuất khuyến cáo dung dịch pha đựng trong lọ thủy tinh, để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 14 ngày.

#### Liều lượng

Phụ thuộc vào từng người bệnh: Tình trạng chung, các liệu pháp dùng kèm, typ và tình trạng khối u, đáp ứng của người bệnh. Ba phác đồ sau đây được sử dụng mang tính hướng dẫn, liều lượng dưới đây được tính theo cyclophosphamid khan (53,45 mg cyclophosphamid ngâm 1 phân tử nước tương đương với 50 mg cyclophosphamid khan).

#### Một số phác đồ được cấp phép:

Liều thấp: 80 - 240 mg/m<sup>2</sup> (2 - 6 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch, hoặc uống chia thành nhiều liều nhỏ.

Liều trung bình: 400 - 600 mg/m<sup>2</sup> (10 - 15 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch. Liều cao: 800 - 1 600 mg/m<sup>2</sup> (20 - 40 mg/kg) liều duy nhất tiêm tĩnh mạch, cứ 10 - 20 ngày/lần.

Một số phác đồ khác:

100 - 300 mg/ngày chia làm nhiều liều uống.

80 - 300 mg/m<sup>2</sup>/ngày tiêm tĩnh mạch duy nhất 1 liều.

300 - 600 mg/m<sup>2</sup>/tuần tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất.

600 - 1 500 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch 1 lần duy nhất hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ngắt cách nhau từ 10 - 20 ngày.

Mesna được khuyến cáo dùng khi liều duy nhất cyclophosphamid trên 2 g, nhưng cũng có nhà sản xuất khuyến cáo dùng mesna khi cyclophosphamid dùng liều 10 mg/kg.

Ở Mỹ, người lớn và trẻ em có huyết học bình thường đơn trị bằng cyclophosphamid, liều đầu tiên 40 - 50 mg/kg được chia thành nhiều liều nhỏ để tiêm tĩnh mạch trong 2 - 5 ngày, tuy trong thực tế điều trị ung thư thường kết hợp nhiều thuốc. Hoặc một số phác đồ khác cũng được phép: 3 - 5 mg/kg, 2 lần mỗi tuần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 10 - 15 mg/kg, cứ 7 - 10 ngày/1 lần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 1 - 5 mg/kg, uống hàng ngày.

Trẻ em: Liều đầu tiên: Uống 2 - 8 mg/kg/ngày hoặc 60 - 250 mg/m<sup>2</sup>/ngày chia thành nhiều liều nhỏ, cho trong 6 ngày hoặc hơn, và liều duy trì uống 2 - 5 mg/kg hoặc 50 - 150 mg/m<sup>2</sup>, 2 lần mỗi tuần.

Ức chế miễn dịch:

Uống: Viêm khớp dạng thấp: 1,5 - 2 mg/kg/ngày. Liều tối đa 3 mg/kg/ngày.

Hội chứng thận hư có tổn thương tối thiểu ở trẻ em (khi điều trị bằng corticosteroid thất bại): Uống 2,5 - 3 mg/kg/ngày, trong 60 - 90 ngày. Ở nam, nếu điều trị tới 60 ngày, có nguy cơ ít hoặc không có tinh trùng. Nếu kéo dài tới 90 ngày, tăng nguy cơ vô sinh. Trong ghép tủy, liều dùng còn cao hơn nhiều (tới 60 mg/kg/ngày, trong 2 ngày).

Dùng liều cao hơn phải có sự quyết định của thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu ung thư.

Cần giảm liều cyclophosphamid nếu được sử dụng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác hoặc với xạ trị và ở người bệnh suy tủy xương.

Liều lượng trong suy thận hoặc suy gan: Tác dụng của suy thận hoặc suy gan đối với đào thải cyclophosphamid chưa được làm rõ. Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng và giám sát cẩn thận biểu hiện nhiễm độc ở người bệnh nhưng không đưa ra khuyến cáo nào đặc biệt về điều chỉnh liều.

#### Tương tác thuốc

Cyclophosphamid có thể làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Alopurinol có thể làm tăng suy tủy và dẫn đến tăng đáng kể các sản phẩm chuyển hóa gây độc tế bào của cyclophosphamid.

Cyclophosphamid làm giảm nồng độ pseudo-cholinesterase trong huyết thanh và có thể kéo dài tác dụng phong bế thần kinh - cơ của succinylcholin; cần thận trọng khi dùng với halothan, oxyd nitơ và succinylcholin.

Cloramphenicol làm cho nửa đời của cyclophosphamid dài thêm, dẫn đến tăng độc tính.

Cimetidin ức chế sự chuyển hóa của các thuốc ở gan và có thể làm tăng hoặc làm giảm sự hoạt hóa cyclophosphamid.

Với doxorubicin, cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ở tim của các anthracyclin.

Phenobarbital và phenytoin cảm ứng các enzym ở gan và làm tăng nhanh việc tạo các sản phẩm chuyển hóa của cyclophosphamid



đồng thời làm giảm nửa đời của thuốc mẹ trong huyết thanh. Tetrahydrocannabinol làm tăng tác dụng giảm miễn dịch của cyclophosphamid trong các nghiên cứu trên động vật. Thuốc lợi tiểu thiazid: Có thể làm giảm bạch cầu kéo dài.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Những hậu quả nghiêm trọng nhất do quá liều là ức chế mạnh tủy xương, viêm bàng quang xuất huyết và nguy hiểm nhất là độc tính ở tim dưới hình thức loạn nhịp và suy tim nặng.

Ức chế tủy xương thường tự hồi phục. Có thể làm giảm ức chế tủy xương bằng cách truyền hồng cầu, tiểu cầu hoặc bạch cầu. Có thể cần dùng đến kháng sinh phổ rộng để phòng chống nhiễm khuẩn.

Ở bệnh nhân điều trị cyclophosphamid mỗi đợt từ 4 đến 10 ngày, nếu tổng liều mỗi đợt vượt quá 140 mg/kg (5,2 g/m<sup>2</sup>) tổn thương tim biểu hiện bằng suy tim đã xảy ra trong vòng 15 ngày kể từ liều đầu tiên. Rối loạn bài tiết nước kèm theo tăng cân, giảm natri huyết, nước tiểu cô đặc không thích hợp đã được báo cáo sau khi dùng liều cyclophosphamid vượt quá 50 mg/kg (2 g/m<sup>2</sup>). Ít nhất một trường hợp đã tử vong khi dùng nhằm liều 4 g/m<sup>2</sup>/ngày dùng trong 4 ngày (đáng lẽ tổng liều 4 g/m<sup>2</sup> cho trong 4 ngày chia thành liều nhỏ 1 g/m<sup>2</sup>/ngày). Nguy cơ độc cho tim tăng lên khi dùng cyclophosphamid đồng thời với xạ trị hoặc cùng với thuốc có tiềm năng độc cho tim khác (thí dụ anthracyclin).

**Xử trí:** Nếu nghi ngờ hoặc biết rõ là quá liều cyclophosphamid, phải cho bệnh nhân vào bệnh viện để điều trị hỗ trợ toàn diện. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Tuy cyclophosphamid về lý thuyết có thể thẩm phân được, nhưng cho tới giờ, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá hiệu quả.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## CYCLOSERIN

**Tên chung quốc tế:** Cycloserine.

**Mã ATC:** J04AB01.

**Loại thuốc:** Kháng sinh.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 250 mg.

#### Dược lực học

Cycloserin là một dẫn xuất của alanin, có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn bằng cách cạnh tranh với D-alanin trong quá trình tích hợp vào vách tế bào đang hoàn thiện. Cycloserin thể hiện tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn, phụ thuộc vào nồng độ thuốc đạt được tại vị trí nhiễm khuẩn và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. *In vitro*, hoạt tính kháng khuẩn của cycloserin có thể bị ức chế bởi D-alanin.

#### Phổ tác dụng

Cycloserin có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống lại các chủng *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* và một số chủng *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis*, *M. intracellulare*. Ngoài ra, thuốc cũng có tác dụng trên một số vi khuẩn Gram âm và Gram dương bao gồm *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* và *Escherichia coli*. Trong môi trường nuôi cấy *in vitro* không chứa D-alanin, nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc đối với hầu hết các chủng vi khuẩn lao nhạy cảm trong khoảng 5 - 30 microgam/ml và với hầu hết các chủng *E. coli* nhạy cảm là > 50 microgam/ml.

#### Xu hướng kháng thuốc

Đã ghi nhận các chủng *M. tuberculosis* kháng tự nhiên hoặc kháng thu được với cycloserin cả *in vitro* và *in vivo*. *M. tuberculosis* kháng cycloserin có thể phát triển nhanh khi dùng đơn độc thuốc

này để điều trị lao. Có thể ngăn chặn hoặc trì hoãn sự phát triển vi khuẩn lao kháng thuốc bằng cách phối hợp cycloserin với các thuốc chống lao khác. Chưa ghi nhận sự kháng chéo giữa cycloserin với các thuốc điều trị lao khác.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Cycloserin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn tại đường tiêu hóa với sinh khả dụng trong khoảng 70 - 90%. Sau khi uống một liều đơn 250 mg trên người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương (khoảng 10 mg/lit) đạt được sau khoảng 3 - 4 giờ.

**Phân bố:** Cycloserin không liên kết với protein huyết tương. Thuốc phân bố rộng trong các mô và dịch cơ thể bao gồm phổi, dịch màng phổi, dịch cổ trướng, dịch não tủy với nồng độ xấp xỉ nồng độ trong huyết tương. Thuốc cũng có khả năng phân bố vào mật, đờm và các mô lympho. Thuốc dễ dàng qua nhau thai và phân bố vào dịch ối. Thuốc có thể được bài tiết vào sữa mẹ.

**Thải trừ:** Trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường, khoảng 60 - 70% liều đường uống được bài tiết nguyên vẹn qua nước tiểu bằng lọc ở cầu thận trong 72 giờ. Phần còn lại được chuyển hóa thành các sản phẩm chuyển hóa chưa xác định. Một lượng nhỏ cycloserin cũng được tìm thấy trong phân. Nửa đời thải trừ của cyclosporin trên người có chức năng thận bình thường khoảng 10 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn và nửa đời của thuốc kéo dài hơn trên các bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

#### Chỉ định

Dùng phối hợp với các thuốc khác để điều trị lao phổi và lao ngoài phổi đã kháng các thuốc chống lao hàng 1.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp do các vi khuẩn Gram âm và Gram dương nhạy cảm, đặc biệt là các chủng *Enterobacter* sp và *E. coli*. Tuy nhiên, do cycloserin thường không hiệu quả hơn các thuốc khác trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu (ngoài các trường hợp do vi khuẩn lao gây ra), chỉ nên cân nhắc sử dụng cycloserin khi thất bại với các lựa chọn điều trị thông thường khác và vi khuẩn đã được xác định nhạy cảm với thuốc.

#### Chống chỉ định

Quá mẫn với cycloserin. Trầm cảm, rối loạn tâm thần hoặc lo âu nặng, động kinh, nghiện rượu, suy thận nặng.

#### Thận trọng

Cần ngừng thuốc hoặc giảm liều nếu xuất hiện viêm da dị ứng nghiêm trọng hoặc các dấu hiệu độc tính trên TKTW, bao gồm co giật, rối loạn tâm thần, buồn ngủ, trầm cảm, lú lẫn, tăng phản xạ, đau đầu, run, chóng mặt, yếu cơ, rối loạn vận ngôn. Sử dụng các thuốc chống co giật hoặc thuốc an thần có thể giúp kiểm soát một số triệu chứng trên TKTW như co giật, run, lo âu. Vai trò của pyridoxin trong dự phòng độc tính trên TKTW của cycloserin chưa được chứng minh đầy đủ.

Độc tính của thuốc có mối tương quan chặt chẽ với nồng độ thuốc trong máu và thường xuất hiện khi nồng độ thuốc trong máu > 30 mg/lit. Do đó, nên theo dõi nồng độ thuốc trong máu ít nhất 1 lần/tuần trên các bệnh nhân suy giảm chức năng thận, sử dụng liều hàng ngày > 500 mg hoặc có dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến độc tính của thuốc. Cần hiệu chỉnh liều cycloserin để nồng độ thuốc trong máu duy trì dưới ngưỡng 30 mg/lit.

Sử dụng cycloserin và các thuốc điều trị lao khác có thể dẫn đến thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub> và/hoặc acid folic, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu nguyên bào sắt. Nếu xuất hiện các dấu hiệu thiếu máu trong quá trình điều trị, cần tiến hành các xét nghiệm cần thiết và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Cần định kỳ thực hiện các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận và huyết học của bệnh nhân trong thời gian điều trị với cycloserin.