

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/m²) 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/m²). Ít nhất một trường hợp đã tử vong khi dùng nhầm liều 4 g/m²/ngày dùng trong 4 ngày (đáng lẽ tổng liều 4 g/m² cho trong 4 ngày chia thành liều nhỏ 1 g/m²/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, hoạt dịch, 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 B₁₂ 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.

Cần giám liều cycloserin trên các bệnh nhân suy giảm chức năng thận do có thể xuất hiện độc tính cấp của thuốc nếu sử dụng liều thông thường trên các bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Do cycloserin qua được hàng rào nhau thai và chưa có đủ dữ liệu về tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai, chỉ nên sử dụng thuốc để điều trị lao cho phụ nữ mang thai khi không có thuốc thay thế phù hợp.

Thời kỳ cho con bú

Khoảng 0,6% liều dùng của cycloserin được bài tiết vào sữa mẹ. Lượng thuốc này được xem là quá nhỏ để gây ra ADR cho trẻ đang bú. Do đó, theo Viện Nhi khoa Mỹ, cycloserin có thể được dùng trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp nhất bao gồm các phản ứng trên TKTW như: chóng mặt, ngủ gà, run, lú lẫn, lo âu... Những triệu chứng này thường xuất hiện trong 2 tuần điều trị đầu tiên với tần suất khoảng 30% bệnh nhân dùng thuốc.

Thường gặp

TKTW: chóng mặt, ngủ gà, đau đầu, run, co giật, rối loạn vận ngôn, lú lẫn, mất định hướng kèm suy giảm trí nhớ, rối loạn tâm thần, xuất hiện ý nghĩ tự tử, thay đổi tính cách, kích động, tăng phản xạ, động kinh kiểu co cứng - giật rung và động kinh cơn vắng, yếu cơ, dị cảm, hôn mê.

Hiếm gặp

Da: phát ban, nhạy cảm với ánh sáng.

Máu: thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu nguyên bào sắt.

Chuyển hóa: giảm hấp thu calci, maggesi; giảm tổng hợp protein.

Tác dụng khác: thiếu vitamin B₁₂, thiếu acid folic, loạn nhịp tim.

Gan: tăng enzym gan trên bệnh nhân có bệnh gan mắc kèm.

Tim mạch: suy tim tiến triển đột ngột trên bệnh nhân dùng liều 1 - 1,5 g cycloserin/ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR trên TKTW thường tự thoái lui sau khi ngừng thuốc. Cần giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu các phản ứng này xuất hiện. Một số ADR trên thần kinh có thể được ngăn chặn hoặc giảm nhẹ bằng cách sử dụng kèm với pyridoxin liều 100 - 300 mg/ngày. Thuốc an thần có thể được sử dụng để kiểm soát triệu chứng lo âu hoặc run, trong khi các thuốc chống co giật có thể được dùng để điều trị triệu chứng co giật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cycloserin được sử dụng theo đường uống.

Bệnh lao (dùng phối hợp với các thuốc kháng lao khác):

Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Khởi đầu với liều 250 mg, mỗi 12 giờ, trong 2 tuần đầu tiên, sau đó có thể tăng liều lên tới 500 mg mỗi 12 giờ, nếu cần. Việc tăng liều cần căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và nồng độ thuốc trong máu (nồng độ thuốc duy trì dưới 30 mg/lít). Liều tối đa là 1 000 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 11 tuổi: Khởi đầu với liều 5 mg/kg/lần (tối đa 250 mg/lần), 2 lần/ngày, sau đó có thể tăng liều lên tới 10 mg/kg/lần (tối đa 500 mg/lần), 2 lần/ngày. Việc tăng liều cần căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và nồng độ thuốc trong máu.

Nhiễm khuẩn tiết niệu: Liều thường dùng trên người lớn 250 mg mỗi 12 giờ, trong thời gian 2 tuần.

Hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận: Cần hiệu chỉnh liều cycloserin theo mức độ suy giảm chức năng thận và nồng độ thuốc trong máu. Đối với các bệnh nhân có $Cl_{cr} < 30$ ml/phút, liều dùng gợi ý là 250 mg/lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 3 lần/tuần. Chống chỉ định cycloserin trên bệnh nhân suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Thuốc điều trị lao khác bao gồm ethionamid và isoniazid: Có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên TKTW như chóng mặt hoặc buồn ngủ. Do đó, cần giám sát chặt chẽ các dấu hiệu độc tính trên TKTW khi sử dụng đồng thời các thuốc này và hiệu chỉnh liều nếu cần.

Phenytoin: Cycloserin ức chế chuyển hóa phenytoin tại gan, cần giám sát các dấu hiệu ngộ độc phenytoin và hiệu chỉnh liều phenytoin (nếu cần).

Rượu: Có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn động kinh trên bệnh nhân đang điều trị bằng cycloserin, đặc biệt khi sử dụng một lượng rượu lớn trước đó.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Độc tính cấp có thể xuất hiện trên người lớn sử dụng liều > 1 g cycloserin. Các biểu hiện độc tính cấp của cycloserin thường liên quan đến TKTW, bao gồm đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, ngủ gà, kích động, dị cảm, rối loạn vận ngôn và rối loạn tâm thần. Liệt nhẹ, co giật, và hôn mê cũng có thể xuất hiện khi dùng cycloserin với liều rất cao. Uống rượu có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn co giật.

Xử trí: Sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ như bảo vệ đường hô hấp của bệnh nhân, duy trì thông khí và tưới máu, giám sát thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn, khí máu, điện giải và đảm bảo duy trì các thông số này trong giới hạn cho phép. Trong nhiều trường hợp, sử dụng than hoạt để loại bỏ phần thuốc chưa hấp thu có thể hữu ích hơn so với gây nôn hoặc rửa dạ dày. Các ADR trên thần kinh có thể được điều trị và/hoặc dự phòng bằng cách sử dụng pyridoxin với liều 200 - 300 mg/ngày. Thâm tách máu có thể giúp tăng tốc độ thải trừ cycloserin, tuy nhiên chỉ nên áp dụng phương pháp này trên các bệnh nhân với độc tính đe dọa tính mạng và không đáp ứng với các biện pháp ít xâm lấn hơn.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CYTARABIN

Tên chung quốc tế: Cytarabine.

Mã ATC: L01BC01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư nhóm thuốc chống chuyển hóa, dẫn chất pyrimidin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 20 mg/ml: Ống 100 mg/5 ml, 500 mg/25 ml;
Dung dịch tiêm 100 mg/ml: Ống 100 mg/ml, 500 mg/5 ml, 1 g/10 ml, 2 g/20 ml;

Hỗn dịch liposom tiêm 10 mg/ml: Ống 50 mg/5 ml.

Bột đông khô pha tiêm: Lọ 100 mg; 500 mg; 1 g hoặc 2 g (đóng kèm ống dung môi pha tiêm).

Liposom đông khô pha tiêm: Lọ 50 mg (đóng kèm ống dung môi pha tiêm).

Dược lực học

Cytarabin (1-beta-D-arabinofuranosylcytosin; Ara-C), chất tương tự desoxycytosin nucleosid, có tác dụng chống ung thư thông qua cơ chế đặc hiệu đối với pha S của quá trình phân chia tế bào hoạt động. Sau khi vào trong tế bào, dưới sự xúc tác của deoxycytidin kinase, Ara-C được chuyển thành dạng cytidin-5'-monophosphat (Ara-CMP). Ara-CMP sau đó được phosphoryl hóa bởi các enzym deoxynucleotid kinase tạo thành dạng diphosphat và triphosphat (Ara-CDP và Ara-CTP). Ara-CTP cạnh tranh với deoxycytidin 5'-triphosphat (dCTP) trên enzym DNA polymerase để tích hợp