

Cần giảm 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, magesi; giảm tổng hợp protein.

Tác dụng khác: thiếu vitamin B<sub>12</sub>, 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  $\geq 12$  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. Thăm 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

vào DNA. Đồng thời, Ara-CMP ức chế enzym DNA polymerase, dẫn đến ức chế cả quá trình nhân đôi và sửa chữa DNA. Điều này làm ngừng kéo dài chuỗi DNA vừa hình thành. DNA không được sửa chữa sẽ dẫn đến tế bào chết theo chương trình.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Cytarabin không có tác dụng qua đường uống, chỉ dưới 20% liều được hấp thu qua đường tiêu hóa. Vì vậy thuốc phải dùng theo đường tiêm. Dạng thuốc thông thường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp có thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 20 - 60 phút với nồng độ đỉnh thấp hơn nhiều so với tiêm tĩnh mạch. Khi truyền tĩnh mạch liên tục, thuốc đạt được nồng độ tương đối hằng định trong huyết tương trong 8 - 24 giờ. Dạng thuốc liposom tiêm tùy sống đạt nồng độ đỉnh trong dịch não tủy sau ít hơn 1 giờ.

**Phân bố:** Dạng thuốc thông thường, cytarabin phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể bao gồm gan, huyết tương, bạch cầu hạt ngoại vi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, cytarabin qua hàng rào máu - não không nhiều, nhưng vì hoạt tính deaminase trong dịch não tủy thấp nên nồng độ thuốc đạt được sau khi tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc tiêm vào ống sống được duy trì lâu hơn trong dịch não tủy so với huyết tương. Khi tiêm dưới da hoặc tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ thuốc trong dịch não tủy cao hơn so với khi tiêm tĩnh mạch nhanh và bằng khoảng 40 - 60% nồng độ trong huyết tương. Cytarabin có tỷ lệ gắn protein khoảng 13%, thể tích phân bố  $3 \pm 11,9$  lít/kg. Thuốc qua được nhau thai, nhưng không rõ cytarabin và chất chuyển hóa có phân bố vào sữa mẹ hay không.

**Chuyển hóa:** Cytarabin bị chuyển hóa nhanh và mạnh, chủ yếu ở gan (nhưng cũng có chuyển hóa tại thận, niêm mạc tiêu hóa, bạch cầu hạt và một ít tại các mô khác) bởi cytidin deaminase thành chất chuyển hóa không hoạt tính Ara-U (U-uracil arabinosid). Sau phân bố pha đầu, hơn 80% lượng thuốc trong huyết tương dưới dạng Ara-U. Trong dịch não tủy, vì nồng độ cytidin deaminase thấp nên chỉ một lượng nhỏ cytarabin bị chuyển thành Ara-U. Trong tế bào, cytarabin được chuyển hóa bởi deoxycytidin kinase và các nucleotid kinase khác thành cytarabin triphosphat (Ara-CTP) là dạng có hoạt tính. Ara-CTP sau đó bị bất hoạt bởi pyrimidin nucleosid deaminase thành dẫn xuất uracil.

**Thải trừ:** Trong vòng 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay tiêm vào ống tủy sống, khoảng 70 - 80% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu, trong đó 90% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính Ara-U và khoảng 10% dưới dạng cytarabin không bị chuyển hóa. Dạng thuốc thông thường, tiêm tĩnh mạch nhanh được thải trừ qua 2 pha, pha đầu có nửa đời thải trừ khoảng 10 phút, pha sau có nửa đời thải trừ là 1 - 3 giờ; tiêm ống tủy sống có nửa đời thải trừ trong dịch não tủy khoảng 2 giờ. Cytarabin dạng liposom tiêm vào trong ống tủy sống với liều 12,5 - 75 mg, thuốc thải trừ qua 2 pha với pha cuối có nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 100 - 263 giờ.

#### Chỉ định

**Dạng thuốc thông thường:**

- Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.
- Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.
- Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy.
- Bệnh bạch cầu màng não.
- U lympho không Hodgkin.

**Dạng thuốc liposom:**

- U lympho màng não.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc. Không dùng dạng liposom cho người nhiễm khuẩn màng não hoạt động.

#### Thận trọng

Cytarabin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị hẹp. Đáp ứng điều trị thường đi liền với độc tính. Phải dùng thuốc dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc chống ung thư. Chỉ bác sĩ có kinh nghiệm dùng các chất chống ung thư theo đường tiêm vào trong ống tủy sống mới được sử dụng dạng thuốc liposom.

Cytarabin là một thuốc ức chế mạnh tủy xương, vì vậy, cần thận trọng đối với những người bệnh bị suy tủy từ trước. Người bệnh dùng cytarabin phải được theo dõi chặt chẽ, đồng thời cần được kiểm tra số lượng bạch cầu và tiểu cầu hàng ngày trong thời gian điều trị. Sau khi các tế bào non đã hết ở máu ngoại vi, phải thường xuyên làm tủy đồ. Phải chuẩn bị sẵn phương tiện để xử trí ngay các tai biến có thể gây tử vong do suy tủy như nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu hạt và rối loạn những yếu tố bảo vệ khác, như chảy máu thứ phát do giảm tiểu cầu.

Cytarabin có thể gây tăng acid uric huyết do hủy nhanh các tế bào ung thư. Phải giám sát acid uric huyết của người bệnh.

Định kỳ kiểm tra chức năng gan, thận trong quá trình điều trị bằng cytarabin. Giảm liều đối với người bệnh suy giảm chức năng gan. Khi điều trị liều cao, nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ ở thần kinh trung ương sẽ cao đối với những người bệnh đã điều trị từ trước bằng hóa chất qua tiêm trong ống tủy sống hay đã được xạ trị; vì vậy không nên dùng quá liều 2 g/m<sup>2</sup> mỗi lần, tiêm truyền từ 1 đến 3 giờ, mỗi lần cách nhau 12 giờ, cho tới 12 lần.

Cần tránh điều trị cytarabin đồng thời với truyền bạch cầu hạt vì sẽ gây suy hô hấp nặng.

Không bao giờ được dùng các yếu tố tăng trưởng như G-CSF (yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt) trước hay trong thời gian hóa trị liệu chống ung thư vì chúng kích thích tiêu diệt các tế bào ở người bệnh. Do đó, chỉ được dùng các yếu tố kích thích tăng sinh này sau khi kết thúc dùng thuốc chống ung thư.

Khi dùng dạng cytarabin liposom, người bệnh cần phải được thông báo trước về ADR có thể gặp phải bao gồm đau đầu, nôn, buồn nôn, sốt cũng như dấu hiệu và triệu chứng sớm của ngộ độc thần kinh. Nên dùng dexamethason đồng thời khi khởi đầu mỗi chu trình điều trị bằng cytarabin liposom. Bệnh nhân cần được hướng dẫn cách thông báo cho bác sĩ biết nếu xuất hiện triệu chứng ngộ độc thần kinh hoặc nếu không dung nạp dexamethason theo đường uống. Bệnh nhân dùng cytarabin liposom tiêm trong ống tủy sống cần được giám sát chặt chẽ. Nếu độc tính trên thần kinh xuất hiện, cần giảm liều hoặc ngừng trị liệu. Mặc dù khi dùng theo đường tiêm trong ống tủy sống, cytarabin trong tuần hoàn chung rất thấp nhưng khả năng độc với hệ tạo máu bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu vẫn có thể xảy ra, vì thế bệnh nhân cần được theo dõi độc tính trên hệ tạo máu trong suốt quá trình điều trị bằng đường dùng này.

#### Thời kỳ mang thai

Cytarabin rất độc cho thai trong 3 tháng đầu thai kỳ, vì vậy cần cần nhắc cần thận giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ đối với con. Phụ nữ trong độ tuổi sinh nở cần được cảnh báo tránh mang thai trong thời gian dùng thuốc.

#### Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu tin cậy về lượng cytarabin trong sữa mẹ. Tuy nhiên do độc tính cao, không nên cho con bú trong thời gian mẹ đang điều trị bằng thuốc.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR đối với cytarabin phụ thuộc vào liều lượng và liệu trình điều trị. ADR chủ yếu của cytarabin là độc tính trên hệ tạo máu do ức chế tủy, phổ biến nhất là giảm bạch cầu thường xuất hiện sau 5 - 10

ngày sau dùng thuốc. Độc tính trên thần kinh và đường tiêu hóa thường nặng, đôi khi đe dọa tính mạng khi dùng liều cao.

#### Thường gặp

Toàn thân: sốt.

Máu: thiếu máu, bệnh nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

TKTW: liệt 2 chi dưới khi tiêm vào trong ống tủy sống, viêm dây thần kinh, chóng mặt, kích động, trầm cảm, lo âu.

Tiêu hóa: biếng ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, khó nuốt, trĩ, viêm niêm mạc.

Da: ban đỏ, phát ban, ngứa, viêm mạch, rụng tóc.

Tim mạch: viêm tĩnh mạch huyết khối, chậm nhịp tim, ngất.

Thần kinh - cơ và xương: yếu cơ, dáng đi bất thường, đau chi, run, giảm phản xạ, đau khớp, cứng cổ, bệnh thần kinh ngoại vi.

Tiết niệu: nhiễm trùng đường tiểu, tiểu tiện không tự chủ được, bí tiểu.

Nội tiết và chuyển hóa: mất nước, giảm kali huyết, tăng đường huyết.

Gan: những phản ứng gan hồi phục, tăng các transaminase.

Mắt: viêm kết mạc xuất huyết hồi phục, nhìn mờ.

Hô hấp: khó thở, ho.

#### Ít gặp

Toàn thân: đau đầu.

TKTW: viêm dây thần kinh.

Với liều cao: hội chứng tiểu não, thay đổi nhân cách, ngủ gà và hôn mê. Co giật sau khi tiêm vào trong ống tủy sống.

Cơ - xương: đau cơ.

Tim mạch: viêm màng ngoài tim.

Da: viêm mô dưới da ở chỗ tiêm, loét da, mày đay.

Bộ phận khác: nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi.

Viêm tủy cấp đã được ghi nhận ở những người bệnh đã được điều trị bằng L-asparaginase trước khi dùng cytarabin.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

**Quan trọng nhất là xử lý vấn đề suy tủy:** Các biện pháp tích cực có thể cần thiết để chống nhiễm khuẩn và xuất huyết. Có thể cần truyền các sản phẩm của máu, truyền tiểu cầu để tránh giảm tiểu cầu gây xuất huyết.

Tiêm truyền liên tục cytarabin sẽ giảm bớt ADR ở đường tiêu hóa so với tiêm tĩnh mạch. Nên dùng các corticosteroid tại chỗ để dự phòng viêm kết mạc xuất huyết, ví dụ dùng dexamethason 1% nhỏ mắt, mỗi 6 giờ nhỏ 1 - 2 giọt, trong 2 - 7 ngày sau khi kết thúc điều trị bằng cytarabin. Có thể dùng GCSF (yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt) nhưng chỉ được dùng sau khi kết thúc hóa trị liệu.

**Đối với rụng tóc:** Dùng garô da đầu, chườm đá lạnh để giảm nồng độ thuốc chống ung thư tới mức tối thiểu tại da đầu. Song phương pháp ít được sử dụng.

**Có thể tránh hiện tượng tăng acid uric** thứ phát do hội chứng ly giải u ở những người bệnh bị bệnh bạch cầu hoặc u lympho bằng cách thêm alopurinol vào phác đồ điều trị và uống nước đầy đủ nếu cần, có thể kiềm hóa nước tiểu.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Có thể dùng cytarabin theo đường tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch liên tục hay cách quãng, tiêm dưới da hoặc tiêm trong ống tủy sống. Liều lượng dựa vào đáp ứng và dung nạp của từng người bệnh.

**Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy:** Dạng thuốc thông thường: Liều thông thường 100 - 200 mg/m<sup>2</sup>/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục, trong 7 ngày, kết hợp với các thuốc chống ung thư khác như daunorubicin, idarubicin hay mitoxantron.

**Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:** Dạng thuốc thông

thường: Liều thông thường, truyền tĩnh mạch 3 000 mg/m<sup>2</sup>/ngày (truyền trong thời gian 3 giờ), trong 5 ngày (kết hợp với idarubicin trong ngày thứ 3).

**Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy:** Dạng thuốc thông thường: Tiêm dưới da 20 mg/m<sup>2</sup>/ngày, trong 10 ngày (kết hợp với interferon alpha-2b, sau 2 tuần điều trị với interferon alpha-2b).

**Điều trị bệnh bạch cầu màng não:** Tiêm trong ống tủy sống dạng cytarabin thông thường với liều 30 mg/m<sup>2</sup>, cứ 4 ngày một lần, cho tới khi dịch não tủy trở lại bình thường thì bổ sung thêm 1 liều. Để tiêm trong ống tủy sống không dùng dung môi có benzyl-alcol.

**Điều trị u lympho không Hodgkin:** Dạng thuốc thông thường được sử dụng cho bệnh nhân đã kháng với các thuốc khác: Truyền tĩnh mạch 3 000 mg/m<sup>2</sup>/12 giờ (truyền trong 1 - 3 giờ), trong 2 đến 6 ngày (nghĩa là từ 4 - 12 liều).

**Điều trị u lympho màng não dùng dạng cytarabin liposom tiêm trong ống tủy sống:** Tiêm chậm trực tiếp vào khoang não thất hoặc chọc tủy sống vùng thắt lưng (1 đến 5 phút), điều trị cảm ứng 50 mg/lần, cách nhau 14 ngày, dùng 2 liều (tuần 1 và 3). Điều trị cùng cố: 3 liều, mỗi liều cách nhau 14 ngày (tuần 5, 7 và 9), sau đó thêm 1 liều vào tuần 13. Điều trị duy trì: 4 liều, mỗi liều cách nhau 28 ngày (tuần 17, 21, 25 và 29). Khi thấy xuất hiện độc tính trên thần kinh liên quan đến thuốc, giảm liều xuống 25 mg. Ngừng dùng thuốc nếu độc tính vẫn còn. Bệnh nhân nên dùng dexamethason với liều 4 mg/lần, 2 lần/ngày (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) khi bắt đầu một chu trình điều trị bằng cytarabin liposom. Sau khi tiêm trong tủy sống, người bệnh nên nằm yên khoảng 1 giờ.

**Người suy thận:** Nếu dùng liều 100 - 200 mg/m<sup>2</sup> thì không cần phải giảm liều ở những người bệnh bị giảm chức năng thận, nhưng nếu dùng liều cao (1 - 3 g/m<sup>2</sup>) thì nên giảm liều dựa vào Cl<sub>cr</sub>. Giảm liều xuống còn 60% nếu Cl<sub>cr</sub> từ 46 - 60 ml/phút; giảm liều xuống còn 50% nếu Cl<sub>cr</sub> từ 31 - 45 ml/phút. Nếu Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/phút thì nên dùng thuốc khác.

**Người suy gan:** Nên giảm liều. Một số hướng dẫn gợi ý, nếu có tăng transaminase hoặc bilirubin > 2 mg/dl nên giảm liều xuống một nửa, sau đó nếu hết biểu hiện độc tính trên gan có thể tăng liều lên.

**Theo dõi huyết học:** Trong thời gian điều trị cần theo dõi số lượng bạch cầu và tiểu cầu. Nên ngừng thuốc nếu số lượng đó bị giảm nhanh hoặc giảm tới mức quá thấp (dưới 1 000/mm<sup>3</sup> đối với bạch cầu đa nhân trung tính và dưới 50 000/mm<sup>3</sup> đối với tiểu cầu).

#### Tương tác thuốc

Khi hai hay nhiều thuốc gây suy tủy (bao gồm cả chiếu tia) dùng đồng thời hoặc dùng liên tiếp với cytarabin, có thể xảy ra hiệp đồng, thuốc gây suy tủy mạnh hơn, do đó cần giảm liều cytarabin. Cyclophosphamid: Có trường hợp dùng đồng thời cyclophosphamid với cytarabin liều cao để chuẩn bị ghép tủy đã gây tăng bệnh cơ tim dẫn đến tử vong.

Methotrexat: Sử dụng cytarabin 48 giờ trước hoặc 10 phút sau khi bắt đầu dùng methotrexat có thể gây tác dụng hiệp đồng, tuy nhiên chưa có kết luận chắc chắn và cần phải điều chỉnh liều dựa vào việc theo dõi thường qui về huyết học.

Fludarabin: Làm tăng nồng độ cytarabin trong tế bào.

Clozapin: Tránh dùng đồng thời các chất gây độc tế bào với clozapin vì làm tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Vắc xin: Nên cẩn thận khi dùng phối hợp, đặc biệt là vắc xin virus sống vì cytarabin có thể làm suy giảm các cơ chế phòng vệ bình thường của cơ thể và sẽ làm giảm đáp ứng kháng thể ở người bệnh đối với vắc xin. Khi bệnh bạch cầu đã thuyên giảm chỉ nên tiêm chủng vắc xin sống ít nhất 3 tháng sau đợt điều trị hóa chất lần cuối.

**Gentamicin:** Nghiên cứu trên những người bệnh đang dùng cytarabin và phải điều trị nhiễm khuẩn *K. pneumoniae* bằng gentamicin cho thấy thiếu sự đáp ứng điều trị nhanh chóng và do đó cần phải đánh giá lại hiệu quả của kháng sinh.

**Flucytosin:** Cytarabin ức chế tác dụng của flucytosin do làm giảm nồng độ flucytosin trong huyết tương.

**Digoxin:** Cytarabin làm giảm hấp thu qua đường tiêu hóa của digoxin. Nguyên nhân có thể là do các hóa chất chống ung thư tạm thời phá hủy niêm mạc ruột. Nên sử dụng digoxin dưới dạng viên nang chứa dịch lỏng hoặc elixir để giảm thiểu tương tác này vì thuốc sẽ được hấp thu tốt hơn.

**Phenytoin:** Có thể làm giảm hấp thu phenytoin.

### Tương kỵ

Mặc dù trong y văn đã ghi cytarabin tương kỵ với dung dịch fluorouracil và methotrexat nhưng một số nghiên cứu cho thấy cytarabin vẫn bền vững trong vài giờ khi hòa lẫn với methotrexat.

### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Truyền tĩnh mạch 12 liều, mỗi liều 4,5 g/m<sup>2</sup>, trong 1 giờ cách nhau 12 giờ, gây độc quá mức không hồi phục cho hệ TKTW và chết. Dùng các liều đơn lên tới 3 g/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch nhanh không gây độc rõ rệt.

Thông tin về ngộ độc cấp cytarabin liposom còn rất hạn chế. Đã có trường hợp bệnh nhân bị tử vong sau 36 giờ dùng liều 125 mg đồng thời với xạ trị và trước đó được dùng methotrexat tiêm vào não thất.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần ngừng điều trị, sau đó giải quyết vấn đề suy tủy bao gồm truyền máu toàn phần hay truyền tiểu cầu và điều trị bằng kháng sinh.

Trong trường hợp quá liều cytarabin tự do dùng theo đường tiêm trong ống tủy sống có thể trao đổi dịch não tủy bằng nước muối sinh lý đẳng trương. Nên cân nhắc phương pháp này khi quá liều cytarabin dạng hỗn dịch liposom.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## DABIGATRAN ETEXILAT

**Tên chung quốc tế:** Dabigatran etexilate.

**Mã ATC:** B01AE07.

**Loại thuốc:** Thuốc chống đông máu, ức chế thrombin trực tiếp.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang (dạng muối dabigatran etexilat mesilat): 75 mg, 110 mg, 150 mg (hàm lượng tính theo dabigatran etexilat).

### Dược lực học

Sau khi vào cơ thể, thuốc được chuyển thành dạng có hoạt tính là dabigatran, một chất ức chế thrombin trực tiếp đặc hiệu, thuận nghịch có khả năng ức chế thrombin ở cả dạng tự do và dạng gắn fibrin. Từ đó, có khả năng chống đông máu qua trung gian thrombin.

### Dược động học

**Hấp thu:** Hấp thu nhanh, sau phẫu thuật, sự hấp thu khởi đầu thường chậm hơn. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương: 1 giờ. Thức ăn làm kéo dài thời gian này thành 2 giờ nhưng không làm thay đổi sinh khả dụng. Sinh khả dụng: 3 - 7%.

**Phân bố:** Thể tích phân bố khoảng 50 - 70 lít. Liên kết protein huyết tương: 35%.

**Chuyển hóa:** Dabigatran etexilat được thủy phân nhanh và hoàn toàn thành dabigatran (dạng có hoạt tính) do enzym esterase trong

huyết tương và ở gan. Về gan, dabigatran tiếp tục được liên hợp với glucuronid thành dạng isomer acylglucuronid có hoạt tính tương đương dabigatran, chiếm khoảng 10% tổng lượng dabigatran trong huyết tương.

**Thải trừ:** 80% qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ: 12 - 17 giờ, ở người cao tuổi là 14 - 17 giờ. Người suy thận nhẹ hoặc vừa: 15 - 18 giờ, người suy thận nặng: 28 giờ.

### Chỉ định

Dự phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi ở bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc chống đông đường tiêm 5 - 10 ngày. Làm giảm nguy cơ đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.

Dự phòng huyết khối tắc mạch sau phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối.

### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Xuất huyết cấp tính.

Bệnh nhân dùng van tim nhân tạo.

### Thận trọng

Nếu ngừng dùng dabigatran không phải do xuất huyết cấp tính hoặc sau khi kết thúc 1 liệu trình điều trị, cần cân nhắc sử dụng một thuốc chống đông khác để thay thế nhằm tránh nguy cơ huyết khối. Có thể xảy ra tụ máu ở tủy sống hoặc ngoài màng cứng khi gây tê hoặc chọc dò tủy sống ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông dẫn đến liệt tạm thời hoặc lâu dài. Nguy cơ này tăng lên khi dùng cathete ngoài màng cứng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến huyết động như NSAID, thuốc chống kết tập tiểu cầu, các thuốc chống đông máu khác và ở bệnh nhân có tiền sử chấn thương hoặc đã từng gây tê hoặc chọc dò tủy sống hoặc có tiền sử dị dạng cột sống hoặc phẫu thuật cột sống. Việc loại bỏ hoặc thay thế cathete hoặc kim chọc dò tủy sống tốt nhất là khi nồng độ thuốc chống đông dabigatran thấp. Tuy nhiên, thời gian tối ưu chưa được xác định. Cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu tổn thương thần kinh (ví dụ đau giữa lưng, yếu nhược chi, rối loạn chức năng đại tiện, tiểu tiện), cần chẩn đoán và điều trị kịp thời. Ở bệnh nhân điều trị hoặc dự phòng huyết khối, cần đánh giá nguy cơ/lợi ích trước khi làm thủ thuật can thiệp cột sống.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc ức chế thrombin trực tiếp khác, heparin và dẫn xuất, clopidogrel, NSAID... do làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nặng.

Cần theo dõi chức năng thận trước và trong khi điều trị, đặc biệt ở những người đã có tiền sử suy giảm chức năng thận. Ngừng dùng ở tất cả các bệnh nhân có suy thận cấp.

Đặc biệt thận trọng khi dùng cho người cao tuổi do nguy cơ xuất huyết tăng lên theo lứa tuổi. Thận trọng khi dùng cho người từ 75 tuổi trở lên hoặc có  $Cl_{cr} < 30$  ml/phút.

### Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng dabigatran ở phụ nữ mang thai. Cần tránh dùng thuốc chống đông đường uống trong thời kỳ mang thai.

### Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ thuốc có bài xuất vào sữa mẹ không. Cần thận trọng cân nhắc xem nên ngưng cho con bú hay nên ngưng dùng thuốc.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

#### Thường gặp

Tiêu hóa: khó tiêu, triệu chứng giống viêm dạ dày.

Huyết học: xuất huyết.