

với: Thuốc kháng acid, atorvastatin, dẫn chất estrogen, lumacaflor, các chất cảm ứng Pgp/ABC B1, progestin, chất ức chế bơm proton. Thức ăn không làm thay đổi sinh khả dụng nhưng làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (2 giờ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi quá liều dabigatran gây xuất huyết.

Xử trí: Cần làm chậm hoặc ức chế tác dụng của thuốc, cầm máu tại chỗ và phẫu thuật cầm máu.

Thuốc giải độc dabigatran là idarucizumab. Ở bệnh nhân xuất huyết nghiêm trọng do dabigatran, kháng thể đơn dòng này có thể đảo ngược hoàn toàn tác dụng của dabigatran sau vài phút.

Có thể cân nhắc dùng than hoạt nếu bệnh nhân đến cấp cứu trong vòng 1 - 2 giờ. Truyền huyết tương tươi đông lạnh (PCC hoặc aPCC) có thể được cân nhắc, tùy vào bệnh lý về đông máu nhưng sẽ không làm đảo ngược đặc hiệu tác dụng chống đông của dabigatran. Trong 1 ca xuất huyết tiêu hóa do dabigatran, việc truyền kết hợp phức hợp prothrombin và huyết tương tươi đông lạnh có thể làm giảm aPTT và ổn định nồng độ hemoglobin. Dabigatran có thể được loại bỏ bằng lọc máu.

Trong trường hợp cấp cứu, marker hữu dụng nhất để đánh giá nguy cơ xuất huyết là thời gian thrombin (TT) và aPTT. Không nên dùng PT và INR. Xét nghiệm thời gian đông máu ecarin cũng nhạy với dabigatran nhưng không phổ biến trong thực hành lâm sàng.

Cập nhật lần cuối: 2017.

DACARBAZIN

Tên chung quốc tế: Dacarbazine.

Mã ATC: L01AX04.

Loại thuốc: Chống ung thư, tác nhân alkyl hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột để pha dung dịch tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Lọ 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1 g.

Dược lực học

Dacarbazin được cho là không có tác dụng chống ung thư, nó được chuyển hóa ở gan để tạo thành chất có hoạt tính alkyl hóa là 5-(3-methyl-1-triazeno)imidazol-4-carboxamid (MTIC). Tác dụng gây độc tế bào của MTIC được biểu hiện thông qua quá trình alkyl hóa DNA, dẫn đến đứt gãy sợi đôi DNA và tế bào tự chết theo chương trình. Thuốc tác dụng không phụ thuộc vào chu kỳ tế bào.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc nhanh chóng được phân bố vào mô. Chỉ có 5% thuốc gắn vào protein huyết tương. Dược động học của thuốc trong huyết tương là hai pha, nửa đời thải trừ khỏi huyết tương ban đầu là khoảng 20 phút, nửa đời sau khoảng 0,5 - 5 giờ. Ở người bệnh bị bệnh gan hoặc bệnh thận, nửa đời của thuốc bị kéo dài (tương ứng là 55 phút và 7,2 giờ).

Dacarbazin được chuyển hóa nhờ các isoenzym CYP1A1, CYP1A2 và CYP2E1 của cytochrom P450 (và có thể bởi cả CYP1A1 của mô) thành chất chuyển hóa có hoạt tính 5-(3-methyl-1-triazeno)imidazol-4-carboxamid (MTIC), rồi tiếp tục phân giải thành chất chuyển hóa chính là 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC). Khoảng 20 - 50% thuốc được thải trừ ở dạng không đổi qua ống thận.

Không biết rõ dacarbazin có bài tiết qua sữa hay không.

Chỉ định

Ung thư hắc tố di căn ở người lớn.

Phối hợp điều trị bệnh Hodgkin giai đoạn tiến triển.

Phối hợp điều trị sarcoma mô mềm giai đoạn tiến triển ở người lớn (ngoại trừ u trung biểu mô và sarcoma Kaposi).

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Đang giảm bạch cầu và/hoặc tiểu cầu.

Bệnh gan nặng, bệnh thận nặng.

Thận trọng

Chỉ được dùng dacarbazin cho bệnh nhân dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm về hóa trị liệu ung thư và trong điều kiện có thể giám sát được lâm sàng, sinh hóa và huyết học.

Một biến chứng hiếm khi xảy ra nhưng nghiêm trọng khi dùng thuốc là hoại tử gan do tắc tĩnh mạch trong gan. Cần giám sát chặt chẽ kích thước và chức năng gan, công thức máu.

Ức chế tủy xương là độc tính phổ biến nhất của thuốc. Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu có thể nặng đến mức tử vong. Điều trị lâu dài có thể gây độc tính tích lũy trên tủy xương. Cần giám sát chặt chẽ số lượng bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu; và cần cân nhắc kỹ lợi ích nguy cơ đối với bệnh nhân đã từng bị suy tủy nặng trước đó.

Khi dùng thuốc, nếu xảy ra thoát mạch có thể gây đau và tổn thương mô.

Tiêm vắc xin sống khi đang điều trị có thể gây ra nhiễm trùng nghiêm trọng bao gồm cả tử vong. Do vậy nên tránh tiêm vắc xin sống cho tới 3 tháng sau khi kết thúc hóa trị.

Sử dụng đồng thời fotemustin có thể gây độc tính cấp trên phổi (hội chứng suy hô hấp ở người lớn), có thể dẫn đến tử vong. Fotemustin và dacarbazin không nên được sử dụng đồng thời.

Nên tránh các sản phẩm thuốc và rượu gây độc gan trong quá trình hóa trị.

Sốc phản vệ cũng có thể xảy ra khi dùng dacarbazin.

Dacarbazin có khả năng gây ung thư trên động vật thực nghiệm.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng cho động vật, thuốc gây quái thai, nhưng chưa có thông báo nào mô tả dùng dacarbazin gây quái thai trên người. Chống chỉ định dùng cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị. Nam giới cũng không nên có con cho tới sau khi kết thúc điều trị 6 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Máu: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn.

Ít gặp

Toàn thân: nhiễm trùng, tình trạng giống như cúm (sốt, đau cơ).

Da mô mềm: nhạy cảm ánh sáng, tăng sắc tố, rụng tóc.

Hiếm gặp

Toàn thân: phản vệ.

Máu: thiếu máu bất sản, mắt bạch cầu hạt.

Thần kinh: suy giảm thị lực, lú lẫn, hôn mê, co giật, nhức đầu, dị cảm mặt.

Mạch: đỏ bừng mặt.

Tiêu hóa: ỉa chảy.

Gan: huyết khối tắc tĩnh mạch gan và hoại tử tế bào gan, hội chứng Budd-Chiari (với nguy cơ tử vong), tăng enzym gan.

Thận: suy thận, tăng creatinin huyết, tăng urê huyết.

Da: kích ứng tại chỗ tiêm

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có các dấu hiệu về rối loạn chức năng gan thận, hoặc phản ứng dị ứng, cần dùng thuốc ngay lập tức. Nếu xảy ra tắc tĩnh mạch gan,

không được dùng lại thuốc. Trong một số trường hợp nghi ngờ tắc tĩnh mạch, điều trị sớm bằng corticosteroid liều cao (300 mg hydrocortison/ngày) có hoặc không kèm theo thuốc tiêu sợi huyết như heparin hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô đã có hiệu quả. Khi có các độc tính trên huyết học cần tạm dừng hoặc dừng hẳn điều trị.

Khi bị thoát mạch, cần ngừng tiêm/truyền ngay lập tức tại vị trí thoát mạch và tiếp tục đưa thuốc qua tĩnh mạch khác. Đau tại chỗ, cảm giác rát bỏng và kích ứng da ở nơi tiêm có thể dịu đi nếu được chườm nóng tại chỗ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dacarbazin được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều dùng từ 200 mg/m² có thể dùng qua đường tiêm tĩnh mạch chậm trên 1 phút. Liều cao hơn (200 - 850 mg/m²) nên dùng qua đường truyền tĩnh mạch từ 15 - 30 phút. Nên kiểm tra đường truyền trước và tráng đường truyền sau khi dùng thuốc bằng 5 - 10 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Việc chuẩn bị thuốc để tiêm/truyền cần tuân thủ quy tắc an toàn pha chế thuốc độc tế bào. Chỉ nên pha thuốc ngay trước khi dùng. Hoàn nguyên thuốc bằng nước cất pha tiêm để tạo dung dịch nồng độ 10 mg/ml (chú ý lấy thể tích nước pha tiêm phù hợp để hoàn nguyên đối với các loại chế phẩm và hàm lượng khác nhau, và lắc kỹ lọ thuốc đến khi tạo thành dung dịch). Dung dịch sau khi hoàn nguyên ở nồng độ 10 mg/ml có thể dùng tiêm tĩnh mạch chậm (không được tiêm nhanh trong vài giây do đây là dung dịch có độ thẩm thấu thấp). Dung dịch hoàn nguyên có thể được tiếp tục pha loãng trong 200 - 300 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền tĩnh mạch, nếu nồng độ thuốc từ 1,4 mg/ml có thể truyền trên 20 phút đến 30 phút. Dacarbazin cần được bảo quản tránh ánh sáng, thuốc đã hoàn nguyên và trong quá trình sử dụng đều cần tránh ánh sáng ban ngày. Thuốc đã hoàn nguyên có thể được bảo quản ở 4 °C tới 72 giờ hoặc ở nhiệt độ và ánh sáng phòng tới 8 giờ. Sau pha loãng, dung dịch thuốc có thể bảo quản ở 4 °C trong 24 giờ hoặc điều kiện phòng tới 8 giờ.

Liều dùng

Ung thư hắc tố di căn ở người lớn: Liều thường dùng: 2 - 4,5 mg/kg/ngày, trong 10 ngày, có thể nhắc lại mỗi 4 tuần. Một cách dùng khác là tiêm hoặc truyền tĩnh mạch với liều 200 - 250 mg/m²/ngày, trong 5 ngày, và có thể nhắc lại mỗi 3 tuần. Hoặc truyền tĩnh mạch với liều 850 mg/m² vào ngày 1 và lặp lại mỗi 3 tuần.

Phối hợp điều trị bệnh Hodgkin: Dùng liều 150 mg/m²/ngày qua đường tĩnh mạch, trong 5 ngày, có thể nhắc lại cứ 4 tuần 1 đợt; hoặc dùng liều 375 mg/m²/ngày đường tĩnh mạch, vào ngày thứ nhất của phác đồ phối hợp, lặp lại mỗi 15 ngày. Trên trẻ em, dữ liệu còn hạn chế, tuy vậy thuốc thường được dùng phối hợp cùng doxorubicin, bleomycin và vinblastin trong phác đồ ABVD với liều dacarbazin là 375 mg/m² dùng qua đường tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và ngày thứ 15 trong chu kỳ 28 ngày, dùng 2 - 6 chu kỳ.

Sarcoma mô mềm ở người lớn: Dùng liều 250 mg/m²/ngày từ ngày 1 đến ngày 5 của phác đồ phối hợp với doxorubicin, lặp lại mỗi 3 tuần.

Suy gan, suy thận: Trên bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, thường không cần chỉnh liều. Trên bệnh nhân suy gan kèm theo suy thận, thời gian thải trừ của thuốc bị kéo dài. Tuy vậy, không có hướng dẫn điều chỉnh liều chung cho tất cả bệnh nhân, mà cần dựa vào đáp ứng của từng người.

Tương tác thuốc

Phối hợp với thuốc có cùng độc tính trên tủy xương hoặc xạ trị có thể làm nặng thêm độc tính này của dacarbazin.

Dacarbazin được chuyển hóa bởi P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) do đó có thể tương tác với các thuốc khác cùng được

chuyển hóa qua các enzym này khi dùng phối hợp.

Methoxypsoralen: Dacarbazin làm tăng tác dụng của methoxypsoralen do có tác dụng nhạy cảm với ánh sáng.

Không tiêm vắc xin sống khi điều trị bằng dacarbazin.

Phenytoin: Có thể làm giảm hấp thu phenytoin qua đường tiêu hóa và có thể khiến bệnh nhân bị co giật.

Fotemustin: Có thể gây nhiễm độc phổi cấp tính (hội chứng suy hô hấp ở người lớn). Không nên sử dụng đồng thời.

Cyclosporin (hoặc tacrolimus): Phải được cân nhắc cẩn thận khi phối hợp với dacarbazin vì những thuốc này có thể gây ức chế miễn dịch quá mức và tăng sinh bạch huyết.

Tương kỵ

Sự tương hợp của dacarbazin với các dung môi khác ngoài dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9% chưa được đánh giá. Do vậy không pha thuốc bằng các dung môi khác.

Dacarbazin tương kỵ hóa học với hydrocortison, heparin, L-cystein, natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu chứng chính của quá liều có thể dự đoán được là suy tủy xương và có thể dẫn đến bất sản tủy xương trong khoảng 2 tuần sau đó. Thời gian bạch cầu và tiểu cầu giảm xuống mức đáy có thể là sau 4 tuần.

Xử trí: Khi nghi ngờ quá liều, cần điều trị triệu chứng và giám sát chặt các thông số huyết học trong thời gian dài. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cập nhật lần cuối: 2021.

DACLATASVIR

Tên chung quốc tế: Daclatasvir.

Mã ATC: J05AP07.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus viêm gan C, thuốc ức chế NS5A, thuốc điều trị viêm gan virus C.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 30 mg, 60 mg, 90 mg.

Dược lực học

Tác dụng: Daclatasvir là thuốc kháng virus viêm gan C (HCV) trực tiếp thuộc nhóm ức chế NS5A, làm giảm nồng độ HCV RNA trong huyết thanh. Daclatasvir ngăn chặn quá trình nhân lên của HCV bằng cách ức chế đặc biệt các chức năng quan trọng của protein NS5A trong phức hợp sao chép. Daclatasvir không gây kéo dài khoảng QT ngay cả khi được dùng gấp 3 lần liều tối đa được khuyến cáo.

Cơ chế tác dụng: Daclatasvir ức chế NS5A, một protein không cấu trúc của virus viêm gan C có vai trò trong quá trình nhân lên của HCV. Daclatasvir gắn với NS5A gây ra ức chế sự nhân lên của HCV RNA và ức chế quá trình tập hợp để tạo thành các virion của virus.

Kháng thuốc: Giảm tính nhạy cảm với daclatasvir có liên quan đến tính đa hình ở các vị trí acid amin NS5A M28, Q30, L31 và Y93 ở bệnh nhân nhiễm genotyp 1a, 1b và 3a. Khuyến cáo xét nghiệm tính kháng thuốc NS5A cho bệnh nhân xơ gan nhiễm HCV genotyp 1a trước khi bắt đầu điều trị, do bệnh nhân nhiễm genotyp 1a có nguy cơ phát triển kháng thuốc cao hơn.

Dược động học

Hấp thu: Khi uống đa liều khoảng từ 1 - 100 mg, 1 lần/ngày, nồng độ cao nhất daclatasvir đạt được trong huyết tương (C_{max}) sau khi uống 2 giờ. Nồng độ đạt trạng thái bão hòa sau khi uống 1 lần/ngày, trong 4 ngày. Sinh khả dụng khi uống dạng bào chế viên nén