

Xử trí: Không có thuốc giải độc cho quá liều daclatasvir. Điều trị quá liều với daclatasvir bao gồm các biện pháp điều trị hỗ trợ chung, theo dõi các dấu hiệu quan trọng và theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Vì daclatasvir liên kết với protein cao (> 99%), nên thăm tách máu không làm giảm đáng kể nồng độ thuốc trong huyết tương.

Cập nhật lần cuối: 2021.

DACTINOMYCIN

Tên chung quốc tế: Dactinomycin.

Mã ATC: L01DA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư (nhóm actinomycin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: 500 microgam dactinomycin để hòa tan trong 1,1 ml nước vô khuẩn để pha tiêm, không có các chất bảo quản.

Được lực học

Dactinomycin là thuốc kháng sinh chống ung thư do *Streptomyces parvulus* và các chủng *Streptomyces* khác sinh ra. Thuốc có tác dụng kìm khuẩn, nhất là với vi khuẩn Gram dương nhưng không được dùng để kháng khuẩn do có độc tính lên tế bào. Thuốc ức chế tăng sinh tế bào bằng cách tạo nên phức hợp vững bền với DNA và gây cản trở tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Tổng hợp protein và DNA cũng bị ức chế nhưng cần phải có nồng độ dactinomycin cao hơn so với ức chế tổng hợp RNA. Thuốc có thể tăng cường tác dụng độc tế bào của liệu pháp tia xạ. Dactinomycin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch và có đôi chút hoạt tính làm giảm calci huyết tương tự như plicamycin.

Dactinomycin ức chế nhanh tăng sinh tế bào bình thường và tế bào ung thư và là một trong số những thuốc chống ung thư mạnh nhất được biết. Trên động vật thực nghiệm, tuyến ức, lách, và các tổ chức bạch mạch khác teo nhỏ.

Được động học

Dactinomycin được hấp thu kém ở đường tiêu hóa. Thuốc rất kích ứng nên phải tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, dactinomycin phân bố nhanh vào các mô, có nồng độ cao ở tủy xương và các tế bào có nhân, bao gồm cả bạch cầu hạt và tế bào lympho.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh trong giờ đầu nhưng sau đó giảm chậm, nửa đời huyết tương cuối cùng vào khoảng 36 giờ. Thuốc ít bị chuyển hóa (một lượng nhỏ monolacton của thuốc được phát hiện trong nước tiểu). Thuốc được bài tiết vào nước tiểu và mật. Thuốc ít qua hàng rào máu - não nhưng qua được nhau thai. Chưa biết thuốc có được bài xuất qua sữa mẹ hay không. Khoảng 30% liều thuốc đào thải vào nước tiểu và phân trong 9 ngày; thuốc đào thải chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

U Wilms: Dactinomycin được dùng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị để hỗ trợ cho phẫu thuật có kèm hoặc không kèm xạ trị ở trẻ em bị u Wilms. Không dùng đồng thời dactinomycin khi đang xạ trị. Trị liệu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, tế bào học khối u, tuổi của bệnh nhân, kích thước khối u.

Sarcom cơ vân: Dactinomycin được dùng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị. Trị liệu phụ thuộc vào mức độ lan tỏa của bệnh, bệnh khác, giai đoạn bệnh, tế bào học khối u.

Sarcom Ewing: Tuy dactinomycin vẫn được ghi dùng trong hóa trị liệu để điều trị sarcom Ewing, nhưng hiện nay ít dùng. Hóa trị liệu chuẩn hiện nay gồm có vincristin, doxorubicin, và cyclophosphamid xen kẽ với ifosfamid và etoposid.

U lá nuôi: Dactinomycin được dùng đơn trị liệu hoặc trong phác đồ phối hợp với etoposid, methotrexat, acid folinic, vincristin, cyclophosphamid và cisplatin.

Ung thư tinh hoàn không phải u tinh có di căn: Dactinomycin được dùng trong phác đồ có cyclophosphamid, bleomycin, vinblastin và cisplatin.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với thuốc. Người mắc thùy đậu, zona vì có thể xảy ra bệnh toàn thân nặng, thậm chí tử vong.

Thận trọng

Dactinomycin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp nên chỉ được dùng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong liệu pháp dùng các thuốc độc tế bào và cập nhật với những tiến bộ điều trị bằng dactinomycin.

Người đang có thai cần tránh bị phơi nhiễm dactinomycin.

Phải hết sức thận trọng để tránh thuốc thoát mạch khi tiêm, cho nên thường dùng cách cho thuốc qua một ống nhánh khi truyền tĩnh mạch.

Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày để phát hiện suy tủy; nếu một trong hai số lượng đó giảm nhiều, phải ngừng thuốc cho tới khi phục hồi.

Cần thông báo cho người bệnh phải đến thầy thuốc khi thấy sốt 38 °C hoặc hơn, và phải tránh xa người mắc bệnh cúm hoặc cảm lạnh (nguy cơ nhiễm khuẩn tăng).

Phải tăng cường chăm sóc miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng.

Phải dùng dactinomycin thận trọng khi phối hợp với xạ trị vì hay có hồng ban sớm ở vùng da lành, niêm mạc miệng, họng; vùng chiếu tia sẫm màu, phù, bong da, phỏng nước đôi khi hoại tử. Viêm miệng, viêm lưỡi, đặc biệt thận trọng trong 2 tháng đầu sau xạ trị ở vùng bên phải để điều trị u Wilms vì đã có gan to, tăng AST (SGOT), cổ trướng ở một số người bệnh.

Thận trọng khi dùng cho trẻ em vì tỷ lệ bị ADR cao. Nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng cho trẻ trên 6 - 12 tháng tuổi. Tác tĩnh mạch (chủ yếu ở gan) có thể gây tử vong, nhất là với trẻ dưới 4 tuổi.

Thận trọng khi dùng dactinomycin cho người cao tuổi vì có nguy cơ cao bị suy tủy. Cần rất thận trọng khi xác định liều cho người cao tuổi.

Dactinomycin có thể gây ung thư thứ phát: Bệnh bạch cầu đã gặp ở người điều trị bằng xạ trị phối hợp với thuốc chống ung thư dactinomycin.

Thời kỳ mang thai

Dactinomycin gây quái thai và độc với bào thai. Phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ phải được cảnh báo là không nên mang thai trong thời gian dùng dactinomycin. Chỉ dùng hóa liệu pháp chống ung thư cho phụ nữ đang mang thai khi tính mạng bị đe dọa hoặc khi không sử dụng được các thuốc an toàn hơn hoặc khi các thuốc khác không có tác dụng. Nếu phải dùng thuốc cho người có thai hoặc bệnh nhân có thai khi đang dùng thuốc phải thông báo cho bệnh nhân các nguy cơ lên thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ dactinomycin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Phụ nữ dùng dactinomycin không được cho con bú vì thuốc có thể gây ADR rất nặng lên trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường gồm buồn nôn và nôn, đôi khi rất nặng. Buồn nôn và nôn thường xảy ra vài giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài tới 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ADR của dactinomycin là do tác dụng kéo dài của thuốc. Độc tính huyết học là một trong những ADR chính, làm hạn chế liều dùng của dactinomycin và thường

xảy ra từ 1 - 7 ngày sau khi hoàn thành một liệu trình dactinomycin.

Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Huyết học: giảm số lượng tiểu cầu.

Toàn thân: mệt mỏi, khó chịu.

Tại chỗ: đau và đỏ ở vùng tiêm.

Ít gặp

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

Tiêu hóa: chán ăn, viêm miệng, viêm môi, viêm lưỡi, loét miệng.

Da: rụng tóc, loét và hoại tử nếu thoát mạch.

Hiếm gặp

Gan: gan to, cổ trướng, tăng nồng độ AST (SGOT) huyết thanh, viêm gan.

Phản ứng dạng phản vệ.

Tác dụng khác: đau cơ, giảm calci huyết, li bì, sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc chống nôn có thể có hiệu quả để phòng hoặc điều trị buồn nôn và nôn. Nếu xuất hiện viêm miệng, loét miệng khi dùng dactinomycin, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho tới khi hết các triệu chứng trên. Phải tăng cường vệ sinh răng miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng. ADR nghiêm trọng và phổ biến nhất là ức chế tủy xương và ức chế miễn dịch. Người bệnh có thể có nguy cơ rất cao bị nhiễm khuẩn nặng và lan tỏa. Cần hướng dẫn người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu có sốt, đau họng, chảy máu hoặc bầm tím bất thường xảy ra. Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày trong quá trình điều trị bằng dactinomycin để phát hiện ức chế tủy xương nặng. Ức chế tủy xương thường xảy ra 1 - 7 ngày sau khi hoàn thành đủ một liệu trình. Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thấp nhất vào 14 - 21 ngày sau liệu trình và số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường trở lại bình thường trong vòng 21 - 25 ngày. Phải giám sát chặt chẽ huyết học. Nếu có suy tủy nặng, nhất là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho đến khi hết các biểu hiện đó. Gần đây, đã có các biện pháp sử dụng các yếu tố kích thích quần thể tế bào để thúc đẩy tạo thành các tế bào máu thay thế. Các biện pháp tích cực (kháng sinh hoặc truyền các sản phẩm máu) có thể cần thiết để chống nhiễm khuẩn hoặc chảy máu. Thông thường, nên tránh phối hợp xạ trị với dactinomycin để điều trị u Wilms, trừ khi thật cần thiết.

Tại chỗ: Nếu thấy có dấu hiệu thoát mạch, phải ngừng ngay và thay vị trí tiêm. Nếu nghi có thoát mạch, chườm đá gián đoạn vào vùng bị tổn thương trong 15 phút, ngày 4 lần, trong 3 ngày. Nếu phỏng nước, loét, đau kéo dài, có thể cần phải cắt lọc rộng, sau đó vá da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dactinomycin chỉ tiêm tĩnh mạch. Thuốc rất kích ứng các mô, do đó không được tiêm bắp hoặc dưới da. Phải cẩn thận để thuốc không thoát mạch. Pha 1,1 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột chứa 500 microgam dactinomycin để được dung dịch có nồng độ khoảng 500 microgam/ml, tiêm tĩnh mạch trong vài phút.

Liều lượng: Để đạt được kết quả điều trị tối ưu với ADR thấp nhất, liều lượng dactinomycin phải căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và huyết học, dung nạp thuốc ở người bệnh, đã hay chưa dùng hóa trị liệu khác hoặc xạ trị. Liều lượng phải tính theo diện tích da của cơ thể ở người béo hoặc phì. Nếu dùng xạ trị hoặc hóa trị liệu khác đồng thời hoặc trước khi dùng dactinomycin thì cần giảm liều dactinomycin. Dactinomycin phải cho theo từng liệu trình ngắn, cách nhau 2 - 3 tuần và liều lượng tiêm tĩnh mạch cho mỗi liệu trình ở người lớn hoặc trẻ em phải không được quá 15 microgam/kg hoặc 400 - 600 microgam/m² hàng ngày, trong 5 ngày. Người lớn liều thường dùng: 500 microgam hàng ngày, tối đa 5 ngày.

Trẻ em liều thường dùng: 15 microgam/kg (tối đa 500 microgam) mỗi ngày, trong 5 ngày.

U Wilms: Dactinomycin 15 microgam/kg/ngày, trong 5 ngày thường phối hợp với thuốc hóa trị liệu khác tùy theo phác đồ (ví dụ: dactinomycin và vincristin; dactinomycin, vincristin và doxorubicin). Không dùng đồng thời dactinomycin khi đang xạ trị. **Sarcom cơ vân:** 15 microgam/kg/ngày, trong 5 ngày, phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị (ví dụ: dactinomycin và vincristin; dactinomycin, vincristin và cyclophosphamid; dactinomycin, vincristin và ifosfamid với mesna).

Sarcom Ewing: 15 microgam/kg/ngày, trong 5 ngày. Thường phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác.

U lá nuôi: Liều dactinomycin trong đơn trị liệu là 12 microgam/kg/ngày, trong 5 ngày. Trong phác đồ phối hợp với etoposid, methotrexat, acid folinic, vincristin, cyclophosphamid và cisplatin, liều dactinomycin là 500 microgam tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 và 2. **Ung thư tinh hoàn không phải u tinh (nonseminomatous testicular cancer) có di căn:** Trong phác đồ có cyclophosphamid, bleomycin, vinblastin và cisplatin, dactinomycin được dùng với liều 1 000 microgam/m² tiêm tĩnh mạch vào ngày 1.

Liều pháp tiêm truyền từng vùng: Liều truyền thông thường: 50 microgam/kg đối với vùng chậu hông hoặc chi dưới và 35 microgam/kg đối với chi trên. Có thể cần phải giảm liều ở người béo hoặc trước đó đã dùng hóa trị liệu hoặc xạ trị.

Tương tác thuốc

Có thể xảy ra phản ứng nặng nếu dùng liều cao cả dactinomycin và xạ trị, hoặc nếu người bệnh đặc biệt nhạy cảm với liệu pháp kết hợp trên.

Tiêm phòng đậu mùa hoặc các vắc xin sống khác trong khi dùng dactinomycin có thể dẫn đến bệnh lan toàn thân đôi khi gây tử vong.

Tương kỵ

Dactinomycin gắn vào màng ester cellulose dùng trong một số màng lọc, vì vậy, tránh dùng màng lọc khi sử dụng dactinomycin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, loét miệng, loét đường tiêu hóa, rối loạn ở da (ngoại ban, tróc vảy, bong biểu bì), ức chế tạo máu mạnh, tắc tĩnh mạch, suy thận cấp và tử vong. Nếu lỡ dùng dactinomycin quá liều, phải ngừng thuốc ngay.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Chưa có thuốc giải độc, nhưng có thể dùng natri thiosulfat 25% với liều 1,6 ml trong 3 ml nước pha tiêm như là thuốc giải độc được khuyến cáo. Nên kiểm tra thường xuyên chức năng thận, gan và tủy xương.

Cập nhật lần cuối: 2017.

DALTEPARIN

Tên chung quốc tế: Dalteparin.

Mã ATC: B01AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu, heparin trọng lượng phân tử thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng xylanhyd đơn liều, cố định liều: 2 500 đvqt/0,2 ml; 5 000 đvqt/0,2 ml; 7 500 đvqt/0,3 ml; 12 500 đvqt/0,5 ml; 15 000 đvqt/0,6 ml; 18 000 đvqt/0,72 ml; 10 000 đvqt/ml; 95 000 đvqt/9,5 ml; 25 000 đvqt/ml.

Dạng xylanhyd đơn liều, chia vạch: 10 000 đvqt/0,4 ml.

Dạng ống tiêm đa liều: 95 000 đvqt/3,8 ml, 100 000 đvqt/4 ml.