

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, ỉa chảy.

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, ỉa chảy 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 phù. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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, ỉa chảy, viêm 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 xylanh đơn liều, cổ 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 xylanh 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.

**Dược lực học**

Dalteparin là một thuốc thuộc nhóm heparin phân tử lượng thấp. Thuốc có hoạt tính chống đông máu bằng cách hoạt hóa antithrombin để ức chế yếu tố Xa và thrombin của quá trình đông máu. Dalteparin chủ yếu ức chế yếu tố đông máu Xa. Tại liều điều trị, thuốc không ảnh hưởng đến quá trình kết tập tiểu cầu, tiêu fibrin và không ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng đông máu (thời gian prothrombin, thrombin, APTT) và lipoprotein lipase.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sau khi tiêm dưới da dalteparin liều đơn 2 500, 5 000 và 10 000 đv, sau khoảng 4 giờ, hoạt độ ức chế yếu tố Xa đạt đỉnh với các giá trị lần lượt là  $0,19 \pm 0,04$ ;  $0,41 \pm 0,07$  và  $0,82 \pm 0,10$  đv/ml. Sinh khả dụng tuyệt đối trên người tình nguyện khỏe mạnh, tính theo hoạt độ ức chế yếu tố Xa là  $87 \pm 6\%$ . Khi sử dụng liều cao hơn khoảng liều trên, hoạt độ đỉnh tăng lên cao hơn hoặc ít tuyến tính hơn. Không có hiện tượng tích lũy hoạt tính khi sử dụng liều 100 đv/kg, 2 lần/ngày, tiêm dưới da trong 7 ngày.

**Phân bố:** Thể tích phân bố tính theo hoạt độ ức chế yếu tố Xa nằm trong khoảng từ 40 - 60 ml/kg. Thanh thải huyết tương tính theo hoạt tính trên người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng liều đơn 30 và 120 đv/kg tương ứng là  $24,6 \pm 5,4$  và  $15,6 \pm 2,4$  ml/giờ/kg. Nửa đời phân bố của thuốc tương ứng là  $1,47 \pm 0,3$  và  $2,5 \pm 0,3$  giờ. **Thải trừ:** Sau khi sử dụng thuốc qua đường tĩnh mạch với liều 40 và 60 đv/kg, nửa đời thải trừ của thuốc lần lượt là  $2,1 \pm 0,3$  và  $2,3 \pm 0,4$  giờ. Khi sử dụng qua đường tiêm dưới da, nửa đời của thuốc kéo dài hơn, nằm trong khoảng từ 3 - 5 giờ. Trên bệnh nhân suy thận mạn có lọc máu, giá trị nửa đời trung bình của thuốc tính theo hoạt tính ức chế yếu tố Xa kéo dài hơn, cụ thể khi dùng liều 5 000 đv đường tĩnh mạch, nửa đời của thuốc là  $5,7 \pm 2,0$  giờ.

**Chỉ định****Điều trị**

Huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi.

Kéo dài điều trị thuyên tắc tĩnh mạch hệ thống trên bệnh nhân ung thư.

**Dự phòng**

Biến chứng thiếu máu cục bộ cơ tim trong đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên.

Huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật.

Huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân mắc bệnh cấp tính hạn chế vận động.

Huyết khối tuần hoàn ngoài cơ thể trong quá trình thẩm phân máu và lọc máu.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc, heparin và dẫn chất, các sản phẩm từ lợn.

Tiền sử hoặc nghi ngờ giảm tiểu cầu do heparin (type II).

Chảy máu nặng.

Bệnh nhân gây tê tủy sống, gây tê ngoài màng cứng.

Bệnh nhân ung thư có cân nặng dưới 40 kg.

Tiền sử đột quỵ xuất huyết não dưới 3 tháng.

**Thận trọng**

Do thuốc có nguy cơ gây tụ máu, không dùng theo đường tiêm bắp, không được sử dụng các thuốc khác qua đường tiêm bắp nếu liều dùng 24 giờ của dalteparin vượt quá 5 000 đv.

Không thể chuyển đổi liều của dalteparin sang các dạng heparin không phân đoạn và heparin phân tử lượng thấp khác.

Thận trọng khi sử dụng trên bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao như bệnh nhân phẫu thuật chấn thương, đột quỵ thể xuất huyết, suy gan, suy thận nặng, giảm tiểu cầu, khiếm khuyết chức năng tiểu cầu, tăng huyết áp không kiểm soát, bệnh mắt do tăng huyết áp hoặc đái tháo đường, bệnh nhân sử dụng các thuốc chống đông/

chống kết tập tiểu cầu.

Thận trọng khi sử dụng trên bệnh nhân ung thư não nguyên phát hoặc di căn do chưa đủ dữ liệu để ước tính nguy cơ xuất huyết nội sọ khi điều trị bằng dalteparin. Do đó, khi sử dụng dalteparin để điều trị cho những bệnh nhân này, cần giám sát chặt chẽ kết hợp với đánh giá lại mức độ tiến triển khối u cùng các yếu tố nguy cơ khác của bệnh nhân.

Biến cố giảm tiểu cầu do thuốc có thể xảy ra trong vòng 3 tuần sau khi khởi đầu điều trị. Do đó, cần giám sát tiểu cầu của bệnh nhân, tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc, trong 3 tuần đầu dùng thuốc và trong suốt quá trình điều trị sau đó. Cần đặc biệt chú ý khi bệnh nhân xuất hiện giảm tiểu cầu nhanh và nặng ( $<100\ 000/\text{mm}^3$ ) đi kèm với kết quả có hoặc không có kháng thể kháng tiểu cầu khi đang dùng dalteparin và các dẫn chất khác của heparin.

**Trẻ em:** Kinh nghiệm sử dụng dalteparin trên trẻ em còn hạn chế. Cần nhắc giám sát hoạt độ ức chế yếu tố Xa trong quá trình điều trị. Cần giám sát đối tượng bệnh nhân trẻ em trên 8 tuổi do có nguy cơ chảy máu cao kể cả ở trong khoảng liều điều trị.

**Thời kỳ mang thai**

Các bằng chứng cho thấy thuốc không qua được nhau thai và không gây quái thai. Tuy nhiên, chỉ nên sử dụng thuốc khi thực sự cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Có ít dữ liệu về khả năng bài xuất của thuốc qua sữa. Ảnh hưởng của thuốc trên trẻ sơ sinh còn chưa rõ ràng. Cần cân nhắc giữa lợi ích của sữa mẹ cho trẻ và lợi ích của thuốc cho mẹ.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Thường gặp**

Xuất huyết, có nốt xuất huyết dưới da tại vị trí tiêm, giảm tiểu cầu nhẹ có hồi phục, tăng transaminase thoáng qua, đau tại vị trí tiêm.

**Ít gặp**

Phản ứng quá mẫn, ban da, ngứa.

**Hiếm gặp**

Hoại tử da, rụng tóc.

Ngoài ra còn ghi nhận một số ADR chưa xác định được tần suất như: giảm tiểu cầu tự miễn do heparin, sốc phản vệ, xuất huyết ổ bụng, tụ máu ở cột sống và màng cứng, tăng kali huyết.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Trong trường hợp có phản ứng xuất huyết nặng, xử trí như trong mục Quá liều và xử trí.

Trong trường hợp xuất hiện giảm tiểu cầu do heparin, cần ngay lập tức ngừng sử dụng tất cả các dạng heparin. Thay thế bằng một thuốc chống đông khác như danaparoid, lepirudin. Thời gian điều trị chưa được xác định, tuy nhiên nên sử dụng tối thiểu 2 - 3 tháng để dự phòng tái phát huyết khối. Cần giám sát chức năng đông máu và tiểu cầu của bệnh nhân. Tránh sử dụng warfarin cho tới khi tiểu cầu hồi phục. Tránh truyền tiểu cầu, trừ trường hợp bệnh nhân có xuất huyết hoặc tiến hành phẫu thuật lớn.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Trừ trường hợp có chỉ dẫn riêng, thuốc được dùng qua đường tiêm dưới da. Bệnh nhân phải ở tư thế ngồi hoặc nằm khi tiêm thuốc. Tiêm thuốc vào vùng chữ U xung quanh rốn, vào phía ngoài trên của đùi hoặc vào vùng tứ giác ngoài trên của mông. Nên thay đổi vị trí tiêm hàng ngày. Nếu tiêm thuốc vào vùng xung quanh rốn và đùi, dùng ngón cái và ngón trỏ để véo da trong lúc tiêm. Cầm toàn bộ chiều dài kim tiêm vào vị trí tiêm theo góc 45 - 90 độ.

Có thể giám sát hiệu quả và độc tính của thuốc thông qua định

lượng hoạt độ ức chế yếu tố Xa tại thời điểm 4 giờ sau khi sử dụng thuốc. Tuy nhiên không nhất thiết phải giám sát trên toàn bộ bệnh nhân. Nên cân nhắc sử dụng thông số này khi điều trị cho bệnh nhân nhi, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân rất gầy hoặc rất béo, phụ nữ mang thai và những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu, nguy cơ tái huyết khối cao, đặc biệt trên người có chức năng thận kém hoặc trẻ sơ sinh. Trên các đối tượng này, hoạt độ đỉnh nên được duy trì ở trong ngưỡng 0,5 - 1,0 đv/ml với liều điều trị và 0,2 - 0,4 đv/ml với liều dự phòng, trừ trường hợp có chỉ dẫn riêng.

#### Liều dùng

Người lớn:

*Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi:*

Phối hợp với các thuốc kháng vitamin K. Sử dụng cho tới khi các thuốc kháng vitamin K đạt hiệu quả đầy đủ, phức hợp thrombin (các yếu tố II, VII, IX và X) trở về mức bình thường, tối thiểu 5 ngày.

Chế độ liều 1 lần/ngày: 200 đv/kg × 1 lần/ngày (tối đa 18 000 đv/ngày) hoặc sử dụng liều theo bảng dưới đây:

Cân nặng (kg)	Liều dùng (đv)
< 46	7 500
46 - 56	10 000
57 - 68	12 500
69 - 82	15 000
Từ 83 kg trở lên	18 000

Chế độ liều 2 lần/ngày: Sử dụng trên bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao, 100 đv/kg × 2 lần/ngày.

*Kéo dài điều trị thuyên tắc tĩnh mạch hệ thống trên bệnh nhân ung thư:*  
Thời gian điều trị khuyến cáo là 6 tháng. Độ dài đợt điều trị cần được cá thể hóa dựa trên cân nhắc lợi ích - nguy cơ của thuốc và tiến triển của bệnh.

Tháng đầu tiên: 200 đv/kg × 1 lần/ngày (tối đa 18 000 đv/ngày) hoặc sử dụng liều theo bảng dưới đây:

Cân nặng (kg)	Liều dùng (đv)
< 46	7 500
46 - 56	10 000
57 - 68	12 500
69 - 82	15 000
Từ 83 kg trở lên	18 000

- Nếu tiểu cầu < 50 000/mm<sup>3</sup>, dùng thuốc cho tới khi tiểu cầu đạt trên 50 000/mm<sup>3</sup>.

- Nếu tiểu cầu trong khoảng từ 50 000/mm<sup>3</sup> - 100 000/mm<sup>3</sup>, cần giảm liều 2 500 đv, cho tới khi tiểu cầu ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>.

Từ tháng thứ 2 đến tháng thứ 6: 150 đv/kg × 1 lần/ngày (tối đa 18 000 đv/ngày) hoặc sử dụng liều theo bảng dưới đây:

Cân nặng (kg)	Liều dùng (đv)
≤ 56	7 500
57 - 68	10 000
69 - 82	12 500
83 - 98	15 000
Từ 99 kg trở lên	18 000

- Nếu tiểu cầu giảm < 50 000/mm<sup>3</sup>, dùng thuốc cho tới khi tiểu cầu đạt trên 50 000/mm<sup>3</sup>.

- Nếu tiểu cầu nằm trong khoảng từ 50 000 - 100 000/mm<sup>3</sup>, giảm liều theo bảng dưới đây:

Cân nặng (kg)	Liều dùng ban đầu (đv)	Liều đã giảm (đv)
≤ 56	7 500	5 000
57 - 68	10 000	7 500
69 - 82	12 500	10 000
83 - 98	15 000	12 500
Từ 99 kg trở lên	18 000	15 000

Nếu tiểu cầu hồi phục ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>, sử dụng lại liều ban đầu.

*Dự phòng biến chứng thiếu máu cục bộ cơ tim trong đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên:*

120 đv/kg × 2 lần/ngày (tối đa 10 000 đv × 2 lần/ngày), phối hợp với aspirin đường uống (75 - 165 mg) dùng cho tới khi bệnh nhân ổn định, thời gian dùng 5 - 8 ngày.

*Bệnh nhân bệnh mạch vành không ổn định (bao gồm nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên) có chỉ định chụp mạch vành hoặc tái thông mạch vành và đã dùng dalteparin 8 ngày trước đó:*

Nam giới:

- Cân nặng < 70 kg: 5 000 đv × 2 lần/ngày.

- Cân nặng ≥ 70 kg: 7 500 đv × 2 lần/ngày.

Nữ giới:

- Cân nặng < 80 kg: 5 000 đv × 2 lần/ngày.

- Cân nặng ≥ 80 kg: 7 500 đv × 2 lần/ngày.

Dùng thuốc cho tới ngày làm thủ thuật nhưng không vượt quá 45 ngày.

*Dự phòng huyết khối tĩnh mạch trong và sau phẫu thuật:*

Trên bệnh nhân nguy cơ trung bình: Sử dụng 2 500 đv, 1 - 2 giờ trước phẫu thuật. Sau phẫu thuật, sử dụng 2 500 đv/ngày, vào buổi sáng cho tới khi bệnh nhân di chuyển được, thường từ 5 - 10 ngày và có thể kéo dài tới 14 ngày.

Trên bệnh nhân nguy cơ cao: Sử dụng 2 500 đv, 1 - 2 giờ trước phẫu thuật, lặp lại 2 500 đv sau đó 8 - 12 giờ. Từ ngày tiếp theo, sử dụng 5 000 đv/ngày vào buổi sáng. Hoặc, sử dụng 5 000 đv vào buổi tối trước ngày phẫu thuật. Sau phẫu thuật, sử dụng 5 000 đv/ngày vào buổi tối. Duy trì điều trị tới khi bệnh nhân di chuyển được, thường từ 5 - 7 ngày và có thể kéo dài tới 14 ngày.

Với phẫu thuật thay khớp háng: Sử dụng 5 000 đv vào buổi tối trước ngày phẫu thuật. Sau phẫu thuật, sử dụng 5 000 đv/ngày. Duy trì điều trị trong 5 tuần sau khi phẫu thuật.

*Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu trên bệnh nhân hạn chế vận động do bệnh cấp tính:*

5 000 đv mỗi 24 giờ, thời gian điều trị từ 12 - 14 ngày.

*Dự phòng huyết khối tuần hoàn ngoài cơ thể trong quá trình thẩm phân máu và lọc máu:*

Trên bệnh nhân suy thận mạn và không có nguy cơ chảy máu, liều dùng như sau:

- Với bệnh nhân có thời gian lọc máu/thẩm phân máu trên 4 giờ: Tiêm tĩnh mạch 30 - 40 đv/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 10 - 15/đv/kg/giờ.

- Với bệnh nhân có thời gian lọc máu/thẩm phân máu dưới 4 giờ: Có thể tiến hành như trên, hoặc tiêm tĩnh mạch 5 000 đv.

Duy trì hoạt độ ức chế yếu tố Xa trong khoảng 0,5 - 1,0 đv/ml.

Trên bệnh nhân suy thận cấp hoặc bệnh nhân suy thận mạn có nguy cơ chảy máu cao, liều dùng như sau: Tiêm tĩnh mạch 5 - 10 đv/kg, sau đó truyền tĩnh mạch 4 - 5 đv/kg/giờ. Duy trì hoạt độ ức chế yếu tố Xa trong khoảng 0,2 - 0,4 đv/ml.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của dalteparin trên trẻ em chưa được xác định rõ ràng. Chưa có liều dùng khuyến cáo cho đối tượng này. Cân nhắc tiến hành định lượng hoạt độ ức chế yếu tố Xa

để giám sát điều trị trên đối tượng này.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều.

#### Tương tác thuốc

*Các thuốc tránh phối hợp:* apixaban, dabigatran, edoxaban, hemin, omacetaxin, rivaroxaban, urokinase và vorapaxar.

*Tương tác làm tăng tác dụng/độc tính:*

Thuốc làm tăng tác dụng của dalteparin: dẫn chất của acid acetylsalicylic, các thuốc kháng tiểu cầu như apixaban, dabigatran, dasatinib, edoxaban, hemin, ibrutinib, imaprost, các thuốc NSAID, acid béo omega-3, natri pentosan polysulfat, pentoxifylin, thuốc tương tự prostacyclin, các salicylat, sugammadex, các thuốc tan huyết, tibolon, tipranavir, urokinase, vitamin E, vorapaxar.

Dalteparin làm tăng tác dụng của các thuốc sau: thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, aliskiren, thuốc kháng thụ thể angiotensin II, thuốc chống đông, canagliflozin, collagenase, deferasirox, acid deoxycholic, eplerenon, ibritumomab, nintedanib, obinutuzumab, omacetaxin, palifermin, muối kali, lợi tiểu giữ kali (spironolacton), rivaroxaban, tositumomab.

*Tương tác làm giảm tác dụng:*

Thuốc làm giảm tác dụng của dalteparin: estrogen và dẫn chất, progesterin.

Dalteparin làm giảm tác dụng của: yếu tố đông máu X (của người).

#### Tương kỵ

Chưa có thông tin. Nhìn chung, không nên trộn lẫn dalteparin với các dung dịch tiêm truyền khác, trừ khi có bằng chứng cho phép trộn lẫn.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Sử dụng quá liều dalteparin có thể dẫn đến biến chứng xuất huyết.

Ở liều điều trị, dalteparin ít ảnh hưởng đến APTT và thời gian thrombin. Thuốc chỉ gây kéo dài APTT trong trường hợp quá liều và xuất hiện biến chứng xuất huyết. Do đó APTT được sử dụng để xác định quá liều trên bệnh nhân.

*Xử trí:* Bằng cách truyền tĩnh mạch protamin sulfat (dung dịch 1%), với liều 1 mg protamin sulfat cho mỗi 100 đv hoạt tính kháng yếu tố Xa. Có thể truyền liều thứ hai 0,5 mg protamin sulfat/100 đv nếu giá trị APTT đo trong 2 - 4 giờ sau lần truyền thứ nhất vẫn lớn. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và tránh dùng quá liều protamin. Sử dụng protamin sulfat có thể gây hạ huyết áp nặng và sốc phản vệ. Do đó, chỉ sử dụng protamin khi đã chuẩn bị sẵn các kỹ thuật hồi sức và điều trị sốc phản vệ.

*Cập nhật lần cuối:* 2017.

## DANAZOL

**Tên chung quốc tế:** Danazol.

**Mã ATC:** G03XA01.

**Loại thuốc:** Hormon sinh dục nam (androgen).

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg.

#### Dược lực học

Danazol là một dẫn chất tổng hợp của ethinyl testosterone.

Danazol ức chế trục tuyến yên - buồng trứng nên ngăn cản tuyến yên và vùng dưới đồi tiết gonadotropin. Danazol ức chế tổng hợp các steroid giới tính và gắn vào các thụ thể steroid giới tính trong bào tương của mô đích, dẫn tới tác dụng kháng estrogen, tác dụng đồng hóa và androgen yếu. Thuốc mang đặc tính chuyển hóa và androgen yếu nhưng không có tác dụng estrogen và progesteron.

Hoạt tính androgen liên quan đến liều. Ngoài ra, danazol còn làm giảm nhiều nồng độ IgG, IgM, IgA cũng như phospholipid và kháng thể tự miễn IgG ở những bệnh nhân viêm nội mạc tử cung có tăng kháng thể tự miễn. Danazol không ức chế tuyến yên giải phóng corticotropin và tuyến thượng thận giải phóng cortisol.

Một số nghiên cứu cho thấy ở phụ nữ, danazol ức chế bài tiết FSH và LH giữa chu kỳ và giảm nồng độ estradiol, progesteron trong huyết tương. Tuy nhiên, ở một số nghiên cứu khác không thấy thay đổi hoặc thay đổi rất ít nồng độ trong huyết tương của FSH, LH, estradiol, progesteron và prolactin sau khi dùng danazol. Ở nam giới điều trị bằng danazol cho thấy có giảm nồng độ FSH, LH, testosterone và dihydroepiandrosteron.

Trong điều trị bệnh nội mạc tử cung, danazol ức chế buồng trứng tạo steroid, do đó làm teo mô nội mạc tử cung bình thường và lạc chỗ. Không phóng noãn và tiếp theo là vô kinh xuất hiện khi điều trị được khoảng 6 - 8 tuần. Danazol còn làm giảm tỷ lệ phát triển nhu mô vú bất thường.

Những bệnh nhân bị phù mạch di truyền điều trị bằng danazol cho thấy nồng độ chất ức chế esterase bổ thể C<sub>1</sub> trong huyết thanh tăng 4,5 lần và thành phần bổ thể C<sub>4</sub> tăng 15 lần so với trước điều trị.

Ở những bệnh nhân thiếu yếu tố VIII (hemophilia A) và thiếu yếu tố IX (hemophilia B), danazol làm tăng nồng độ yếu tố VIII và yếu tố IX. Ngoài ra, danazol còn làm tăng nồng độ alpha<sub>1</sub>-antitrypsin ở những bệnh nhân thiếu hụt yếu tố này.

Bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát điều trị bằng danazol làm giảm đáng kể kháng thể IgG kháng tiểu cầu, đặc biệt ở những bệnh nhân đã thất bại với cắt lách và các phương pháp điều trị khác (như colchicin, alcaloid dừa cạn, corticosteroid).

#### Dược động học

*Hấp thu:* Danazol được hấp thu qua đường tiêu hóa, đạt được nồng độ tối đa là 50 - 80 ng/ml sau khi uống thuốc 2 giờ. So với uống thuốc khi đói, sinh khả dụng của thuốc tăng gấp 3 lần khi dùng cùng bữa ăn giàu chất béo do thức ăn làm tăng tiết mật sẽ làm tăng hòa tan của chất thân lipid như danazol.

*Phân bố:* Liều 100 mg, 2 lần/ngày đạt trạng thái ổn định sau 7 ngày nhưng liều 200 mg, 2 lần/ngày không đạt được trạng thái ổn định sau 14 ngày.

Nửa đời thải trừ của danazol khoảng 3 - 6 giờ sau khi uống 1 liều duy nhất, nhưng tăng lên đến 26 giờ nếu uống liều lặp lại.

*Chuyển hóa:* Ở người, 2 chất chuyển hóa chính ở đường tiết niệu là 2-hydroxy-methylethisteron và ethisteron, ở đây không còn dạng danazol không chuyển hóa. Các chất chuyển của danazol không có hoạt tính kháng sinh dục và không ức chế hoạt động của tuyến yên. Tác dụng của danazol tăng khi dùng cùng các chất ức chế enzym chuyển hóa.

*Thải trừ:* Thông tin về con đường và tỷ lệ thải trừ danazol còn hạn chế. Ở khi, 36% liều xuất hiện ở nước tiểu và 48% liều ở phân trong vòng 96 giờ.

#### Chỉ định

Lạc nội mạc tử cung: Điều trị giảm triệu chứng cho những trường hợp lạc nội mạc tử cung và/hoặc làm giảm các ổ lạc chỗ. Danazol có thể kết hợp với điều trị ngoại khoa hoặc điều trị nội tiết tố đơn thuần ở người không đáp ứng với điều trị khác, hoặc không dung nạp, hoặc chống chỉ định điều trị hormon.

Các bệnh lý tuyến vú lành tính (u xơ tuyến vú lành tính ở phụ nữ, phì đại tuyến vú lành tính ở nam giới).

Bệnh phù mạch di truyền: Điều trị dự phòng các thể phù mạch di truyền ở cả nam giới và nữ giới.

#### Chống chỉ định

Đi ứng với danazol.