

Chống chỉ định phối hợp:

Các IMAO bao gồm furazolidon, procarbazine và selegiline: Nguy cơ trục mạch, sốt cao, co giật nặng, cơn tăng huyết áp và tử vong. Thuốc chống trầm cảm ba vòng không được dùng đồng thời với IMAO hoặc không bắt đầu dùng trong vòng 2 tuần sau khi ngừng thuốc IMAO. Ngược lại, không được dùng thuốc IMAO trong vòng ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc chống trầm cảm ba vòng. Xanh methylen, linezolid, isocarboxazid, tranilcypromin, moclobemid: Nguy cơ tăng độc tính trên thần kinh hoặc hội chứng serotonin (tăng huyết áp, sốt cao, co giật, rối loạn tâm thần). Levomethadyl: Nguy cơ gây tăng độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, loạn nhịp).

Không nên phối hợp:

Rượu, thuốc gây ức chế TKTW: Nguy cơ tăng mạnh ức chế hệ TKTW, ức chế hô hấp và hạ huyết áp. Cần phải thận trọng, giảm liều của 1 hoặc cả 2 thuốc.

Thuốc cường giao cảm: Nguy cơ tăng tác dụng trên tim mạch, có thể gây loạn nhịp, nhịp tim nhanh, hoặc tăng huyết áp mạnh hoặc sốt cao. Phentolamin có thể kiểm soát được ADR này.

Clonidin, guanethidin: Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc này.

Thận trọng khi phối hợp:

Thuốc chống co giật: Thuốc chống trầm cảm ba vòng hạ thấp ngưỡng co giật khi uống liều cao và làm giảm tác dụng của thuốc chống co giật.

Thuốc kháng histamin: Có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic, đặc biệt tăng lú lẫn, ảo giác và cơn ác mộng.

Cimetidin: Ức chế chuyển hóa của thuốc chống trầm cảm ba vòng và làm tăng nồng độ huyết tương, dẫn đến nhiễm độc; có thể cần giảm liều thuốc chống trầm cảm ba vòng khoảng 20 - 30% khi dùng cimetidin đồng thời.

Thuốc tránh thai uống hoặc estrogen: Ở người dùng thuốc tránh thai uống hoặc estrogen lâu dài có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc chống trầm cảm ba vòng do ức chế chuyển hóa enzym gan, gây nhiễm độc; có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Fluoxetin: Nồng độ trong huyết tương của thuốc chống trầm cảm ba vòng tăng, có thể do ức chế chuyển hóa thuốc chống trầm cảm ba vòng; phải giảm liều tới 50% khi dùng đồng thời với fluoxetin.

Tương kỵ

Dung dịch doxepin uống đậm đặc tương kỵ lý hóa với nhiều loại nước uống có khí carbonic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Rối loạn nhịp tim, hạ huyết áp nặng, co giật, ức chế TKTW, hôn mê. Sự thay đổi điện tâm đồ, đặc biệt ở trục hoặc chiều rộng khoảng QRS, là các chỉ số lâm sàng đáng chú ý về độc tính của các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Các dấu hiệu quá liều khác có thể bao gồm: Lú lẫn, mất tập trung, ảo giác thoáng qua, giãn đồng tử, kích động, phản xạ tăng động, chóng mặt, buồn ngủ, cứng cơ, nôn mửa, hạ thân nhiệt, tăng huyết áp, hoặc bất kỳ triệu chứng nào được liệt kê trong phần Tác dụng không mong muốn.

Đã có trường hợp tử vong liên quan đến quá liều doxepin.

Xử trí: Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:

Tổng quát: Theo dõi tim và điện tâm đồ. Đảm bảo đường thở cho bệnh nhân, thiết lập đường truyền tĩnh mạch và rửa dạ dày. Cần theo dõi tim và giám sát các dấu hiệu ức chế TKTW, suy hô hấp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim và/hoặc blocc dẫn truyền, động kinh trong khoảng thời gian tối thiểu 6 giờ. Nếu có dấu hiệu độc tính xuất hiện trong thời gian này, nên kéo dài thời gian theo dõi. Không nên giám sát bệnh nhân dựa trên việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương. Các biện pháp thẩm phân máu, lọc máu màng bụng,

thay máu và tăng bài niệu thường không có hiệu quả trong ngộ độc thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Rửa dạ dày: Tất cả các bệnh nhân nghi ngờ dùng quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng phải được rửa dạ dày. Tiến hành rửa dạ dày với lượng lớn dịch, sau đó cho than hoạt. Nếu bệnh nhân bị giảm (mất) ý thức, phải đảm bảo đường thở trước khi tiến hành rửa. Không được gây nôn.

Tim mạch: Khoảng QRS trên điện tim tối đa $\geq 0,10$ giây là dấu hiệu rõ nhất về mức độ nghiêm trọng của quá liều. Cần sử dụng natri bicarbonat tiêm tĩnh mạch để duy trì pH huyết thanh trong khoảng từ 7,45 - 7,55. Nếu việc điều chỉnh pH không có hiệu quả, có thể tăng thông khí phổi. Việc tăng thông khí phổi và dùng natri bicarbonat đồng thời cần được thực hiện thận trọng, cần kiểm tra pH thường xuyên. Chú ý không được để pH $> 7,60$ hoặc pCO₂ < 20 mm Hg. Bệnh nhân bị loạn nhịp tim không đáp ứng với liệu pháp natri bicarbonat/tăng thông khí phổi có thể đáp ứng với lidocain, bretylium hoặc phenytoin. Không được dùng các thuốc chống loạn nhịp tim loại 1A và 1C (ví dụ, quinidin, disopyramid và procainamid). Trong một số ít trường hợp, biện pháp truyền máu có thể có lợi trong điều trị các triệu chứng tim mạch cấp tính kháng trị trên bệnh nhân ngộ độc cấp tính.

TKTW: Ở những bệnh nhân bị ức chế TKTW nên đặt ống nội khí quản sớm vì có thể bị suy hô hấp đột ngột. Nên kiểm soát động kinh bằng các thuốc benzodiazepin, nếu những thuốc này không hiệu quả, có thể dùng các thuốc chống co giật khác (phenobarbital, phenytoin). Không nên dùng physostigmin ngoại trừ để điều trị các triệu chứng đe dọa tính mạng trong trường hợp không đáp ứng với các biện pháp khác và phải tham khảo ý kiến của chuyên gia chống độc.

Theo dõi tâm thần: Sử dụng quá liều thường là cố ý, bệnh nhân có thể tìm cách tự tử bằng các biện pháp khác trong giai đoạn phục hồi; có thể cần tư vấn về tâm lý cho bệnh nhân.

Cập nhật lần cuối: 2017.

DOXORUBICIN

Tên chung quốc tế: Doxorubicin.

Mã ATC: L01DB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư nhóm anthracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng doxorubicin hydroclorid (thông thường) chỉ dùng để tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch:

Bột đông khô để pha tiêm: 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg (doxorubicin hydroclorid). Tá dược: lactose và methylparaben để làm cho hoạt chất dễ tan.

Dung dịch tiêm: 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 75 mg/37,5 ml (trong dung dịch natri clorid 0,9% và acid hydrochloric để điều chỉnh dung dịch có pH 3).

Dạng liposom để tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch: 20 mg/10 ml; 50 mg/25 ml (doxorubicin hydroclorid). Ở dạng liposom, các bọc liposom vi thể bao bọc thuốc, ngăn thuốc bên trong tiếp xúc với môi trường bên ngoài. Có tới 90% doxorubicin có trong các chế phẩm thương mại dạng liposom. Sự PEG hóa các liposom tạo thành lớp polymer trên bề mặt, bảo vệ các liposom khỏi bị opsonin hóa bởi các protein huyết tương nhờ đó không bị các đại thực bào coi là protein lạ và thực bào dọn dẹp chúng; kết quả là thời gian tuần hoàn của các liposom trong máu kéo dài hơn. Người ta cho rằng do có kích thước nhỏ (khoảng 100 nm), các liposom có thể xâm nhập vào các mạch bị thay đổi ở khối u và tồn tại lâu trong máu.

Dược lực học

Doxorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin gây độc tế bào, được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius* var. *caesius* hoặc *Streptomyces coeruleorubidus*. Hiện nay được tổng hợp từ daunorubicin. Doxorubicin kích ứng mạnh các mô và có thể gây hoại tử mô, ví dụ trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu. Thuốc có tác dụng kháng khuẩn nhưng không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do độc với tế bào. Thuốc cũng có tác dụng ức chế miễn dịch. Cơ chế tác dụng đầy đủ của doxorubicin còn chưa được biết hết. Có thể tác dụng độc lên tế bào của thuốc là kết quả của hệ thống nhiều cơ chế có liên quan đến việc tạo ra các gốc tự do thứ phát do chuyển hóa của thuốc (khử electron), can thiệp vào DNA, làm gãy DNA và làm rối loạn nhiễm sắc thể, gây biến đổi màng tế bào. Thực nghiệm cho thấy doxorubicin gắn xen vào giữa hai chuỗi base của DNA dẫn đến ức chế tổng hợp DNA và ức chế tổng hợp RNA - phụ thuộc DNA. Doxorubicin cũng ức chế tổng hợp protein. Doxorubicin có tác dụng lên toàn bộ chu kỳ tế bào, kể cả trong gian kỳ. Doxorubicin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc chống ung thư khác. Sự kháng thuốc chéo xảy ra khi khối u kháng cả doxorubicin và kháng cả daunorubicin.

Dược động học

Doxorubicin không dùng đường uống vì sinh khả dụng rất thấp (dưới 5%), bị acid dịch vị phá hủy và rất kích ứng mô nên chỉ dùng theo đường tĩnh mạch.

Dược động học của doxorubicin hydroclorid dạng thông thường và dạng liposom với liều 10 - 20 mg/m² là tuyến tính. Dược động học của dạng liposom liều 50 mg/m² là không tuyến tính; có nửa đời thải trừ dài hơn và có độ thanh thải thấp hơn so với liều 20 mg/m², có AUC lớn hơn. Doxorubicin hydroclorid dạng liposom được ổn định bằng PEG hóa có dược động học khác đáng kể so với của dạng thuốc thông thường, dùng để tiêm tĩnh mạch: Phân bố ở khu vực ngoại vi ít hơn, phân bố ở khối u Kaposi nhiều hơn, độ thanh thải huyết tương thấp hơn.

Sau khi được tiêm vào tĩnh mạch, doxorubicin hydroclorid dạng thông thường nhanh chóng rời khỏi máu và sau 30 giây đã có ở gan, phổi, tim, thận. Doxorubicin được tế bào thu nhập và gắn vào các thành phần của tế bào, đặc biệt là các acid nucleic. V_d khoảng 700 - 1 100 lít/m². Khoảng 50 - 80% thuốc gắn vào protein huyết tương. Tỷ lệ này của dạng liposom chưa được xác định. Tốc độ phân bố của dạng liposom được PEG hóa vào khoảng ngoài mạch chậm đáng kể, kết quả là thuốc được bao bọc không được phân bố rộng trong huyết tương và mô như doxorubicin hydroclorid được tiêm truyền theo cách thông thường. Doxorubicin không qua hàng rào máu - não hoặc qua rất ít, nhưng qua được hàng rào nhau thai. Doxorubicin được bao trong các liposom được phân bố chủ yếu trong dịch ở bên trong mạch, trong khi đó thuốc ở dạng thông thường được phân bố rộng rãi ở dịch ngoại bào và ở các mô. V_d ở giai đoạn ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch liều 1 lần 10 - 40 mg/m² doxorubicin dạng liposom ở bệnh nhân bị khối u sarcom Kaposi do AIDS là 2,2 - 4,4 lít/m².

Nồng độ trong huyết tương của doxorubicin và của các chất chuyển hóa giảm theo mô hình 2 pha hoặc 3 pha. Trong pha đầu của mô hình 3 pha, thuốc được chuyển hóa rất nhanh ở gan (phần lớn đã được chuyển hóa trước khi truyền xong liều) rồi được phân bố nhanh vào khu vực ngoại bào với nửa đời huyết tương khoảng 0,2 - 0,6 giờ với doxorubicin và 3,3 giờ với các chất chuyển hóa. Sau đó nồng độ các chất này được duy trì tương đối lâu hơn. Có thể là do gắn vào mô. Trong pha 2, nửa đời huyết tương của doxorubicin thông thường là 16,7 giờ và của các chất chuyển hóa là 31,7 giờ. Trong mô hình 2 pha, nửa đời phân bố là khoảng 5 - 10 phút và nửa đời cuối cùng là khoảng 30 giờ.

Ở bệnh nhân suy gan, nhất là người có bilirubin huyết cao, độ thanh thải của doxorubicin bị giảm và nồng độ của thuốc và của các chất chuyển hóa trong huyết tương cao; bởi vậy phải giảm liều ở những người này. Độ thanh thải huyết tương của doxorubicin thông thường là 8 - 20 ml/phút/kg (324 - 809 ml/phút/m²). Độ thanh thải của thuốc giảm ở phụ nữ béo phì (quá 130% trọng lượng lý tưởng). Nửa đời thải trừ ở đàn ông cao hơn ở phụ nữ. Tuổi cũng có thể ảnh hưởng: Độ thanh thải của thuốc ở trẻ em > 2 tuổi cao hơn so với người lớn; nhưng ở trẻ em < 2 tuổi lại giảm so với trẻ lớn hơn và gần với các giá trị ở người lớn.

Nồng độ trong huyết tương của doxorubicin dạng liposom giảm theo mô hình 2 pha. Sau khi truyền tĩnh mạch liều đơn trị liệu 10 - 40 mg/m² doxorubicin liposom cho bệnh nhân AIDS bị u sarcom Kaposi, t_{1/2} ban đầu là 3,76 - 5,2 giờ; còn t_{1/2} thải trừ cuối cùng là 39,1 - 55 giờ. Độ thanh thải huyết tương của doxorubicin liposom chậm hơn đáng kể so với của doxorubicin thông thường. Điều này là do AUC của doxorubicin dạng liposom lớn hơn của doxorubicin dạng thông thường.

Chuyển hóa và phân bố doxorubicin vẫn đang được làm sáng tỏ. Doxorubicin chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành doxorubicinol (chất chính gây độc lên tim). Chất 7-deoxyglycon có vai trò quan trọng gây độc tế bào vì sinh ra các gốc hydroxyl tự do làm tổn thương tế bào nặng và gây chết tế bào. Các chất chuyển hóa khác như các aglycon ít tan trong nước, doxorubicinon và các chất liên hợp khác không có tác dụng lâm sàng. Thuốc chuyển hóa chậm ở người bị giảm chức năng gan.

Doxorubicin thông thường được đào thải chủ yếu qua mật. Khoảng 10 - 20% liều đơn được đào thải theo phân trong vòng 24 giờ, khoảng 40 - 50% liều được đào thải theo mật hoặc theo phân trong 7 ngày. Khoảng 50% thuốc trong mật là dạng không bị biến đổi, 23% là doxorubicinol, còn lại là các chất chuyển hóa khác (các aglycon và các chất liên hợp). Sau 5 ngày có khoảng 4 - 5% liều được thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng không bị biến đổi; sau đó rất ít thuốc được đào thải theo đường này. Tuy có ít trong nước tiểu, thuốc làm nước tiểu có màu đỏ ngay từ những giờ đầu tiên cho đến những ngày đầu sau truyền thuốc. Cần thông báo cho bệnh nhân biết hiện tượng này.

Chỉ định

Ung thư vú.
Sarcom Kaposi do AIDS.
Ung thư buồng trứng.
Ung thư bàng quang.
Ung thư phổi tế bào nhỏ, tái phát.

Chống chỉ định

Quá mẫn với doxorubicin hoặc với các anthracyclin khác hoặc với anthracenedion.
Người bệnh suy tủy nặng hoặc có bạch cầu trung tính < 1 500/mm³.
Suy gan nặng.
Người có bệnh tim.
Phụ nữ béo phì (nặng hơn 130% trọng lượng lý tưởng).
Loét miệng hoặc có cảm giác nóng rát ở miệng.
Người bệnh đã điều trị bằng doxorubicin hoặc daunorubicin đã đủ liều tích lũy.
Thận trọng
Người bị suy gan: Phải theo dõi chức năng gan trước và thường xuyên trong quá trình điều trị.
Người già.
Trẻ em do nguy cơ độc tính lên tim; và có thể góp phần làm giảm tăng trưởng lúc tiền dậy thì (khi dùng phối hợp trong hóa trị liệu mạnh với các thuốc chống ung thư khác).

Người béo phì (trọng lượng > 130% trọng lượng lý tưởng)
Người bệnh đã điều trị bằng anthracyclin hoặc tia X liệu pháp ở vùng trung thất.

Phải theo dõi thật chặt chẽ tình trạng huyết học của bệnh nhân dùng doxorubicin dạng thông thường hoặc dạng liposom trước và thường xuyên trong quá trình điều trị.

Doxorubicin không qua hàng rào máu - não nên không có tác dụng lên các khối u di căn ở màng não và ở não (nếu có).

Thời kỳ mang thai

Doxorubicin có thể gây khuyết tật thai nhi và thường nặng. Chỉ dùng cho phụ nữ đang mang thai khi bệnh đe dọa tính mạng, khi bệnh nghiêm trọng mà các thuốc khác không an toàn hoặc không có tác dụng. Nếu dùng cho người đang mang thai và bệnh nhân có thai trong thời gian điều trị thì phải cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ lên thai. Nếu bệnh nhân mang thai trong mấy tháng đầu dùng doxorubicin thì phải chú ý là nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Doxorubicin bài tiết vào sữa và có thể gây giảm khả năng miễn dịch, ung thư, giảm bạch cầu và ảnh hưởng lên sự tăng trưởng của trẻ. Người đang cho con bú được điều trị bằng doxorubicin phải ngừng nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị bằng doxorubicin thường có nhiều tác dụng không mong muốn, một số phản ứng nghiêm trọng cần được theo dõi chặt chẽ và được thầy thuốc giúp đỡ. Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào đường dùng và liều dùng, tốc độ dùng, tần số dùng. Suy giảm chức năng tủy xương là phản ứng có hại rất nhạy với giới hạn liều dùng, nhưng có thể hồi phục. Buồn nôn, nôn và rụng tóc thường thấy ở tất cả các người bệnh. Một vấn đề cần chú ý là sự tích lũy thuốc gây độc cho tim, tổng liều tối đa không nên vượt giới hạn 550 mg/m² da (được tính trong cả cuộc đời người bệnh). Để làm giảm một số tác dụng phụ như hội chứng tay - chân, độc tính lên máu, viêm miệng, có thể giảm liều, giãn cách các liều dùng.

Thường gặp

Toàn thân: chán ăn, sốt, chóng mặt.

Hệ tạo máu: suy giảm chức năng tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: bệnh cơ tim (2%), thay đổi điện tâm đồ (ECG) trong thời gian ngắn.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, viêm miệng, ỉa chảy, chán ăn, đau bụng.

Da: rụng tóc, ban đỏ dọc theo tĩnh mạch tiêm thuốc, sẫm màu móng tay, bong móng. Hội chứng bàn tay - bàn chân (với doxorubicin hydroclorid dạng liposom).

Các loại khác: Phản ứng tại chỗ gây kích ứng bằng quang, niệu đạo (đái ra máu, viêm bàng quang xuất huyết), đặc biệt ngay sau khi bơm thuốc vào bàng quang.

Ít gặp

Trên da: phát ban, ban đỏ, mảy đay lan rộng.

Tiết niệu - sinh dục: tăng acid uric huyết.

Tiêu hóa: Dùng cùng với cytarabin đôi khi gây loét và hoại tử đại tràng, đặc biệt biểu mô manh tràng. Cần chú ý theo dõi.

Hiếm gặp

Toàn thân: phản ứng phản vệ, rét run, hoa mắt.

Mắt: viêm kết mạc.

Máu: suy tủy xương, mạnh nhất xảy ra sau 8 - 15 ngày điều trị, nhưng máu sẽ trở lại bình thường sau 21 ngày. Nên giảm liều hoặc kéo dài thời gian ngắt quãng dùng thuốc khi số lượng các tế bào máu trở lại bình thường trong thời gian mong muốn.

Tuần hoàn: Độc tính đối với tim là một tác dụng không mong muốn cần phải được hết sức chú ý trong khi điều trị lâu dài. Mức độ độc tính đối với tim liên quan tới tổng liều gây tích lũy. Doxorubicin liposom được PEG hóa an toàn với tim hơn là doxorubicin dạng thông thường.

Hai loại độc tính đối với tim được mô tả như sau: Biến đổi trên điện tâm đồ, loạn nhịp tim xảy ra ngay hoặc trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc. Những thay đổi này hồi phục được, nhưng ít có biểu hiện lâm sàng rõ ràng, đặc biệt cần phải chú ý nguy cơ loạn nhịp tim và sẵn sàng điều trị.

Bệnh cơ tim phụ thuộc vào tổng liều tích lũy, có thể phát triển sau một thời gian dài điều trị và gây hậu quả rất nghiêm trọng. Phản ứng này thường có đặc điểm là giảm biên độ phức hợp sóng QRS và tiến triển nhanh thành giãn cơ tim, thường không điều trị được bằng bất kỳ thuốc cơ sợi cơ tim nào. Để tránh bệnh cơ tim gây suy tim, phải chú ý không sử dụng tổng liều gây tích lũy trên 550 mg/m² diện tích da.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ bệnh cơ tim là chiếu tia xạ vào vùng trung thất ở người có mắc bệnh tim từ trước và người cao tuổi. Nguy cơ sẽ giảm nếu dùng thuốc theo chế độ hàng tuần thay vì 3 tuần 1 lần hoặc truyền tĩnh mạch liên tục trong thời gian 6 giờ hoặc lâu hơn. Dexrazoxan có tác dụng bảo vệ tim khỏi độc tính của doxorubicin và các anthracyclin khác. Theo dõi chức năng tim, đặc biệt là phân suất tống máu thất trái bằng siêu âm tim là rất cần thiết. Tuy vậy có nhiều trường hợp bệnh cơ tim phát triển, thậm chí hàng năm sau khi ngừng điều trị. Đo cung lượng tim trong quá trình điều trị là cần thiết nhưng không nên đánh giá quá mức vì như vậy có sự đánh giá sai về an toàn. Nguy cơ luôn luôn cao nếu tổng liều vượt quá 550 mg/m² diện tích da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn thường xảy ra 24 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Viêm niêm mạc (viêm miệng, thực quản) sau 5 - 10 ngày, thường nặng và hay gặp hơn khi điều trị 3 ngày liên tục. Loét và hoại tử biểu mô đại tràng, đặc biệt ở manh tràng có thể gây chảy máu và nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Vấn đề này đã gặp ở những người bệnh điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy khi kết hợp doxorubicin và cytarabin trong 3 ngày.

Phản ứng kiểu phản vệ có thể xảy ra ở lần truyền đầu và có thể xử lý bằng cách giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Doxorubicin là thuốc có độc tính cao và có chỉ số điều trị thấp. Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa ung bướu có kinh nghiệm chỉ định sử dụng và theo dõi điều trị tại cơ sở có đầy đủ phương tiện. Thuốc kích ứng mô rất mạnh bởi vậy không được dùng để tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch và nên tiêm vào tĩnh mạch lớn.

Với doxorubicin hydroclorid dạng thông thường: Hoàn nguyên thuốc bằng cách pha vào 5, 10, 25, 50 hoặc 75 ml dung dịch natri clorid 0,9% vào chai đã dán nhãn có chứa tương ứng 10, 20, 50, 100 hoặc 150 mg doxorubicin hydroclorid. Lắc chai để làm tan thuốc. Dung dịch thuốc được hoàn nguyên như trên có nồng độ doxorubicin là 2 mg/ml. Không được dùng các dung môi có chứa chất bảo quản để hoàn nguyên thuốc dạng bột rồi dùng để tiêm tĩnh mạch. Phải truyền chậm dung dịch qua tĩnh mạch lớn. Tránh truyền qua tĩnh mạch ở vùng khớp hoặc ở đầu chi. Tốc độ truyền tùy thuộc vào kích thước tĩnh mạch và vào liều nhưng phải truyền trong thời gian tối thiểu là 3 - 5 phút.

Với doxorubicin hydroclorid dạng liposom: Chỉ pha loãng thuốc ngay trước khi truyền tĩnh mạch. Chỉ pha loãng thuốc đậm đặc với dung dịch dextrose 5% để tiêm. Phải pha những liều doxorubicin hydroclorid dạng liposom PEG cao hơn 90 mg vào 500 ml dextrose 0,5%. Phải đảm bảo vô trùng khi pha vì thuốc đậm đặc không chứa chất bảo quản hoặc chất kháng khuẩn nào. Không được dùng các dung môi có chứa chất bảo quản (như benzyl alcol) để pha loãng; không được trộn với các thuốc khác. Không được dùng các mạng lọc trong đường truyền. Khi pha, thuốc sẽ tan nhanh trong 30 giây, chỉ cần lắc nhẹ, không cần đảo ngược lọ. Cần đeo găng tay cao su khi pha chế thuốc để tiêm. Thuốc đã pha phải để nơi tránh ánh

sáng. Người chăm sóc trẻ em đang dùng doxorubicin phải thận trọng, đeo găng tay để tránh tiếp xúc trực tiếp với nước tiểu và các dịch của bệnh nhi trong thời gian ít nhất là 5 ngày sau mỗi lần truyền thuốc. Thuốc đã pha cho qua một dây truyền tĩnh mạch nhỏ giọt trong 2 - 3 phút, như vậy sẽ làm giảm tối đa nguy cơ huyết khối hoặc thuốc thoát ra ngoài tĩnh mạch gây hoại tử. Tiêm động mạch đã được dùng nhưng kỹ thuật này rất nguy hiểm và không được khuyến cáo.

Bơm nhỏ giọt vào bàng quang: Cách dùng này ngày càng được dùng nhiều để điều trị các u nhú bàng quang và carcinom tại chỗ, nhưng không được dùng để điều trị các u đã xâm lấn vào thành bàng quang. Nồng độ doxorubicin trong bàng quang phải là 50 mg/50 ml (1 mg/ml). Để tránh thuốc bị pha loãng do nước tiểu, người bệnh không được uống bất cứ dịch nào 12 giờ trước khi bơm nhỏ giọt bàng quang. Dung dịch phải được giữ 1 giờ trong bàng quang, trong thời gian đó phải hướng dẫn người bệnh cứ 15 phút lại thay đổi tư thế (nằm nghiêng bên phải, bên trái) và cuối cùng phải đại tiện.

Liều lượng

Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều dùng phải được dựa trên đáp ứng lâm sàng, tình trạng tim mạch, thận, gan, huyết học của bệnh nhân. Cần giảm liều ở bệnh nhân đã được xạ trị dài ngày trước đó hay ở các bệnh nhân bị các tế bào ác tính xâm nhập vào tủy xương (vì có thể dẫn đến ức chế tủy xương nặng). Liều lượng doxorubicin được ước lượng gián tiếp qua cân nặng cơ thể; nhưng nếu bệnh nhân có ứ đọng dịch bất thường (ví dụ: phù) thì phải tính theo diện tích cơ thể (dựa trên cân nặng lý tưởng của bệnh nhân). Dùng nhằm doxorubicin liposom thay cho doxorubicin hydroclorid dạng thông thường đường tiêm gây các tác dụng phụ nặng. Không được dùng doxorubicin hydroclorid liposom thay cho doxorubicin hydroclorid dạng thông thường và các thuốc này là không tương đương nhau khi dùng cùng khối lượng.

Tổng liều tích tụ của doxorubicin hydroclorid không được vượt quá 550 mg/m² vì gây nguy cơ ngộ độc tim không phục hồi; tuy nhiên liều tích tụ cao hơn có thể được dung nạp nếu dùng đồng thời dexrazoxan để bảo vệ tim. Nếu trị liệu trước đây hoặc đồng thời có sử dụng các thuốc có thể gây độc lên tim thì tổng liều doxorubicin hydroclorid không được cao hơn 400 mg/m². Tổng liều doxorubicin hydroclorid bao gồm cả bất kỳ trị liệu nào trước đây hoặc đồng thời có dùng thuốc anthracyclin hoặc các hợp chất có liên quan.

Doxorubicin hydroclorid dạng thông thường: Người lớn: Liều đơn trị liệu thường dùng là 60 - 75 mg/m² diện tích da (1,2 - 2,4 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, cách nhau 21 ngày/lần. Dùng liều thấp hơn đối với người bệnh có đáp ứng kém, suy tủy do tuổi cao, tủy xương bị tế bào ác tính xâm nhập. Một cách dùng khác là dùng liều 20 mg/m² tuần 1 lần; cách dùng này được cho là làm giảm tỷ lệ bị suy tim xung huyết. Liều 30 mg/m² hàng ngày trong 3 ngày liền, 4 tuần 1 lần cũng đã được dùng nhưng thường gây viêm miệng nhiều hơn. Khi được dùng kết hợp với một thuốc hóa trị liệu khác, liều doxorubicin thường giảm xuống còn 40 - 60 mg/m² truyền tĩnh mạch một lần và nhắc lại sau 21 - 28 ngày.

Trẻ em: Liều như người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều. Người cao tuổi: Tổng liều không được vượt quá 450 mg/m² đối với người bệnh trên 70 tuổi. Liều người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều nếu cần.

Doxorubicin hydroclorid dạng liposom: Liều thường dùng ở người lớn để điều trị sarcom Kaposi do AIDS là 20 mg/m², 3 tuần một lần; tốc độ truyền ban đầu là 1 mg/phút. Nếu không có tác dụng phụ do truyền thì có thể tăng tốc độ truyền để hoàn tất việc truyền trong vòng 1 giờ. Thời gian trị liệu tùy thuộc vào đáp ứng và khả năng dung nạp của người bệnh. Để điều trị ung thư buồng trứng tiến triển hoặc tái phát sau hóa trị bằng thuốc có platin, nhà sản xuất khuyến dùng doxorubicin hydroclorid liposom PEG liều

50 mg/m² truyền tĩnh mạch, 4 tuần 1 lần, tốc độ truyền ban đầu là 1 mg/phút. Nếu không có tác dụng phụ do truyền thì có thể tăng tốc độ truyền để hoàn tất việc truyền trong vòng 1 giờ. Với bệnh nhân không bị ung thư tiến triển hoặc bị nhiễm độc nặng, nhà sản xuất khuyến nên điều trị tối thiểu 4 đợt vì thời gian trung bình có đáp ứng với doxorubicin liposom ở bệnh nhân bị ung thư buồng trứng đi căn là khoảng 4 tháng (qua các thử nghiệm lâm sàng).

Với các tác dụng phụ (ví dụ: hội chứng bàn tay - bàn chân, nhiễm độc máu, viêm miệng) có thể cần phải giảm liều và/hoặc trì hoãn liều tiếp theo (xem các bảng điều chỉnh liều). Một khi đã giảm liều doxorubicin hydroclorid liposom do bị tác dụng phụ như viêm miệng hoặc hội chứng bàn tay - bàn chân thì không được tăng liều nữa. Với buồn nôn và nôn do doxorubicin liposom thì cần xem xét việc điều trị trước hoặc đồng thời bằng thuốc chống nôn.

Bơm nhỏ giọt vào bàng quang (điều trị ung thư bàng quang không xâm lấn): 50 mg doxorubicin hydroclorid pha trong 30 - 50 ml dung dịch natri clorid 0,9%, bơm nhỏ giọt vào trong bàng quang.

Liều trong suy gan: Phải giảm liều doxorubicin (dạng thông thường và dạng liposom) cho bệnh nhân người lớn bị suy gan. Liều dùng cho bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh 1,2 - 3 mg/100 ml (24 - 50 micromol/lít) chỉ bằng 50% liều bình thường; liều cho bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh trên 3 mg/100 ml (trên 50 micromol/lít) chỉ bằng 25% liều bình thường.

Người đã nhận xạ trị ở vùng ngực hay tim: Cần giảm liều.

Bảng 1: Điều chỉnh liều trong hội chứng chân - tay

| Cấp độ độc | Triệu chứng | Chỉnh liều |
|------------|--|---|
| 0 | Không có triệu chứng | Không cần |
| 1 | Ban đỏ, phù nề, hoặc tróc da không ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày | Chỉnh liều trừ khi trước đó bệnh nhân đã bị độc ở da độ 3 hoặc 4 do đó liều đã bị hoãn lại 2 tuần và giảm 25% liều; sau đó trở lại quãng cách ban đầu giữa các liều. |
| 2 | Ban đỏ, tróc da hoặc phù nề ảnh hưởng (nhưng không làm mất) các sinh hoạt bình thường, có những nốt phỏng hoặc vết loét nhỏ đường kính < 2 cm. | Hoãn dùng thuốc tới 2 tuần hoặc cho đến khi cấp độ độc giảm xuống cấp 0 - 1. Nếu sau 2 tuần không có kết quả thì không dùng doxorubicin dạng liposom. Nếu giảm xuống cấp độ 0 - 1 trong 2 tuần và trước đây không bị ở cấp độ 3 - 4 thì tiếp tục trị liệu với liều trước đó và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. Nếu bệnh nhân bị lại ở cấp độ 3 - 4 thì giảm 25% liều và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. |
| 3 | Nốt phỏng, loét hoặc phù nề ảnh hưởng lên đi lại hoặc sinh hoạt bình thường hàng ngày; không tự mặc được quần áo thông thường. | Hoãn dùng thuốc tới 2 tuần hoặc cho đến khi giảm xuống cấp độ 0 - 1; sau đó giảm 25% liều và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. Nếu sau 2 tuần không có kết quả thì ngừng dùng doxorubicin dạng liposom. |
| 4 | Tổn thương khu trú hoặc lan tỏa bị nhiễm khuẩn hoặc phải nằm tại giường hoặc phải nhập viện. | Hoãn dùng thuốc tới 2 tuần hoặc cho đến khi giảm xuống cấp độ 0 - 1; sau đó giảm 25% liều và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. Nếu sau 2 tuần không có kết quả thì ngừng dùng doxorubicin dạng liposom. |

Bảng 2: Điều chỉnh liều khi bị độc lên huyết học

| Cấp độ độc | Bạch cầu trung tính BCTT (/mm ³) | Tiểu cầu TC (/mm ³) | Chỉnh liều |
|------------|--|---------------------------------|--|
| 1 | 1 500 - 1 900 | 75 000 - 150 000 | Không cần. |
| 2 | 1 000 - 1 499 | 50 000 - 74 999 | Chờ cho đến khi BCTT ≥ 1 500 và TC ≥ 75 000 thì dùng lại liều cũ, không cần giảm. |
| 3 | 500 - 999 | 25 000 - 49 999 | Chờ cho đến khi BCTT ≥ 1 500 và TC ≥ 75 000 thì dùng lại liều cũ, không cần giảm. |
| 4 | < 500 | < 25 000 | Chờ cho đến khi BCTT ≥ 1 500 và TC ≥ 75 000 thì dùng thuốc lại với liều giảm đi 25% hoặc dùng đủ liều với sự hỗ trợ của cytokin. |

Bảng 3: Điều chỉnh liều khi bị viêm miệng

| Cấp độ độc | Triệu chứng | Chỉnh liều |
|------------|---|---|
| 1 | Loét không đau, ban đỏ, hoặc đau vừa | Vẫn dùng thuốc trừ khi bệnh nhân trước đó đã bị ở cấp độ 3 - 4; trong trường hợp này hoãn dùng thuốc tới 2 tuần và giảm 25% liều, trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. |
| 2 | Ban đỏ gây đau, phù hoặc loét nhưng vẫn ăn được. | Hoãn dùng thuốc tới 2 tuần hoặc cho đến khi về mức độ 0 - 1. Nếu không có kết quả sau 2 tuần thì ngừng dùng doxorubicin dạng liposom. Nếu giảm xuống cấp độ 0 - 1 và trước đó không bị cấp 3 - 4 thì tiếp tục điều trị với liều cũ và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. Nếu trước đó đã bị mức 3 - 4 thì giảm 25% liều và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. |
| 3 | Ban đỏ đau, phù hoặc loét, không ăn được. | Hoãn dùng thuốc tới 2 tuần hoặc cho đến khi về cấp độ 0 - 1, sau đó dùng lại thuốc với liều đã giảm 25% và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. Nếu không có kết quả sau 2 tuần thì ngừng dùng doxorubicin dạng liposom. |
| 4 | Cần nuôi bằng đường tĩnh mạch hoặc bằng đặt xông. | Hoãn dùng thuốc tới 2 tuần hoặc cho đến khi về cấp độ 0 - 1, sau đó dùng lại thuốc với liều đã giảm 25% và trở về quãng cách ban đầu giữa các liều. Nếu không có kết quả sau 2 tuần thì ngừng dùng doxorubicin dạng liposom. |

Giám sát người bệnh trong khi điều trị

Bắt đầu điều trị bằng doxorubicin đòi hỏi phải theo dõi sát người bệnh và làm nhiều xét nghiệm, nên người bệnh cần được nhập viện trong giai đoạn đầu điều trị. Đếm hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan, tim (đặc biệt phân suất tổng máu thất trái bằng siêu âm tim) cần được thực hiện trước mỗi lần điều trị bằng doxorubicin. Trong khi truyền, nếu người bệnh kêu buốt hoặc rát bỏng ở chỗ tiêm, có nghĩa là thuốc đã thoát ra ngoài thành mạch mặc dù hút máu vẫn ra tốt, phải ngừng truyền ngay và tìm một tĩnh mạch khác. Cần chườm lạnh vùng tiêm và có thể tiêm tại chỗ dexamethason hoặc hydrocortison để giảm đến mức tối thiểu hoại tử, cũng có thể

bôi kem hydrocortison 1% vào chỗ tiêm.

Chú ý: Sau khi truyền thuốc, nước tiểu bệnh nhân sẽ có màu đỏ. Cần thông báo trước cho bệnh nhân.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời doxorubicin thông thường với: BCG (trong bàng quang), conivaptan, deferipron, dipyrone, acid fusidic (toàn thân), idelalisib, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tofacitinib, các vắc xin sống.

Doxorubicin thông thường làm tăng nồng độ/tác dụng của: clozapin, các cơ chất CYP2B6, deferipron, fingolimod, leflunomid, natalizumab, tofacitinib, zidovudin, wafarin.

Doxorubicin thông thường làm giảm nồng độ/tác dụng của: BCG, các glycosid trợ tim, cyclophosphamid, sipuleucel-T, stavudin, các vắc xin bất hoạt, zidovudin.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của doxorubicin thông thường: abirateron acetat, bezacizumab, conivaptan, cyclophosphamid, cyclosporin, các thuốc ức chế CYP2D6, các thuốc ức chế CYP3A4, dasatinib, denosumab, dipyrone, fosaprepitant, acid fusidic, idelalisib, luliconazol, mifepriston, osimertinib, palbociclib, panobinostat, peginterferon alfa-2b, các thuốc ức chế P-glycoprotein/ABCB1, pimecrolimus, roflumilast, sorafenib, stiripentol, tacrolimus, các dẫn xuất taxan, trastuzumab, verapamil.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của doxorubicin thông thường: bosentan, các glycosid trợ tim, các thuốc kích thích CYP3A4, dabrafenib, deferasirox, dexrazoxan, echinacea, enzalutamid, mitotan, osimertinib, peginterferon alfa-2b, các thuốc kích thích P-glycoprotein/ABCB1, siltuximab, cỏ St John, tocilizumab.

Các tương tác khác:

Actinomycin-D, plicamycin: Có thể gây tử vong do bệnh cơ tim.
Barbiturat: Tác dụng của doxorubicin có thể bị giảm.
Các thuốc ức chế topoisomerase II như ciprofloxacin: Làm giảm hấp thu ciprofloxacin nhưng nguy cơ độc cho thần kinh tăng lên.
Mercaptopurin, azathioprin: Làm tăng độc tính của mercaptopurin và azathioprin đối với gan.
Phenytoin: Làm giảm hấp thu phenytoin.
Propranolol: Làm tăng độc tính đối với tim của doxorubicin.
Stavudin: Doxorubicin ức chế tác dụng kháng virus của stavudin.
Thuốc chẹn kênh calci: làm tăng độc tính lên tim của doxorubicin.
Topoisomerase II ở trẻ nhỏ có thể làm tăng nguy cơ bị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và các u ác tính thứ phát.

Tương kỵ

Doxorubicin không được trộn với bất cứ thuốc nào sau đây (và cũng không được truyền nhỏ giọt trong cùng dây truyền): heparin, fluorouracil, aminophylin, cephalothin, methotrexat, dexamethason, diazepam, hydrocortison, furosemid. Doxorubicin bền vững trong dung dịch truyền phối hợp với vincristin. Một dung dịch phối hợp phổ biến chứa doxorubicin 1,4 mg/lít và vincristin 0,33 mg/lít trong dung dịch natri clorid 0,9%. Doxorubicin cũng có thể phối hợp với cyclophosphamid, dacarbazin, bleomycin, vinblastin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều giống như tác dụng dược lý của doxorubicin. Liều dùng duy nhất 250 mg và 500 mg đã gây tử vong. Quá liều có thể gây thoái hóa cấp cơ tim trong vòng 24 giờ và gây suy tủy nặng, ảnh hưởng này mạnh nhất sau 10 - 15 ngày sử dụng. Suy tim có thể xảy ra chậm (6 tháng sau khi dùng thuốc quá liều). Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận nếu có triệu chứng xuất hiện phải được điều trị ngay (thuốc lợi niệu, thuốc chẹn beta,

các thuốc ức chế men chuyển (thuốc ức chế ACE).

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, cần đặc biệt chú ý điều trị và đề phòng những biến chứng nặng có thể xảy ra như chảy máu, nhiễm khuẩn nặng, suy giảm tủy xương kéo dài. Truyền máu và chăm sóc người bệnh cẩn thận.

Cập nhật lần cuối: 2017.

DOXYCYCLIN

Tên chung quốc tế: Doxycycline.

Mã ATC: A01AB22, J01AA02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo doxycyclin base.

Doxycyclin calci: Dịch treo uống: 50 mg/5 ml.

Doxycyclin hyclat: Viên nang 50 mg, 100 mg; viên nang giải phóng chậm 100 mg; viên bao phim 100 mg; bột để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg, 200 mg.

Doxycyclin monohydrat: Viên nang 50 mg, 100 mg; bột để pha dịch treo uống 25 mg/5ml.

Dược lực học

Doxycyclin là kháng sinh thuộc nhóm tetracyclin, được tổng hợp từ oxytetracyclin. Doxycyclin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn. Thuốc ức chế tổng hợp protein do gắn vào tiểu đơn vị 30S và có thể cả với 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm; thuốc cũng có thể gây thay đổi ở màng bào tương. Doxycyclin có phạm vi kháng khuẩn rộng với vi khuẩn ưa khí, kỵ khí Gram dương, Gram âm và cả với một số vi sinh vật kháng thuốc tác dụng với thành tế bào như *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma*, một số *Mycobacterium* không điển hình và *Plasmodium* spp... Doxycyclin có hoạt tính mạnh hơn tetracyclin đối với nhiều chủng vi khuẩn như *Streptococcus pyogenes*, Enterococci, *Nocardia* spp., *Yersinia pestis* và nhiều vi khuẩn kỵ khí. Doxycyclin còn có tác dụng đối với các protozoa, đặc biệt là *Plasmodium* spp.

Doxycyclin không có tác dụng trị nấm trên lâm sàng. Mặc dù có độc tính tương tự các tetracyclin nhưng doxycyclin ít độc với gan hơn, tác dụng phụ xuất hiện ít hơn (kích ứng tại chỗ, kích ứng dạ dày - ruột, rối loạn hệ vi khuẩn ở ruột) so với các tetracyclin ưa nước. Doxycyclin còn được ưa dùng hơn các tetracyclin khác vì hấp thu tốt hơn và có nửa đời thải trừ dài hơn, cho phép dùng thuốc ít lần trong một ngày. Ngoài ra, doxycyclin còn có thể dùng cho người suy thận (tuy vẫn phải thận trọng).

Cả doxycyclin và tetracyclin đều có tác dụng với hầu hết các chủng *S. pneumoniae*, nhưng hiện nay, phế cầu kháng thuốc thường gặp ở nhiều vùng của Việt Nam. *Plasmodium falciparum* ở Việt Nam thường kháng nhiều thuốc như cloroquin, sulfonamid và các thuốc chống sốt rét khác, nhưng vẫn có thể dùng doxycyclin để dự phòng. **Kháng với kháng sinh nhóm tetracyclin:** Vi sinh vật kháng với một tetracyclin thì cũng kháng với các tetracyclin khác. *Escherichia coli* và có thể cả một số chủng vi khuẩn khác đã kháng các tetracyclin, chủ yếu qua trung gian plasmid. Theo báo cáo ASTS (1997 - 1998), ở Việt Nam, nhiều chủng vi khuẩn như *E. coli*, *Enterobacter*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* đã kháng doxycyclin. Vì mức kháng cao của vi khuẩn, nên không thể dùng các tetracyclin điều trị trong các phác đồ kinh nghiệm. Tuy vậy, các tetracyclin vẫn có hiệu quả trong những bệnh do *Rickettsia*, *Mycoplasma* và *Chlamydia*. Cần tham khảo thông tin về tình hình kháng doxycyclin, tetracyclin và kháng thuốc

kháng sinh nói chung, trước khi chỉ định thuốc vì tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo vùng và theo thời gian.

Dược động học

Doxycyclin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (90 - 100% liều uống được hấp thu nếu uống lúc đói). Vị trí hấp thu chủ yếu ở dạ dày và phần đầu của ruột non. Một số chế phẩm doxycyclin giải phóng kéo dài có thành phần màng bao pellet doxycyclin hyclat phụ thuộc pH, được thiết kế để giải phóng thuốc khi pellet ở trong môi trường pH cao hơn trong ruột non.

Khi uống doxycyclin hyclat lúc đói, ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ thuốc trong huyết tương cao nhất đạt được 1,5 - 2,1 microgam/ml (với liều đơn 100 mg), 2,6 - 3 microgam/ml (với liều 200 mg) trong huyết tương ở 1,5 - 4 giờ sau khi uống và duy trì nồng độ trong huyết tương > 1 microgam/ml trong khoảng 8 - 12 giờ sau khi uống. Sau khi uống liều đơn 200 mg doxycyclin monohydrat, ở người lớn khỏe mạnh ở thời điểm 2,5 giờ nồng độ cao nhất trong huyết tương khoảng 3,6 microgam/ml.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch khoảng 1 giờ liều 100 mg doxycyclin hyclat (pha với nồng độ 0,4 mg/ml), nồng độ cao nhất trong huyết tương là 2,5 microgam/ml. Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ với liều 200 mg doxycyclin hyclat, nồng độ cao nhất doxycyclin trong huyết tương là 3,6 microgam/ml.

Thức ăn và sữa có ảnh hưởng lên hấp thu doxycyclin qua đường tiêu hóa nhưng mức độ ảnh hưởng thay đổi tùy thuộc: Dạng muối (doxycyclin calci, doxycyclin hyclat hay doxycyclin monohydrat), hoặc dạng bào chế (viên nang thông thường, viên nén hay dịch treo uống, viên nang hay viên nén giải phóng chậm), hoặc thành phần thức ăn (thức ăn có sữa hay không, thức ăn nhiều hay ít mỡ, sữa nguyên kem hay tách kem). Cần có nghiên cứu kỹ hơn để làm rõ các yếu tố ảnh hưởng này

Vì các tetracyclin dễ tạo phức với các cation hóa trị 2 hoặc hóa trị 3 như calci, magnesi, nhôm, nên các thuốc kháng acid và các thuốc khác có chứa các cation ảnh hưởng đến khả năng hấp thu doxycyclin.

Khoảng 80 - 95% doxycyclin trong máu được gắn vào protein huyết tương.

Doxycyclin có tính tan trong lipid cao hơn tetracyclin, phân bố rộng trong cơ thể vào các mô và dịch, gồm cả nước tiểu và tuyến tiền liệt. Thuốc thấm rất tốt vào trong mô gan, thận và xoang; nhưng vào trong dịch não tủy chỉ ở mức độ trung bình (< 1 microgam/ml). Thuốc qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ với nồng độ khoảng 40% nồng độ trong huyết tương. Khả năng gây độc cho trẻ bú mẹ cao hơn so với tetracyclin. Thuốc tích lũy trong các tế bào lưới - nội mô của gan, lách, tủy xương, trong xương, ngà răng và men răng chưa mọc.

Nửa đời thải trừ của doxycyclin từ 12 - 24 giờ. Ở những người có chức năng thận bình thường, khoảng 40% liều dùng doxycyclin được bài tiết từ từ vào nước tiểu, nếu nước tiểu được kiềm hóa thì lượng bài tiết cao hơn. Tuy nhiên, phần lớn doxycyclin được bài tiết qua phân sau khi được chelat hóa ở ruột.

Doxycyclin không tích lũy nhiều so với tetracyclin khác ở người suy thận, do đó là một trong những tetracyclin an toàn nhất để điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh suy thận. Tuy nhiên, do doxycyclin ít được bài tiết qua thận nên phải dùng doxycyclin liều cao để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu. Thăm phân máu ít có tác dụng loại bỏ doxycyclin.

Chỉ định

Điều trị: Bệnh *Brucella*; bệnh tả do *Vibrio cholerae*; u hạt bẹn do *Calymmatobacterium granulomatis*; hồng ban loang mạn tính do *Borrelia burgdorferi*; sốt hồi quy do *Borrelia recurrentis*;