

(0,5 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ khoảng 20 kg là 0,3 mg (0,3 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ khoảng 10 kg là 0,25 mg (0,25 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ sơ sinh hoặc trẻ < 10 kg là 0,2 mg (0,2 ml dung dịch 1 : 1 000); lặp lại sau 3 - 5 phút nếu cần. FDA (Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) khuyến cáo liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da đối với trẻ trên 30 kg là 0,3 - 0,5 mg (0,3 - 0,5 ml dung dịch 1 : 1 000); trẻ dưới 30 kg là 0,01 mg/kg (0,01 ml/kg dung dịch 1 : 1 000) và liều tối đa là 0,3 mg (0,3 ml dung dịch 1 : 1 000); lặp lại sau 5 - 10 phút nếu cần.

Nếu sử dụng bút tiêm, liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da cho trẻ > 30 kg là 0,3 mg; trẻ có cân nặng 15 - 30 kg là 0,15 mg; với trẻ có cân nặng thấp hơn cần dùng liều dưới 0,15 mg thì nên sử dụng chế phẩm khác; tiêm nhắc lại sau 5 - 10 phút nếu cần. Nếu cần phải dùng hơn 2 liều liên tiếp, các liều tiếp theo phải được thực hiện dưới sự giám sát của nhân viên y tế.

Trường hợp phản ứng nghiêm trọng (như sốc phản vệ, ngừng tim, không đáp ứng với liều tiêm bắp), cần chuyển sang dùng đường tĩnh mạch do hấp thu thuốc có thể giảm khi dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Hướng dẫn xử trí cấp cứu phản vệ của Bộ Y tế năm 2017 khuyến cáo tiêm tĩnh mạch chậm ở người lớn liều 0,05 - 0,1 mg (0,5 - 1 ml dung dịch 1 : 10 000), lặp lại sau 3 - 5 phút nếu cần và chuyển ngay sang truyền tĩnh mạch liên tục khi đã thiết lập được đường truyền. Không dùng đường tiêm tĩnh mạch cho trẻ em. Liều truyền tĩnh mạch khởi đầu cho người lớn và trẻ em là 0,1 microgam/kg/phút, cứ 3 - 5 phút điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân.

Hồi sức tim phổi ở người lớn và trẻ em:

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm tủy xương 1 mg (10 ml dung dịch 1 : 10 000), lặp lại sau mỗi 3 - 5 phút đến khi có mạch trở lại. Chỉ tiêm vào khí quản khi không thể tiếp cận với đường dùng nào, liều dùng là 2 - 2,5 mg (20 - 25 ml dung dịch 1 : 10 000). Trường hợp ngừng tim sau phẫu thuật tim, nên dùng epinephrin đường tĩnh mạch với liều 50 - 100 microgam (0,5 - 1 ml dung dịch 1 : 10 000) và thận trọng tăng liều đến khi có hiệu quả.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm tủy xương 10 microgam/kg (0,1 ml/kg dung dịch 1 : 10 000), liều tối đa 1 mg (10 ml dung dịch 1 : 10 000), nhắc lại sau mỗi 3 - 5 phút cho đến khi tuần hoàn trở lại. Chỉ tiêm vào khí quản khi không thể tiếp cận với đường dùng nào, liều dùng là 100 microgam/kg (1 ml/kg dung dịch 1 : 10 000), liều tối đa là 2,5 mg (25 ml dung dịch 1 : 10 000).

Tụt huyết áp do sốc nhiễm khuẩn ở người lớn: Truyền tĩnh mạch epinephrin với tốc độ 0,05 - 2 microgam/kg/phút và hiệu chỉnh liều mỗi 10 - 15 phút với mức hiệu chỉnh là 0,05 - 0,2 microgam/kg/phút đến khi đạt được huyết áp mong muốn. Thông thường cần truyền tĩnh mạch liên tục từ vài giờ đến vài ngày cho đến khi huyết động của bệnh nhân cải thiện. Sau khi ổn định huyết động, ngừng thuốc bằng cách giảm liều từ từ sau mỗi 10 phút trong khoảng thời gian 12 - 24 giờ.

Giảm triệu chứng hen ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Hít bằng miệng liều thuốc 0,125 mg/nhất xịt. Nếu triệu chứng không giảm sau 1 phút, hít thêm liều thứ hai. Khoảng cách mỗi lần dùng là 4 giờ. Liều tối đa là 8 nhất xịt/ngày.

Khởi phát và duy trì giãn đồng tử trong phẫu thuật nội nhãn: Dung dịch epinephrin sau khi pha loãng được tiêm vào hốc mắt liều 0,1 ml ở nồng độ 1 : 100 000 - 1 : 400 000 (10 - 2,5 microgam/ml).

Phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ và gây mê tùy sống: Cách dùng và liều dùng phụ thuộc vào thuốc gây tê, gây mê trong các chế phẩm phối hợp.

Tương tác thuốc

Thuốc kích thích giao cảm/oxytocin: Làm tăng độc tính của

epinephrin. Không nên dùng đồng thời.

Thuốc chẹn alpha-adrenergic (như phentolamin): Đối kháng tác dụng gây co mạch và tăng huyết áp của epinephrin.

Thuốc chẹn beta-adrenergic: Tác dụng làm tăng huyết áp của epinephrin tăng lên một cách đáng kể ở người bệnh dùng thuốc chẹn beta không chọn lọc như propranolol. Có thể xảy ra phản ứng tăng huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim đáng kể, nguy hiểm tới tính mạng. Thuốc chẹn beta không chọn lọc trên tim cũng đối kháng tác dụng trên tim và phế quản của epinephrin.

IMAO: Thuốc IMAO làm tăng tác dụng trên huyết áp của epinephrin.

Thuốc gây mê: Dùng epinephrin trên người bệnh bị gây mê bằng các thuốc mê cyclopropan hay hydrocarbon halogen có nguy cơ bị loạn nhịp tim, bao gồm cả nhịp nhanh thất và rung thất.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng: Làm tăng tác dụng của epinephrin trên nhịp tim, làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Thuốc hạ huyết áp: Epinephrin gây tăng huyết áp và có thể làm đảo ngược tác dụng của các thuốc hạ huyết áp, đặc biệt các thuốc chẹn alpha như guanethidin.

Phenothiazin: Phenothiazin làm đảo ngược tác dụng tăng huyết áp của epinephrin. Không dùng epinephrin để đối kháng tác dụng hạ áp của phenothiazin.

Thuốc làm giảm kali huyết: Các thuốc làm tăng tác dụng hạ kali huyết của epinephrin bao gồm corticosteroid, lợi tiểu thải kali, aminophylin và theophylin.

Thuốc hạ đường huyết: Epinephrin gây tăng đường huyết, có thể làm giảm tác dụng của insulin và các thuốc uống hạ đường huyết.

Tương kỵ

Epinephrin bị biến đổi nhanh chóng bởi các chất oxy hóa và các chất kiềm như natri bicarbonat, halogen, nitrat, nitrit, các muối sắt, đồng và kẽm. Ngoài ra, thuốc tương kỵ với các thuốc aminophylin, ampicilin, pantoprazol, micafugin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi quá liều, hoặc vô tình tiêm epinephrin vào mạch, có thể gây tăng huyết áp nghiêm trọng, dẫn đến các biến cố trên tim, mạch, não như xuất huyết não, rối loạn nhịp nhanh, hoại tử cơ tim, phù phổi cấp, suy thận và tử vong.

Xử trí: Dùng các thuốc chẹn alpha tác dụng nhanh (phentolamin), thuốc chẹn beta (propranolol), thuốc giãn mạch tác dụng nhanh (nhóm nitrat).

Cập nhật lần cuối: 2019.

EPIRUBICIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Epirubicin hydrochloride.

Mã ATC: L01DB03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư nhóm anthracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc truyền nhỏ giọt vào bàng quang: 2 mg/ml. Lọ 25 ml, 50 ml, 100 ml.

Thuốc bột pha tiêm: Lọ 10 mg, 50 mg.

Dược lực học

Epirubicin là 4'-epime của doxorubicin và là dẫn chất bán tổng hợp của daunorubicin. Thuốc thuộc nhóm anthracyclin có tác dụng gây độc tế bào tương tự như doxorubicin và daunorubicin. Cơ chế tác dụng được cho là thuốc tạo thành một phức hợp với DNA bằng cách xen vào giữa các cặp base dẫn đến ức chế tổng hợp DNA và ức chế tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Sự tổng hợp protein cũng bị ức chế. Sự xen kẽ của thuốc vào giữa các cặp base kích hoạt topoisomerase

làm tách rời DNA và tế bào bị chết. DNA helicase cũng bị ức chế nên sự sao chép và phiên mã bị ngăn chặn. Epirubicin còn tạo ra các gốc tự do độc với tế bào. Các nghiên cứu trên động vật và test *in vitro* cho thấy cơ chế tác dụng và tác dụng chống khối u của epirubicin và doxorubicin tương tự nhau nhưng epirubicin có chỉ số điều trị tốt hơn, ít độc tính về huyết học và tim hơn khi dùng liều tương đương tính theo mol. Để gây mức độ suy tủy tương đương, liều epirubicin có thể cao hơn liều doxorubicin khoảng 20%. Do có cùng cơ chế tác dụng, epirubicin và doxorubicin có phổ tác dụng tương tự chống nhiều u đặc và ung thư máu. *In vitro* có sự kháng chéo hoàn toàn giữa 2 anthracyclin này.

Thuốc được dùng để điều trị ung thư vú và ung thư bề mặt bàng quang. Epirubicin còn được dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp, u lympho, đa u tủy xương, một số khối u rắn như ung thư Wilms, ung thư dạ dày.

Được động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 90 mg/m² và 120 mg/m² cho bệnh nhân ung thư, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh tương ứng là 817 nanogam/ml và 1 184 nanogam/ml. Nếu tiêm liều 150 mg/m², nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 3 088 nanogam/ml đạt được sau 14 phút. Truyền tĩnh mạch liên tục epirubicin liều 6 mg/m²/ngày: nồng độ ổn định trong huyết thanh đạt được sau 78 giờ và dao động từ 3 đến 15 nanogam/ml. 77% thuốc gắn vào protein.

Epirubicin được phân bố rất nhanh và nhiều vào các mô, nửa đời phân bố là 0,13 - 0,21 giờ. Thể tích phân bố trung bình sau một liều 60 - 150 mg/m² là 21 - 27 lít/kg.

Epirubicin bị chuyển hóa mạnh ở gan, nhưng cũng bị chuyển hóa ở các mô và tế bào khác, bao gồm cả hồng cầu. Chất chuyển hóa epirubicinol (13-hydroxyepirubicin) có hoạt tính gây độc tế bào và một lượng đáng kể các dẫn xuất glucuronid không có hoạt tính. Epirubicin được đào thải chủ yếu qua mật; nửa đời thải trừ huyết tương vào khoảng 30 - 40 giờ. Nửa đời thải trừ của epirubicinol là 20 - 31 giờ. Khoảng 20 - 27% được đào thải qua thận, trong đó 6% là dưới dạng không đổi, còn lại là dưới dạng epirubicinol và các chất chuyển hóa khác. 10% liều được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 48 giờ. Thanh thải toàn thân là 1 - 1,5 lít/phút. Thuốc không qua hàng rào máu - não.

Độ thanh thải của epirubicin giảm ở phụ nữ cao tuổi và người suy gan.

Chỉ định

Ung thư vú.

Ung thư bề mặt bàng quang.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với epirubicin, các anthracyclin, các anthracenedion. Người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính dưới $1,5 \times 10^9$ /lít ($1 500/\text{mm}^3$).

Người bị bệnh cơ tim nặng, suy tim nặng, loạn nhịp tim nặng, người mới bị nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định.

Suy gan nặng.

Người từng được điều trị bằng anthracyclin tới liều tích lũy tối đa.

Người bị viêm cơ thắt bàng quang, tiểu tiện khó, tiểu ra máu, ung thư xâm nhập bàng quang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (đối với các chỉ định truyền chậm vào bàng quang).

Thận trọng

Trẻ em và người già có nguy cơ cao bị độc lên tim.

Người suy gan: Không dùng cho người bị suy gan nặng. Phải giảm liều ở người bị suy gan nhẹ và vừa.

Người suy thận: Phải giảm liều ở người bị suy thận nặng.

Người suy tủy xương: Cần phải giảm liều.

Epirubicin rất độc và phải được các thầy thuốc chuyên khoa có

kinh nghiệm chỉ định và giám sát điều trị. Trước và trong khi điều trị, phải theo dõi các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và tim. Phải giám sát các biểu hiện lâm sàng của suy tủy (giảm bạch cầu hạt, nhiễm khuẩn) và nhiễm độc tim (suy tim sung huyết) do liều tích lũy của epirubicin, đặc biệt là ở người cao tuổi và trẻ em. Bệnh nhân phải được phục hồi sau những độc tính cấp (viêm miệng, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, nhiễm khuẩn toàn thân) của các phác đồ hóa chất trước đó, trước khi bắt đầu trị liệu bằng epirubicin.

Phải ngừng ngay epirubicin khi có dấu hiệu đầu tiên của chức năng tim bị tổn thương. Độc tính trên máu phụ thuộc vào liều, biểu hiện là hội chứng giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt có thể hồi phục được trong trường hợp ngộ độc cấp quá liều.

Độc tính trên tim mạch phụ thuộc vào liều tích lũy và biểu hiện giới hạn liều tích tụ gây độc. Tỷ lệ phát triển thành suy tim sung huyết là 0,9%; 1,6% và 3% tương đương với liều tích lũy 550, 700 và 800 mg/m² da. Nguy cơ suy tim sung huyết tăng nhanh khi liều tích lũy vượt quá 900 mg/m². Độc tính có thể xảy ra ở liều tích lũy thấp hơn bất kể là có hay không các yếu tố nguy cơ cho tim. Nguy cơ độc trên tim mạch có thể được giảm xuống khi theo dõi chặt chẽ LVEF (phân suất tống máu thất trái) trong quá trình điều trị. Với bệnh nhân có nguy cơ cao, bắt buộc theo dõi chức năng tim, đánh giá nguy cơ - lợi ích trong quá trình điều trị.

Độc tính gây ung thư: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) thứ phát đã được ghi nhận, nguy cơ này tăng khi kết hợp với các thuốc chống ung thư khác tác hại lên DNA hoặc tăng liều anthracyclin. Bệnh bạch cầu do điều trị epirubicin lâu ngày gây ra khoảng 0,2 và 0,8% sau 3 và 5 năm.

Độc tính tại chỗ: Hoại tử tại chỗ do tiêm vào mạch máu nhỏ hoặc tiêm nhiều lần tại một mạch máu.

Chiếu xạ: Có thể làm tăng độc tính và phản ứng viêm ở chỗ bị chiếu tia.

Thời kỳ mang thai

Epirubicin gây đột biến, ung thư. Không dùng epirubicin cho phụ nữ mang thai. Cần giải thích cho phụ nữ trong tuổi sinh đẻ biết về các nguy cơ đối với thai khi dùng epirubicin. Người đang được điều trị bằng epirubicin cần tránh mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết epirubicin có phân bố vào sữa không. Tuy nhiên, vì các anthracyclin khác có vào sữa và do epirubicin có khả năng gây ra các phản ứng phụ rất nặng ở trẻ nên người mẹ phải ngừng cho con bú khi được điều trị bằng epirubicin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Epirubicin hydroclorid là thuốc có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với dấu hiệu bị ngộ độc. Tác dụng độc chính của thuốc là lên các mô bình thường tăng sinh nhanh, nhất là tủy xương, ống tiêu hóa, niêm mạc miệng, nang lông.

Toàn thân: sốt, chán ăn, nhiễm khuẩn, phản vệ (hiếm).

Tại chỗ: kích ứng tĩnh mạch, hoại tử ở chỗ thuốc thoát mạch khi tiêm.

Da, niêm mạc: rụng tóc, viêm niêm mạc, da và móng bị sẫm màu, mẫn cảm với ánh sáng, viêm kết mạc, viêm giác mạc, nổi mẩn, ngứa, nổi ban.

Máu: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt có phục hồi; bạch cầu giảm vào ngày 10 - 14; trở về mức trước khi dùng thuốc vào ngày 21.

Tủy xương có thể bị ức chế mạnh. Tác dụng phụ thuộc liều.

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Tim mạch: Các biểu hiện sớm là nhịp nhanh xoang, điện tâm đồ bất thường (sóng ST-T biến đổi không đặc hiệu), bloc nhĩ thất, nhịp nhanh thất. Các biểu hiện muộn: Tổn thương cơ tim, giảm LVEF

(phân suất tổng máu thất trái) và suy tim sung huyết có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ ngộ độc lên tim tăng nếu có bệnh tim trước đó, chiếu xạ vùng trung thất, vùng trước tim, đã được điều trị trước đó bằng các anthracyclin hoặc anthracendion, dùng đồng thời với các thuốc có độc tính với tim. Tác dụng độc lên tim phụ thuộc vào liều epirubicin tích lũy và biểu hiện giới hạn liều tích lũy gây độc. Xác suất bị suy tim ứ huyết ứng với liều tích lũy epirubicin ứng với liều 550, 700 và 900 mg/m² là 0,9; 1,6 và 3,3%. Nguy cơ suy tim ứ huyết tăng nhanh khi tổng liều tích tụ vượt quá 900 mg/m². Cần đánh giá phân suất tổng máu thất trái thường xuyên và ngừng thuốc ngay khi có dấu hiệu suy tim. Với các bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhiễm độc epirubicin phải theo dõi thật chặt chẽ chức năng tim và cân nhắc lợi ích của dùng thuốc với nguy cơ bị suy tim. Viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối động mạch, tắc động mạch phổi có thể xảy ra.

Thần kinh: cơn bốc hỏa, ngứa vùi.

Tiết niệu, sinh dục: vô kinh không hồi phục ở phụ nữ, có thể gây rối loạn thể nhiễm sắc ở tinh trùng người. Bệnh nhân được điều trị bằng epirubicin cần dùng biện pháp tránh thai.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Epirubicin kích ứng mô rất mạnh nên được dùng theo đường tĩnh mạch, không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Dung dịch để dùng phải được pha bởi người có kinh nghiệm, không mang thai và phải mang phương tiện bảo vệ (ví dụ găng cao su). Phải rửa tay sau khi đã tháo bỏ găng. Nếu da, niêm mạc, mắt bị tiếp xúc với thuốc thì phải rửa ngay bằng thật nhiều nước, xà phòng và nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tránh dùng bàn chải cứng làm xước da và phải theo dõi y khoa ngay. Trước khi dùng phải kiểm tra các dung dịch epirubicin để tiêm xem có vẩn đục hay thay đổi màu sắc không.

Không nên tiêm trực tiếp thuốc vào tĩnh mạch mà phải truyền vào tĩnh mạch thuốc pha trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%, thời gian tiêm truyền là từ 3 đến 5 phút, hoặc thời gian truyền có thể tới 30 phút. Tránh dùng các tĩnh mạch ở trên khớp hoặc tĩnh mạch ở xa. Tránh tiêm vào các tĩnh mạch nhỏ hoặc tiêm nhiều lần vào cùng một tĩnh mạch vì tĩnh mạch dễ bị xơ cứng. Phải hết sức tránh, không được để thuốc thoát khỏi mạch. Tốc độ truyền phụ thuộc vào thể tích dịch truyền và liều, thường là khoảng 3 - 20 phút. Nếu thấy nổi ban đỏ dọc theo tĩnh mạch được truyền hoặc cơn bốc hỏa ở mặt thì có thể là do truyền quá nhanh và sau đó có thể bị viêm tĩnh mạch tại chỗ hoặc viêm tắc tĩnh mạch. Thuốc có thể thoát mạch mà không có triệu chứng đau rất, thậm chí ngay cả khi hút máu qua kim truyền vẫn thấy máu trở về bình thường. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào là thuốc thoát mạch thì phải ngừng ngay và tìm chỗ khác để truyền. Epirubicin dễ gây nôn; có thể cho thuốc chống nôn trước khi dùng thuốc.

Liều lượng

Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều epirubicin phải được căn cứ vào đáp ứng lâm sàng, tim mạch, gan, thận, huyết học cũng như dung nạp thuốc của bệnh nhân và vào hóa trị liệu, xạ trị đang được sử dụng.

Nếu dùng epirubicin đơn trị liệu thì liều thường dùng là 60 - 90 mg/m² tiêm một lần; lặp lại sau 3 tuần; có thể chia liều này cho 2 - 3 ngày nếu cần. Để điều trị ung thư giai đoạn cuối, dùng 12,5 - 25 mg/m², tuần 1 lần.

Điều trị ung thư vú sau phẫu thuật có hạch nách: Liều ban đầu được khuyến dùng là 100 - 120 mg/m² được tiêm vào ngày 1 của chu kỳ hoặc chia làm 2 liều đều nhau tiêm vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ. Liều này được lặp lại cách nhau 3 - 4 tuần.

Trong thử nghiệm lâm sàng phác đồ 1 (FEC-100), 100 mg/m²

epirubicin, 500 mg/m² fluorouracil và 500 mg/m² cyclophosphamid tất cả được truyền tĩnh mạch vào ngày 1, chu kỳ là 21 ngày và dùng trong 6 chu kỳ.

Trong thử nghiệm phác đồ 2 (CEF-120), 60 mg/m² epirubicin và 500 mg/m² fluorouracil được truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ, kết hợp với uống 75 mg/m² cyclophosphamid vào ngày 1 và ngày 14 của mỗi chu kỳ; chu kỳ dài 28 ngày, trị liệu kéo dài 6 chu kỳ. Trong thời gian trị liệu có thể dùng đồng thời cotrimoxazol hoặc nhóm fluoroquinolon để phòng nhiễm khuẩn.

Sau chu kỳ điều trị đầu tiên phải xem xét việc chỉnh liều dựa vào độc tính lên huyết học và ngoài huyết học. Nếu sau chu kỳ điều trị độc tính lên huyết học và ngoài huyết học. Nếu sau chu kỳ điều trị mà bệnh nhân có tiểu cầu giảm dưới $5,0 \times 10^{10}/\text{lit}$ ($50\ 000/\text{mm}^3$), số lượng bạch cầu trung tính dưới $2,5 \times 10^8/\text{lit}$ ($250/\text{mm}^3$), có sốt giảm bạch cầu hoặc bị nhiễm độc độ 3 hoặc 4 thì liều của mỗi thuốc chống ung thư cho ngày 1 của chu kỳ tiếp theo chỉ là 75% liều của chu kỳ trước. Ngày 1 của chu kỳ tiếp theo phải hoãn lại cho đến khi số lượng tiểu cầu ít nhất cũng phải là $1,0 \times 10^{11}/\text{lit}$ ($100\ 000/\text{mm}^3$), số lượng bạch cầu trung tính ít nhất là $1,5 \times 10^9/\text{lit}$ ($1\ 500/\text{mm}^3$) và nhiễm độc không phải huyết học máu giảm xuống độ 1 hoặc tốt hơn.

Với bệnh nhân dùng phác đồ liều chia nhỏ 2 lần vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ thì liều anthracyclin, fluorouracil và cyclophosphamid vào ngày 8 chỉ bằng 75% liều của ngày 1 nếu số lượng tiểu cầu là $7,5 \times 10^{10} - 10 \times 10^{10}/\text{lit}$ ($75\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$); số lượng bạch cầu trung tính là $1,0 \times 10^9 - 1,499 \times 10^9/\text{lit}$ ($1\ 000 - 1\ 499/\text{mm}^3$).

Nếu số lượng tiểu cầu vào ngày 8 dưới $7,5 \times 10^{10}/\text{lit}$ ($75\ 000/\text{mm}^3$) hoặc số lượng bạch cầu trung tính dưới $1,0 \times 10^9/\text{lit}$ ($< 1\ 000/\text{mm}^3$), hoặc bị nhiễm độc không phải huyết học độ 3 hoặc 4 thì không dùng các thuốc này vào ngày 8.

Điều trị ung thư bàng quang: Truyền nhỏ giọt thuốc vào bàng quang; mỗi tuần 50 mg trong 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc nước cất để được dung dịch có nồng độ 0,1%, dùng trong 8 tuần. Nếu có dấu hiệu viêm bàng quang do hóa chất thì giảm liều mỗi tuần xuống còn 30 mg trong 50 ml. Với carcinom tại chỗ, nếu dung nạp được thì có thể tăng liều tới 80 mg trong 50 ml mỗi tuần. Để tránh tái phát ở bệnh nhân đã cắt bỏ khối u qua niệu đạo dùng liều 50 mg/tuần trong 4 tuần; sau đó 50 mg mỗi tháng 1 lần trong 11 tháng. Phải giữ các dung dịch ở trong bàng quang 1 giờ sau khi được bơm vào.

Kết hợp xạ trị với epirubicin làm tăng độc tính lên tế bào; bởi vậy thường không kết hợp xạ trị với các thuốc chống ung thư. Xạ trị được hoãn lại khi hóa trị đã chấm dứt để tránh độc tính chồng lên nhau. Epirubicin làm tăng độc tính của tia xạ lên tế bào. Dùng epirubicin sau xạ trị có thể gây đáp ứng viêm nhắc lại ở chỗ bị chiếu xạ.

Trường hợp đặc biệt:

Suy tủy (do điều trị mạnh hoặc có từ trước, hoặc tủy thâm nhiễm ung thư): Giảm liều epirubicin chu kỳ ban đầu còn 75 - 90 mg/m².

Suy gan: Phải giảm liều. Trong thử nghiệm lâm sàng, nồng độ bilirubin huyết thanh 1,2 - 3 mg/dl, hoặc nồng độ AST gấp 2 - 4 lần giới hạn trên của bình thường: Giảm 50% liều epirubicin ban đầu. Nếu bilirubin > 3 mg/dl hoặc nồng độ AST gấp 4 lần giới hạn trên của bình thường: Dùng 25% liều ban đầu. Nếu suy gan nặng: Không dùng epirubicin.

Suy thận nặng (nồng độ creatinin trong huyết thanh > 5 mg/dl): Có thể phải giảm liều.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống ung thư khác: Làm tăng tác dụng dược lý cũng như độc tính của nhau. Phải giảm liều epirubicin nếu kết hợp.

Paclitaxel: Dùng epirubicin ngay sau paclitaxel làm tăng độc tính của epirubicin, có thể do paclitaxel làm epirubicin chậm chuyển

thành epirubicinol là chất chuyển hóa ít độc lên tủy xương hơn. Thuốc có độc tính lên tim (ví dụ các thuốc chẹn kênh calci như verapamil): Các thuốc có tác dụng lên tim có khả năng gây suy tim ứ máu.

Cimetidin: Làm tăng nồng độ epirubicin trong huyết tương.

Thuốc có tác dụng lên gan: Epirubicin bị chuyển hóa mạnh ở gan nên ảnh hưởng đến chuyển hóa, dược động, tác dụng và độc tính của thuốc.

Phenytoin: Làm giảm hấp thu phenytoin.

Fluorouracil: Epirubicin ức chế chuyển hóa của fluorouracil.

Tương kỵ

Epirubicin hydroclorid gây kết tủa với heparin và fluorouracil.

Epirubicin tương kỵ với dung dịch có pH kiềm.

Không được trộn epirubicin với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Còn thiếu tài liệu về quá liều epirubicin. Các triệu chứng quá liều có thể là đau miệng, cảm giác rét run, phân có máu (tươi hoặc đen), ho ra máu, thiếu niệu, khó thở, nghẹn.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ bao gồm kháng sinh liệu pháp, truyền máu, truyền tiểu cầu, các yếu tố kích thích quần thể tế bào, chăm sóc tăng cường cho tới khi hết các triệu chứng nhiễm độc. Cần theo dõi cẩn thận vì suy tim, giảm huyết cầu có thể xảy ra sau nhiều tháng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

EPOETIN

Tên chung quốc tế: Epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta.

Mã ATC: B03XA01.

Loại thuốc: Thuốc kích thích tạo hồng cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm epoetin alpha: 2 000 đơn vị (đv)/1 ml, bơm tiêm 0,5 ml; 4 000 đv/1 ml, bơm tiêm 0,5 ml; 10 000 đv/1 ml, bơm tiêm 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,8 ml và 1 ml; 40 000 đv/1 ml, bơm tiêm 0,5 ml, 0,75 ml và 1 ml.

Dung dịch tiêm epoetin beta: 1 667 đv/ml, bơm tiêm 0,3 ml; 6 667 đv/ml, bơm tiêm 0,3 ml; 10 000 đv/ml, bơm tiêm 0,3 ml; 13 333 đv/ml, bơm tiêm 0,3 ml; 16 667 đv/ml, bơm tiêm 0,3 ml và 0,6 ml; 20 000 đv/ml, bơm tiêm 0,3 ml; 33 333 đv/ml, bơm tiêm 0,6 ml; 50 000 đv/ml, bơm tiêm 0,6 ml.

Dung dịch tiêm epoetin zeta: 3 333 đv/ml, bơm tiêm 0,3 ml, 0,6 ml và 0,9 ml; 10 000 đv/ml, bơm tiêm 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,6 ml và 1 ml; 40 000 đv/ml, bơm tiêm 0,5 ml, 0,75 ml và 1 ml.

Dược lực học

Các epoetin (epoetin alpha, epoetin beta, epoetin gamma, epoetin lambda, epoetin omega, epoetin theta và epoetin zeta) là protein tái tổ hợp có trình tự acid amin giống với trình tự acid amin của erythropoietin nội sinh nhưng khác nhau ở phần nhóm ngoại carbohydrat. Thuốc tác dụng tương tự như erythropoietin nội sinh, chủ yếu lên quá trình tạo hồng cầu do kích thích phát triển và biệt hóa các tế bào tủy xương tạo hồng cầu thông qua gắn với các receptor ở màng tế bào. Cụ thể, sau khi gắn với receptor, các epoetin có thể kích thích tổng hợp acid nucleic để tế bào tủy xương phân chia; đồng thời có thể ức chế những tế bào này chết theo chương trình khiến các tế bào tủy xương tiếp tục phát triển và biệt hóa thành hồng cầu. Thuốc cũng kích thích giải phóng hồng cầu lưới từ tủy xương vào máu để phát triển thành hồng cầu trưởng thành.

Dược động học

Hấp thu: Do bản chất là một protein, các epoetin bị phân hủy ở đường tiêu hóa nên phải dùng theo đường tiêm (truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da). Thuốc hấp thu chậm và không hoàn toàn sau khi tiêm dưới da. Nồng độ đỉnh của epoetin alpha đạt được sau khi tiêm dưới da 5 - 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn nhưng giảm nhanh hơn so với tiêm dưới da.

Phân bố: Thể tích phân bố khoảng 9 lít. Thuốc phân bố nhanh vào huyết tương và tập trung tại gan, thận và tủy xương. Không rõ thuốc có qua nhau thai hay phân bố vào sữa mẹ hay không. Thể tích phân bố thuốc ở trẻ đẻ non cao hơn 1,5 - 2 lần so với người lớn khỏe mạnh.

Chuyển hóa: Hiểu biết về chuyển hóa của thuốc vẫn còn rất hạn chế. Một phần thuốc bị thoái hóa. Chuyển hóa ở gan chỉ đóng góp một phần nhỏ cho quá trình chuyển hóa thuốc.

Thải trừ: Thải trừ chủ yếu qua phân, khoảng $\leq 10\%$ thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của epoetin alpha là 4 - 13 giờ ở người bệnh suy thận mạn tính sau liệu tiêm tĩnh mạch; 16 - 67 giờ ở bệnh nhân ung thư sau khi tiêm dưới da.

Chỉ định

Điều trị thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn tính (đang lọc máu hoặc chưa phải lọc máu).

Điều trị thiếu máu do hóa trị liệu ở người bệnh ung thư.

Làm tăng sản xuất hồng cầu (để giảm lượng máu cần truyền) ở bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật (trừ phẫu thuật tim mạch) có hemoglobin 10 - 13 g/100 ml và có nguy cơ mất máu cao.

Phòng thiếu máu ở trẻ sinh non có cân nặng lúc sinh từ 750 g - 1 500 g và tuổi thai dưới 34 tuần.

Tăng sinh lượng máu tự thân của người đang trong thời kỳ chuẩn bị cho máu.

Chống chỉ định

Bệnh nhân không thể dùng điều trị dự phòng huyết khối.

Bất sản hồng cầu đơn thuần sau liệu pháp erythropoietin.

Tăng huyết áp không kiểm soát được.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Nhiễm độc nhôm hoặc cùng lúc mắc nhiễm khuẩn có thể ảnh hưởng tới đáp ứng với các epoetin. Trước khi điều trị, cần điều chỉnh các yếu tố có thể góp phần gây thiếu máu ở người suy thận mạn như thiếu sắt, thiếu folat.

Trong quá trình lọc máu, có thể cần tăng liều heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp.

Thận trọng khi dùng cho người bị động kinh, người bị tăng huyết áp không được điều trị hoặc điều trị không hiệu quả. Cần ngừng dùng epoetin nếu thấy huyết áp không kiểm soát tốt.

Bệnh thiếu máu do nghẽn mạch cục bộ; bệnh ác tính; các bệnh viêm khác (có thể ảnh hưởng tới đáp ứng với epoetin). Có thể tăng nguy cơ huyết khối khi dùng điều trị thiếu máu trước phẫu thuật chỉnh hình. Tránh dùng trong các bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não mới xảy ra.

Nguy cơ huyết khối có thể tăng lên khi dùng điều trị thiếu máu ở người dùng hóa trị.

Bệnh hồng cầu liềm (có thể đạt mục tiêu Hb thấp hơn ở những người này).

Đau đột ngột kiểu đau nửa đầu.

Tăng tiểu cầu (cần theo dõi số lượng tiểu cầu trong vòng 8 tuần đầu tiên).