

**Tương tác thuốc**

Do ức chế bài tiết acid, esomeprazol làm tăng pH dạ dày, ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc hấp thu phụ thuộc pH: ketoconazol, muối sắt, digoxin.

Esomeprazol tương tác dược động học với các thuốc chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P450, isoenzym CYP2C19 ở gan. Dùng đồng thời esomeprazol với cilostazol làm tăng nồng độ cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, xem xét giảm liều cilostazol. Dùng đồng thời esomeprazol với voriconazol có thể làm tăng nồng độ của esomeprazol hơn gấp 2 lần, xem xét giảm liều ở những bệnh nhân dùng liều cao esomeprazol (240 mg/ngày) như khi điều trị hội chứng Zollinger-Ellison, với các chỉ định sử dụng liều thấp, có thể không cần giảm liều.

Dùng esomeprazol với các thuốc gây cảm ứng CYP2C19 và CYP3A4 như rifampin làm giảm nồng độ esomeprazol nên tránh dùng đồng thời.

Có thể tăng nguy cơ hạ magnesi huyết khi dùng esomeprazol cùng các thuốc cũng gây hạ magnesi huyết như thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai. Kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.

Atazanavir: Có thể làm giảm hấp thu atazanavir khi uống cùng với esomeprazol, dẫn đến giảm tác dụng kháng virus. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton và atazanavir.

Clopidogrel: Dùng cùng thuốc ức chế bơm proton làm giảm nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel, làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

Digoxin: Hạ magnesi huyết do dùng kéo dài thuốc ức chế bơm proton làm cơ tim tăng nhạy cảm với digoxin, có thể làm tăng nguy cơ độc với tim của digoxin. Ở người bệnh đang dùng digoxin, kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.

Sucralfat: Ức chế hấp thu và làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế bơm proton. Dùng các thuốc ức chế bơm proton ít nhất 30 phút trước khi dùng sucralfat.

Tacrolimus: Tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus.

Warfarin: Tăng INR và thời gian prothrombin khi dùng warfarin đồng thời với thuốc ức chế bơm proton, có thể gây chảy máu bất thường và tử vong. Theo dõi INR và thời gian prothrombin khi dùng đồng thời esomeprazol và warfarin.

Dùng đồng thời esomeprazol và clarithromycin làm tăng nồng độ esomeprazol và 14-hydroxycarithromycin trong máu.

Dùng đồng thời esomeprazol và diazepam làm giảm chuyển hóa diazepam và tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.

**Quá liều và xử trí**

Chưa có báo cáo về quá liều esomeprazol ở người.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho esomeprazol. Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thăm tách máu không có tác dụng tăng thải trừ thuốc vì thuốc gắn nhiều vào protein.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

**ESTRADIOL**

**Tên chung quốc tế:** Estradiol.

**Mã ATC:** G03CA03.

**Loại thuốc:** Hormon estrogen.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên estradiol dạng siêu mịn: 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg.

Viên ethinyl estradiol: 0,02 mg, 0,05 mg, 0,5 mg.

Kem bôi âm đạo (estradiol): 0,01%.

Vòng âm đạo (estradiol): 2 mg.

Miếng dán SR (estradiol): 37,5 microgam/ngày, 50 microgam/ngày, 75 microgam/ngày, 100 microgam/ngày.

**Được lực học**

Estradiol là estrogen có tác dụng mạnh nhất có trong tự nhiên và là estrogen chủ yếu ở tuổi sinh đẻ. Estradiol có tác dụng mạnh hơn so với estron và estriol. Estradiol và các estrogen khác có vai trò quan trọng đối với sự phát triển và duy trì bộ máy sinh sản và những đặc tính sinh dục phụ của nữ. Estrogen tác động trực tiếp làm từ cung, vòi trứng và âm đạo phát triển. Cùng với các hormon khác như hormon tạo hoàng thể (LH), hormon kích thích nang trứng (FSH) và progesteron, estradiol làm tuyến vú phát triển cả phần ống dẫn, phần chất đệm và lớp mỡ. Estradiol cùng với các hormon khác, đặc biệt với progesteron, có liên quan mật thiết đến quá trình thai nghén. Các hormon trên ảnh hưởng đến sự giải phóng các gonadotrophin tuyến yên và tham gia vào quá trình định hình và duy trì cấu trúc bề của xương, duy trì sự tăng sản của tế bào biểu mô, duy trì trương lực và tính đàn hồi của bộ phận sinh dục - tiết niệu cùng những thay đổi ở đầu xương dài, làm tuổi dậy thì có đợt tăng trưởng mạnh và kết thúc với nhiễm sắc tố ở núm vú và âm hộ. Ở nhiều phụ nữ mãn kinh, ngừng tiết estradiol làm mất cân bằng vận mạch và điều tiết thân nhiệt gây nên các triệu chứng "bốc hỏa", kèm theo rối loạn giấc ngủ, ra mồ hôi quá nhiều và hiện tượng teo dần bộ máy sinh dục - tiết niệu. Liều pháp estradiol thay thế làm giảm nhẹ nhiều triệu chứng trên do thiếu hụt estradiol ở phụ nữ mãn kinh. Ở phần lớn phụ nữ mãn kinh, sự tiêu xương tăng dần do thiếu hụt estradiol gây nên bệnh loãng xương. Kết quả là xương trở nên thưa, yếu, dễ bị gãy đặc biệt là gãy đốt sống, gãy xương hông và xương cổ tay. Loãng xương là chỉ định quan trọng và có kết quả rõ rệt của estradiol. Cơ chế tác dụng chủ yếu là estrogen làm giảm sự tiêu xương. Estrogen được dùng như thuốc bổ sung trong phòng loãng xương chứ không thể khôi phục lại phần xương đã bị tiêu.

Dạng thuốc phối hợp estrogen - progestin có tác dụng tránh thai chủ yếu do ức chế hệ thống dưới đồi - tuyến yên dẫn đến ngăn ngừa rụng trứng: Estrogen ức chế tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) dẫn đến ngăn chặn sự phát triển của nang trứng và hiện tượng rụng trứng không xảy ra, progestin ức chế hiện tượng tăng hormon tạo hoàng thể (LH) trước giai đoạn rụng trứng. Dùng lâu dài, dạng thuốc phối hợp này dẫn đến ức chế tiết FSH và LH của tuyến yên.

Estrogen cũng còn được dùng để điều trị viêm âm đạo và viêm niệu đạo thể teo do thiếu hụt estrogen. Ở tuổi mãn kinh, do lượng estrogen giảm nên đường sinh dục tiết niệu dưới bị teo, các mô âm đạo co lại, thành âm đạo trở nên mỏng và khô, những nếp gấp biến mất. Độ pH tăng làm vi khuẩn dễ phát triển. Ở tuổi già thường kèm theo nhiễm khuẩn mạn tính các bộ phận bị teo và gây nên tiểu tiện khó khăn, đau đớn khi giao hợp. Giải quyết những thay đổi này bằng cách điều trị toàn thân hoặc dùng kem bôi âm đạo có chứa estrogen (xơ teo âm hộ và ngừa một phần do thiếu hụt estrogen cũng được giải quyết bằng liệu pháp estrogen).

*Nguy cơ và lợi ích của sử dụng estrogen*

Ung thư tử cung: Điều quan tâm lớn nhất trong việc dùng estrogen là khả năng phát triển ung thư. Bất luận dùng thuốc bằng đường nào, estrogen với liều lượng cần để giảm nhẹ những triệu chứng mãn kinh và phòng ngừa loãng xương thì đồng thời cũng kích thích mạnh mẽ sự phân bào và tăng sản của nội mạc tử cung. Liệu pháp dùng estrogen đơn độc làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện quá sản nội mạc tử cung và nguy cơ carcinom nội mạc tử cung. Dùng progestin đồng thời với liệu pháp estrogen có thể giảm được nguy cơ gia tăng ung thư cổ tử cung do dùng estrogen gây nên.

Trong mỗi chu kỳ của liệu pháp estrogen, liên tục thêm progestin

trong vòng 12 ngày sẽ phòng ngừa được sự kích thích quá mức nội mạc tử cung, hiện tượng này thường xảy ra khi dùng estrogen đơn độc và làm biến đổi nội mạc ở giai đoạn tăng sản do estrogen gây nên, chuyển sang nội mạc ở giai đoạn bài tiết. Điều này làm giảm đáng kể tỷ lệ quá sản nội mạc tử cung gây xuất huyết bất thường và dẫn tới ung thư nội mạc tử cung.

Ung thư vú: Hiện nay có bằng chứng cho thấy có nguy cơ tăng nhẹ tỷ lệ ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh dùng liệu pháp estrogen thay thế dài ngày. Do đó, trước khi dùng estrogen điều trị dài ngày, quá 5 năm, cần đánh giá cẩn thận về nguy cơ và lợi ích của liệu pháp. Nhưng một số công trình nghiên cứu khác lại cho rằng không có sự liên quan giữa liệu thường dùng trong liệu pháp thay thế estrogen với ung thư vú.

Nguy cơ về bệnh huyết khối tắc mạch: Một số công trình nghiên cứu cho thấy ở những phụ nữ dùng liệu pháp thay thế estrogen có hiện tượng tăng đông máu, chủ yếu liên quan đến giảm hoạt độ kháng thrombin. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng estrogen, và thường ít hơn so với khi dùng các thuốc tránh thai loại uống. Dùng estradiol với liều lớn hơn làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, tắc nghẽn mạch phổi và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Lợi ích trên tim mạch: Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng liệu pháp estrogen (có hoặc không kèm progestin) đều làm giảm nguy cơ tim mạch. Đặc biệt là nhồi máu cơ tim, ở phụ nữ tuổi mãn kinh bị mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Các số liệu cho thấy nguy cơ mắc giảm khoảng 50% ở phụ nữ điều trị với estrogen. Điều này hiện nay được công nhận là một lợi ích vô cùng quan trọng của liệu pháp thay thế hormon ở tuổi mãn kinh. Tuy cơ chế tác dụng bảo vệ tim mạch chưa được xác định hoàn toàn, người ta vẫn cho rằng tác dụng có lợi đối với lipoprotein huyết tương của các estrogen đóng một vai trò chủ yếu, lượng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) tăng, và lượng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) giảm khi sử dụng estrogen. Tác động trực tiếp lên mạch vành cũng có liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc. Một vài nghiên cứu khác cũng chứng minh với liều 0,625 mg/ngày liệu pháp còn có tác dụng làm giảm mức insulin và glucose huyết tương lúc đói.

**Dược động học**

Estrogen và các ester đưa vào cơ thể được xử lý giống các hormon nội sinh. Estradiol được hấp thu tốt qua da, niêm mạc và đường tiêu hóa. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể và có nồng độ cao ở các cơ quan đích của hormon sinh dục. Trong máu khoảng 60% estradiol kết hợp với albumin, 38% kết hợp với globulin liên kết hormon sinh dục và 2% ở dạng tự do. Estradiol chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu chuyển thành estron, estriol và các dạng liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Estrogen cũng có quá trình tái tuần hoàn ruột - gan thông qua liên hợp với sulfat và glucuronid ở gan, bài tiết các chất liên hợp ở mật vào ruột rồi thủy phân ở ruột và tiếp theo là tái hấp thu vào máu.

Vi khuẩn đường tiêu hóa sản xuất enzym thủy phân các dạng liên hợp estrogen đã được bài tiết vào đường tiêu hóa, sự thủy phân này dẫn đến hình thành tuần hoàn ruột - gan của dạng thuốc có hoạt tính dược lý. Các thuốc chống nhiễm khuẩn bằng cách phá vỡ hệ vi khuẩn đường ruột có thể làm giảm hoặc triệt tiêu tuần hoàn ruột - gan của estrogen và do đó làm giảm nồng độ estrogen trong máu. Cũng như các estrogen khác, estradiol chủ yếu được bài tiết theo nước tiểu và một lượng nhỏ theo phân, dưới 1% được bài tiết nguyên dạng trong nước tiểu và 50 - 80% bài tiết dưới dạng liên hợp.

Các estrogen tự nhiên, estriol và estron tác dụng kém estradiol, còn chất bán tổng hợp ethinyl estradiol có tác dụng qua đường uống, mạnh gấp 200 lần estradiol. Estradiol valerat và cypionat, sau khi

được tiêm bắp, bị thủy phân chậm thành estradiol và acid tự do trong vài tuần.

**Chỉ định**

Hội chứng tiền mãn kinh và mãn kinh gồm các triệu chứng vận mạch như bốc hỏa, ra mồ hôi quá nhiều, teo dần đường âm đạo do mãn kinh.

Liệu pháp bổ sung trong phòng ngừa loãng xương tuổi mãn kinh. Liệu pháp hormon thay thế trong các trường hợp thiếu sản buồng trứng (hội chứng Turner) và mãn kinh sớm.

Mất 2 buồng trứng.

Thuốc tránh thai đường uống, trong trường hợp này dùng phối hợp estradiol với progestin.

Điều trị (giảm nhẹ) ung thư vú đã di căn ở phụ nữ mãn kinh và một số nam giới.

Điều trị (giảm nhẹ) ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen.

**Chống chỉ định**

Xác định hoặc nghi ngờ ung thư cổ tử cung hoặc các ung thư phụ khoa khác.

Ung thư vú đã biết hoặc nghi ngờ hoặc có tiền sử gia đình (ngoại trừ điều trị giảm nhẹ trường hợp đã di căn).

Viêm tắc tĩnh mạch thể hoạt động hoặc tiền sử có bệnh huyết khối tắc mạch.

Tắc động mạch thể hoạt động hoặc tiền sử (ví dụ đột quy, thiếu máu cơ tim).

Phù mạch.

Tiền sử gia đình có ung thư phụ khoa.

Các khối u (đã biết hoặc nghi ngờ) phụ thuộc estrogen.

Có tiền sử phản vệ hoặc dị ứng với estradiol.

Chảy máu bất thường đường sinh dục chưa rõ nguyên nhân.

Bệnh gan, thận hoặc tim nặng.

Phụ nữ mang thai.

**Thận trọng**

Estradiol có độc tính như estrogen nên các chống chỉ định, thận trọng như estrogen. Ngoài ra estradiol hoặc ethinyl estradiol khi phối hợp với progestin cần chú ý các chống chỉ định và thận trọng của cả 2 hoạt chất estradiol và progestin.

Do estrogen có thể gây ứ dịch nên có thể làm bệnh trầm trọng thêm trong các trường hợp ứ dịch (như hen suyễn, động kinh, đau nửa đầu, bệnh tim hoặc thận). Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng estrogen.

Cần sử dụng thận trọng estrogen đối với người bệnh tăng huyết áp và bệnh nhân có tăng calci huyết.

Dạng estradiol dán trên da có thể gây ngứa và ban đỏ trên da, có thể hết sau khi bỏ miếng dán 1 ngày.

Dạng kem bôi hoặc thuốc xịt trên da có thể ảnh hưởng đến trẻ tiếp xúc với da người mẹ dùng thuốc, nguy cơ gây dậy thì sớm ở trẻ.

**Thời kỳ mang thai**

Estradiol không có hiệu quả với bất cứ mục đích nào trong thời kỳ mang thai, sử dụng thuốc có thể gây tác hại nghiêm trọng cho thai nhi. Không dùng estrogen cho phụ nữ trong suốt thai kỳ.

**Thời kỳ cho con bú**

Không được dùng estradiol trong thời kỳ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Tác dụng không mong muốn của estradiol có liên quan đến tác dụng kiểu estrogen và tác dụng đối với chuyển hóa chung của thuốc, gồm có ứ nước kèm theo phù, tăng cân, vú to và đau khi ấn, xuất huyết âm đạo, thay đổi ham muốn tình dục, nhức đầu, đau nhức nửa đầu, hoa mắt, thay đổi chức năng gan, vàng da, sỏi mật, giảm dung nạp glucose. Estrogen cũng gây buồn nôn, nôn và các

rối loạn đường tiêu hóa khác phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc cũng gây phản ứng về da như da đỏ mồi, phát ban và mày đay. Ban đỏ nút và ban đỏ đa dạng cũng đã xảy ra.

Đôi khi xảy ra tăng calci huyết, đặc biệt khi dùng estradiol trong ung thư ác tính di căn. Estradiol dùng với liều cao có thể làm tăng nguy cơ bệnh huyết khối tắc nghẽn mạch và tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất trong liệu pháp estradiol là nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

**Thường gặp**

Toàn thân: nhức đầu, nhức nửa đầu.

Sinh dục - tiết niệu: chảy máu, vú đau khi ấn.

TKTW: trầm cảm.

Da: ban đỏ và kích ứng ở vùng bôi, dán thuốc.

**Ít gặp**

Toàn thân: ứ nước, phù.

Tiêu hóa: buồn nôn, co cơ bụng.

**Hiếm gặp**

Toàn thân: chóng mặt hoa mắt, phản ứng dạng phản vệ, mày đay.

Tuần hoàn: viêm tắc tĩnh mạch, tăng huyết áp.

Da: viêm da dị ứng do tiếp xúc, ngứa toàn thân và phát ban.

Gan, mật: rối loạn chức năng gan, vàng da ứ mật, sỏi túi mật.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Đã có thông báo estrogen làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ mãn kinh. Dùng thêm progestogen đồng thời với liệu pháp thay thế estrogen, có thể phòng ngừa được nguy cơ gia tăng ung thư nội mạc tử cung.

Cũng có thông báo ung thư vú xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ đã dùng estrogen trong một thời gian dài, do đó cần kiểm tra đều đặn tuyến vú đối với phụ nữ dùng dài ngày liệu pháp estrogen.

Giống như bất cứ liệu pháp hormon sinh dục nào, estradiol chỉ được chỉ định sau khi đã tiến hành kiểm tra nội khoa và phụ khoa để loại trừ ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung và tuyến vú. Trong trường hợp điều trị dài ngày bằng estrogen, cần kiểm tra đều đặn (6 hoặc 12 tháng một lần) nội khoa chung và phụ khoa, kể cả kiểm tra tình trạng nội mạc tử cung.

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ. Những phản ứng này thường biến mất theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách dùng estrogen sau bữa ăn hoặc trước khi đi ngủ.

Ngừng điều trị ngay khi thấy xuất hiện các triệu chứng sau đây: Nhức đầu nặng, tăng huyết áp, tai biến tim mạch và huyết khối tắc mạch, bệnh tuyến vú lành hoặc ác tính, các khối u tử cung và rối loạn thị giác.

Bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc có tiền sử glucose huyết cao lúc mang thai cần được theo dõi glucose huyết định kỳ khi dùng estrogen.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Estradiol có thể uống, đặt vào âm đạo và qua da (miếng dán). Để giảm thiểu tác dụng phụ, phải dùng liều thấp nhất có thể được. Khi có chỉ định liệu pháp estrogen ngăn ngừa (thí dụ điều trị triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh) phải ngừng điều trị càng sớm càng tốt; phải giảm liều hoặc ngừng thuốc trong khoảng 3 - 6 tháng.

Liệu pháp estrogen thường chỉ định theo chu kỳ. Khi uống, estrogen thường cho ngày 1 lần, trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó, phác đồ được lặp lại nếu cần. Khi dùng thuốc qua da, miếng dán được đặt 1 lần hoặc 2 lần/tuần trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó điều trị được lặp lại nếu cần. Phải thêm một progestin vào liệu pháp estrogen đối với người còn tử cung (trong 7 ngày hoặc hơn trong chu trình dùng estrogen).

Trong trường hợp dùng miếng dán, thuốc từ miếng dán được hấp thu thẳng vào hệ tuần hoàn nên tránh được tác dụng "bước 1" ở gan (kích thích gan sản xuất các protein, trong đó có các yếu tố đông máu). Do đó, việc nên dùng thuốc uống hoặc dùng miếng dán phụ thuộc vào từng bệnh nhân.

Người đang dùng estrogen uống, muốn chuyển sang dùng miếng dán thì có thể bắt đầu dùng miếng dán 1 tuần sau khi ngừng uống hoặc sớm hơn, nếu các triệu chứng trở lại trước khi hết tuần.

**Liều lượng**

*Điều trị triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh, viêm âm đạo teo, liệu pháp thay thế trong giảm năng tuyến sinh dục nữ, cắt bỏ buồng trứng, hoặc suy buồng trứng tiên phát:*

Uống: Liều thông thường 1 - 2 mg/ngày, theo phác đồ chu kỳ. Điều chỉnh liều về sau tùy theo đáp ứng của người bệnh, dùng liều duy trì thấp nhất.

Hoặc: Miếng dán 0,05 mg/24 giờ, mỗi tuần 2 lần trong phác đồ chu kỳ. Liều sau này phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh. Dùng liều duy trì thấp nhất có thể được. Ở nữ cắt bỏ tử cung, miếng dán (0,05 mg/24 giờ) có thể dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Hoặc: Bôi kem estradiol 0,01% vào âm đạo để điều trị ngăn ngừa viêm âm đạo teo: 2 - 4 g kem estradiol, ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó giảm dần liều xuống còn một nửa trong thời gian tương tự. Liều duy trì là 1 g, mỗi tuần bôi 1 - 3 lần trong 1 phác đồ chu kỳ, sau khi niêm mạc âm đạo đã hồi phục.

*Dự phòng loãng xương:*

Uống 0,5 mg mỗi ngày, hoặc qua da với liều thông thường 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần trong phác đồ chu kỳ, đối với nữ còn tử cung. Ở nữ đã bị cắt bỏ tử cung: 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

*Điều trị (giảm nhẹ) ung thư vú đã di căn ở phụ nữ mãn kinh và một số nam giới:*

Uống 10 mg 3 lần/ngày dùng liên tục trong 3 tháng.

*Điều trị (giảm nhẹ) ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen:* Tiêm tĩnh mạch 30 mg cho mỗi 1 - 2 tuần hoặc hàng ngày uống 1 - 2 mg, 3 lần/ngày.

**Tương tác thuốc**

*Tránh phối hợp* với các thuốc: amodiaquin, anastrozol, dehydroepiandrosteron, exemestan, hemin, indium 111 capromab pendetid, ospemifen

*Tăng tác dụng/độc tính:* Estradiol có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc: amodiaquin, anthrax immune globin, thuốc ức chế C1, corticosteroid (do kéo dài nửa đời của corticosteroid), lenalidomid, ospemifen, ropinirol, thalidomid, dẫn chất theophylin, tipranavir, tizanidin.

Estradiol có thể bị tăng nồng độ/tác dụng khi phối hợp với acid ascorbic, dehydroepiandrosteron, các dược thảo có đặc tính estrogenic, thuốc NSAID nhóm ức chế COX-2, osimertinib, chất ức chế P-glycoprotein/ABCB1, ranolazin.

*Giảm tác dụng:*

Estradiol có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của: anastrozol, thuốc chống đông, thuốc đái tháo đường, chenodiol, exemestan, hemin, hyaluronidase, indium 111 capromab pendetid, ospemifen, somatropin, tinh chất tuyến giáp, ursodiol.

Estradiol có thể bị giảm nồng độ/tác dụng bởi: bosentan, cannabis, các chất kích ứng CYP1A2, CYP3A4, cryptoteron, dabrafenib, deferasirox, enzalutamid, mitotan, osimertinib, các chất kích ứng P-glycoprotein/ABCB1, cỏ St. John, teriflunomid, tipranavir, tocilizumab.

*Tương tác thuốc - thức ăn:* Estradiol làm giảm hấp thu acid folic trong thức ăn, uống rượu hàng ngày làm tăng nồng độ estrogen và

nguy cơ ung thư vú và có thể tăng nguy cơ loãng xương.

**Quá liều và xử trí**

Estradiol dùng quá liều có thể gây cảm giác khó chịu ở vú, chảy máu đường sinh dục, ứ dịch, buồn nôn và nôn. Cần giảm liều estradiol.

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

**ESTRAMUSTIN PHOSPHAT**

**Tên chung quốc tế:** Estramustine phosphate, Estramustine sodium phosphate.

**Mã ATC:** L01XX11.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 140 mg.

**Dược lực học**

Estramustin phosphat là một phân tử kết hợp estradiol và mù tạc nitơ (normitrogen mustard) bằng một liên kết carbamat. Phân tử được phosphoryl hóa để dễ tan trong nước. Thuốc có tác dụng estrogen kém estradiol và tác dụng chống ung thư kém các thuốc alkyl hóa.

Cơ chế tác dụng của estramustin chưa thật rõ ràng. Thuốc hình như không tác dụng bằng cơ chế estrogen hoặc alkyl hóa độc tế bào. Dữ liệu *in vitro* cho thấy estramustin thể hiện phần lớn tác dụng độc tế bào mà không tách ra thành các chất cấu thành của nó. Có bằng chứng là estramustin và chất chuyển hóa oxy hóa của nó (estromustin) gắn vào beta-tubulin và protein của vi ống làm hóa giải vi ống và gây ra tác dụng chống phân bào, đặc hiệu với mô tuyến tiền liệt, nên được dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể tiến triển hoặc di căn.

**Dược động học**

Estramustin phosphat được hấp thu 75% sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khoảng 2 - 3 giờ. Estramustin phosphat bị khử phosphoryl nhanh chóng, hoàn toàn và tạo thành các chất chuyển hóa độc đối với tế bào là estramustin và estromustin. Nửa đời trong huyết tương của những chất chuyển hóa này khoảng 10 - 20 giờ, sau đó estramustin và estromustin được chuyển hóa thành estradiol và oestron trước khi bài xuất. Estramustin có thể tích phân bố tương đối nhỏ và tập trung ở mô tuyến tiền liệt. Estramustin được thải trừ qua phân cả dạng chưa chuyển hóa (2,9 - 4,8%) và dạng chuyển hóa.

Điều trị bằng estramustin phosphat kéo dài làm tăng nồng độ estradiol toàn phần trong huyết tương rồi giảm xuống trong phạm vi tương tự như các mức estradiol cao gặp trong các người bệnh ung thư tuyến tiền liệt được chữa bằng liệu pháp estradiol thông thường.

Ở người bệnh điều trị bằng estramustin phosphat hoặc estradiol, các tác dụng estrogen (chứng minh bằng những biến đổi về hàm lượng hormon steroid và hormon tuyến yên lưu chuyển trong máu) đều tương tự như nhau.

Kiểu chuyển hóa trong nước tiểu của cấu tử estradiol trong estramustin phosphat và của bản thân estradiol cũng rất giống nhau mặc dù các chất chuyển hóa xuất xứ từ estramustin phosphat bài xuất với tốc độ chậm hơn.

**Chỉ định**

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể tiến triển hoặc đã di căn.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với estramustin, estradiol hoặc mù tạc nitơ.

Viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc bệnh huyết khối tắc mạch hoạt động.

Viêm gan ứ mật.

Loét dạ dày và bệnh gan hoặc tim nặng.

**Thận trọng**

Cần dùng estramustin phosphat thận trọng ở người bệnh có tiền sử viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch, đặc biệt là nếu những bệnh này liên quan đến liệu pháp estrogen. Ứ nước, hoặc kích phát hay khởi động suy tim sung huyết hoặc phù ngoại vi đã xảy ra trong nhiều thử nghiệm lâm sàng.

Nhiều trong số tác dụng phụ của estramustin phosphat có bản chất do estrogen và thầy thuốc phải cảnh giác với khả năng thay đổi dung nạp glucose và thay đổi chuyển hóa calci và phospho.

Đã xảy ra những bất thường về enzym gan và bilirubin, nhưng ít khi nặng tới mức phải ngừng điều trị. Trong khi điều trị phải xét nghiệm enzym gan và bilirubin máu theo từng khoảng thời gian thích hợp.

Phải định kỳ thăm dò chức năng gan và công thức máu.

**Thời kỳ mang thai**

Estramustin phosphat được chỉ định để dùng cho nam giới. Tuy nhiên, cần nhớ rằng đó là một tác nhân độc với tế bào. Dùng cho người mang thai có thể gây tác dụng có hại cho thai.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Các phản ứng không mong muốn phổ biến nhất là về tiêu hóa (buồn nôn và ỉa chảy) và do estrogen (ứ nước và biến đổi ở vú).

**Rất thường gặp**

Tiêu hóa: ỉa chảy (13%), buồn nôn (16%), khó chịu dạ dày ruột (12%).

Nội tiết và chuyển hóa: giảm tinh dịch, nhạy cảm đau ở vú (71%), to vú (75%).

Hô hấp: khó thở (12%).

Gan: tăng LDH (2 - 33%), tăng AST (2 - 33%).

**Thường gặp**

Tim mạch: nhồi máu cơ tim, tai nạn về mạch máu não, đau ngực, bốc hỏa.

TKTW: mất ngủ, ngủ lịm, dễ cáu, lo âu, đau đầu.

Da liễu: thâm tím, rụng lông, mẩn ngứa, phát ban, khô da, tróc da.

Tiêu hóa: chán ăn, đầy hơi, rất hợm, chảy máu dạ dày, khát nước, nôn.

Huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: tăng bilirubin.

Tại chỗ: viêm tĩnh mạch huyết khối.

Thần kinh - cơ và xương: chuột rút cẳng chân.

Mắt: chảy nước mắt.

Hô hấp: nghẽn mạch phổi, khó chịu đường hô hấp trên.

**Ít gặp**

Tim mạch: ngừng tim, thiếu máu não cục bộ, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp, huyết khối tĩnh mạch, suy tim sung huyết, phù mạch.

TKTW: trầm cảm.

Da: biến đổi sắc tố.

Nội tiết và chuyển hóa: rối loạn chuyển hóa xương, nguy cơ rối loạn chuyển hóa calci và phospho.

Tai: ù tai.

Khác: mồ hôi đêm, các phản ứng dị ứng, thiếu máu, viêm họng, phù mạch, liệt dương, yếu cơ, hạ tiểu cầu, giảm dung nạp glucose.

**Liều lượng và cách dùng**

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là 14 mg cho một kg cân nặng (nghĩa là một viên nang 140 mg cho 10 kg cân nặng) chia làm 3 hoặc 4 lần. Không dùng tổng cộng quá 9 nang mỗi ngày.

Người bệnh phải được hướng dẫn để uống estramustin ít nhất một