

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

giờ trước hoặc hai giờ sau bữa ăn. Phải nuốt estramustin với nước. Sữa, sản phẩm sữa và các thực phẩm hoặc các thuốc chứa nhiều calci (kể cả thuốc kháng acid chứa calci) không được uống đồng thời với estramustin.

Người bệnh nên được điều trị từ 30 đến 90 ngày trước khi thầy thuốc xác định có nên tiếp tục điều trị nữa không. Phải tiếp tục điều trị chừng nào mà còn có đáp ứng có lợi. Một số người bệnh đã được điều trị duy trì trong hơn 3 năm với liều trong khoảng 10 đến 16 mg/kg/mỗi ngày.

**Tương tác thuốc**

*Các thuốc chứa calci hoặc các chất bổ sung calci:* Calci liên kết với estramustin trong đường tiêu hóa, tạo thành một muối phosphat calci không tan và không được hấp thu, nên tránh dùng đồng thời.

*Corticosteroid, glucocorticoid:* Dùng đồng thời với estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm thanh thải, tăng nửa đời thải trừ, nên tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid; có thể cần phải điều chỉnh liều glucocorticoid trong và sau khi dùng đồng thời.

*Corticotropin (điều trị dài ngày):* Dùng đồng thời với estrogen có thể làm tăng tác dụng chống viêm của cortisol nội sinh (bài tiết cortisol nội sinh ở tuyến thượng thận tăng do corticotropin).

*Các thuốc độc với gan:* Dùng đồng thời những thuốc này với estrogen có thể làm tăng nguy cơ độc với gan.

*Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE):* Khi dùng phối hợp với estramustin có thể xảy ra (tuy hiếm) phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.

*Vắc xin virus chết:* Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, đáp ứng sinh kháng thể của người bệnh với vắc xin có thể giảm. Khoảng cách giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây giảm miễn dịch đã dùng và bệnh đang mắc; ước tính biến đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

*Vắc xin virus sống:* Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, do đó dùng đồng thời với 1 vắc xin virus sống có thể làm tăng sự sao chép của virus vắc xin, có thể tăng tác dụng phụ của vắc xin và/hoặc giảm đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh với vắc xin. Chỉ tiêm chủng cho những người bệnh này với sự thận trọng đặc biệt sau khi đã xem xét tình trạng huyết học của người bệnh và với sự đồng ý của người thầy thuốc đang theo dõi liệu pháp estramustin. Khoảng cách thời gian giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây giảm miễn dịch đã dùng và bệnh đang mắc, ước tính thay đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

Estramustin có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, vắc xin virus sống và làm giảm tác dụng của vắc xin virus chết.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của estramustin: clodronat, trastuzumab.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của estramustin: Echinacea, các muối calci.

**Tương kỵ**

Thức ăn giàu calci và thuốc có chứa calci ức chế sự hấp thu estramustin phosphat.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Các triệu chứng quá liều gồm buồn nôn, nôn và suy tụy.

*Xử trí:* Không có thuốc giải độc, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm rửa dạ dày để loại các chất trong đó; theo dõi các thông số huyết học và gan ít nhất 6 tuần.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

**ESTRIOL**

**Tên chung quốc tế:** Estriol.

**Mã ATC:** G03CA04, G03CC06.

**Phân loại thuốc:** Estrogen.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 0,25 mg, 1 mg, 2 mg.

Kem bôi âm đạo: 0,01%, 0,1%.

**Dược lực học**

Estriol là một trong 3 estrogen tự nhiên chính ở nữ. Estriol là một sản phẩm của quá trình khử của estradiol và estron và được phát hiện với nồng độ cao trong nước tiểu, đặc biệt ở nước tiểu người mang thai. Estriol có hoạt tính estrogen tương đối yếu và được chuyển hóa tương tự như các estrogen khác. Estriol kích thích tăng sinh tế bào ở nội mạc tử cung, do đó có thể là một yếu tố nguy cơ nếu có tế bào ung thư. Estriol ngăn cản tiêu xương, duy trì khối xương và giảm nguy cơ tim mạch do làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) ở phụ nữ mãn kinh; tuy nhiên thuốc không được dùng để phòng ngừa nguy cơ tim mạch. Estriol có tác dụng chọn lọc lên biểu mô tiết niệu - sinh dục và có tác dụng vừa phải lên nội mạc tử cung. Tác dụng của estriol đối với đông máu còn chưa rõ. Estriol đặc biệt có tác dụng trong điều trị các triệu chứng trong thời kỳ mãn kinh, chống teo âm đạo và các biểu hiện rối loạn vận mạch (bốc hỏa) không ổn định. Estriol cũng được dùng để phòng ngừa loãng xương sau mãn kinh. Teo âm đạo và biểu mô đường tiết niệu đáp ứng với 1 liệu trình ngắn estriol bôi vào âm đạo trong 1 vài tuần. Estriol làm biểu mô âm đạo trở lại bình thường và như vậy giúp phục hồi vi khuẩn chí bình thường và pH sinh lý ở âm đạo, do đó làm tăng sức đề kháng đường tiết niệu sinh dục chống lại nhiễm khuẩn và viêm. Không giống các estrogen khác, estriol tác dụng ngắn vì chỉ bị giữ lại một thời gian ngắn ở nhân các tế bào nội mạc tử cung, do đó ít có khả năng tăng sinh nội mạc tử cung khi dùng tổng liều khuyến cáo hàng ngày. Liệu pháp toàn thân cần thiết để điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch và phải dùng ít nhất 1 năm. Với phụ nữ còn tử cung, phải cho thêm progestogen để giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Nếu dùng estrogen tại chỗ lâu dài, cần phải cho uống progestogen trong 10 - 14 ngày mỗi tháng để chống nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung.

**Dược động học**

Sau khi được uống, estriol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh estriol không liên hợp đạt được trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống. Khác với các estrogen khác, estriol rất ít gắn với globulin gắn hormon sinh dục (SHBG); hầu hết estriol (90%) gắn với albumin huyết tương. Estriol được chuyển hóa chủ yếu nhờ liên hợp và khử liên hợp trong chu trình tuần hoàn ruột - gan. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng được bài tiết chủ yếu dưới dạng liên hợp. Chỉ có một lượng nhỏ (2%) bài tiết qua phân chủ yếu dưới dạng estriol không liên hợp. Bôi estriol trong âm đạo đủ để có tác dụng tại chỗ và cũng được hấp thu vào đại tuần hoàn. Nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương 1 - 2 giờ sau khi bôi.

**Chỉ định**

Các triệu chứng tiết niệu - sinh dục do thiếu estrogen: teo âm đạo, khô và ngứa, giao hợp đau, phòng ngừa nhiễm khuẩn tái diễn ở âm đạo và đường tiết niệu dưới, đá rất và đá khó.

Phòng loãng xương ở thời kỳ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc cắt bỏ buồng trứng và giảm năng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu tử cung bất thường (do mất cân bằng nội tiết).