

khi ngừng thuốc.

*Xử trí:* Rửa âm đạo (nếu dùng thuốc theo đường bôi âm đạo), rửa dạ dày (nếu dùng theo đường uống).

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

### ESTROGEN LIÊN HỢP

**Tên chung quốc tế:** Conjugated estrogens.

**Mã ATC:** G03CA57.

**Loại thuốc:** Estrogen.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Estrogen liên hợp USP: Viên nén 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg. Thuốc tiêm 25 mg. Kem bôi âm đạo 0,0625%.

Estrogen liên hợp A, tổng hợp: Viên nén bao phim 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg.

Estrogen liên hợp B, tổng hợp: Viên nén bao phim 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 1,25 mg.

#### Được lực học

Estrogen liên hợp là 1 hỗn hợp natri estron sulfat và natri equilin sulfat, 17 alpha-estradiol, 17 alpha-dihydroequilin và 17 beta-dihydroequilin lấy hoàn toàn hoặc 1 phần từ nước tiểu ngựa hoặc được tổng hợp từ estron và equilin. Estrogen liên hợp chứa các chất estrogen khác thuộc loại do ngựa cái có thai bài tiết. Thuốc chứa 52,5 đến 61,5% natri estron sulfat và 22,5 đến 30,5% natri equilin sulfat.

Estrogen liên hợp có tác dụng và được sử dụng như estradiol và estron.

Estrogen cần thiết cho sự phát triển các cơ quan sinh dục nữ và các đặc tính sinh dục phụ của phụ nữ. Chúng kích thích sự tăng trưởng và phát triển cơ và nội mạc tử cung. Estrogen cũng có ảnh hưởng đến mật độ xương bằng cách làm tăng sự lắng đọng calci. Liệu pháp estrogen được sử dụng theo chu kỳ hoặc liên tục chủ yếu cho liệu pháp tránh thai và để giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh. Nếu phải dùng dài ngày cho các triệu chứng mãn kinh ở người còn tử cung thì thường phải thêm progestogen để phòng ngừa sự tăng sản của màng trong tử cung và khả năng chuyển biến thành ung thư. Những nghiên cứu quan sát trước đây cho thấy liệu pháp thay thế estrogen (ERT) hoặc liệu pháp phối hợp estrogen/progestin (liệu pháp thay thế hormon, HRT) có lợi ích về tim mạch cho phụ nữ sau mãn kinh. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) cho thấy liệu pháp thay thế hormon không làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch. Hiện nay Hội tim Hoa Kỳ (AHA), Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng liệu pháp thay thế hormon để phòng bệnh tim cho phụ nữ khỏe mạnh (dự phòng tiên phát) hoặc dự phòng cho phụ nữ đã có bệnh tim trước đó (dự phòng thứ phát).

Estrogen cũng có thể giúp dự phòng loãng xương sau mãn kinh nhưng những thuốc có tác dụng đặc hiệu trên chuyển hóa xương (alendronat, raloxifen) hiện nay được ưa dùng hơn cho chỉ định này. Estrogen liên hợp hòa tan trong nước và được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, một số chất chuyển hóa trở lại tuần hoàn ruột - gan rồi bài tiết qua thận.

#### Chỉ định

Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch (bốc hỏa), viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa âm hộ - âm đạo một phần do thiếu estrogen ở phụ nữ mãn kinh.

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

Chảy máu âm đạo bất thường do mất cân bằng nội tiết.

Dự phòng loãng xương sau mãn kinh ở những phụ nữ có nguy cơ gãy xương cao mà không dung nạp hoặc chống chỉ định với các thuốc và biện pháp phòng chống loãng xương khác.

Điều trị giảm nhẹ ung thư tuyến tiền liệt (không mổ được và đang tiến triển).

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

#### Chống chỉ định

Phù mạch.

Mẫn cảm với estrogen.

Nghi ngờ hoặc đang mang thai.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen (ví dụ ung thư nội mạc tử cung).

Có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Tiền sử hoặc hiện tại huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nhồi máu phổi. Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư vú (ngoại trừ điều trị giảm nhẹ ung thư vú di căn ở phụ nữ sau mãn kinh và nam giới).

Tiền sử hoặc hiện tại bị tắc động mạch do huyết khối (ví dụ nhồi máu cơ tim, đột quỵ).

Đã biết có thiếu hụt protein C, protein S, antithrombin hoặc có rối loạn huyết khối do nguyên nhân khác.

Suy gan hoặc bệnh gan.

Suy tuyến cận giáp.

#### Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không có thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung, làm phiến đồ âm đạo - cổ tử cung (PAP smear) định kỳ để loại trừ và phát hiện sớm ung thư cổ tử cung - âm đạo.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Phải dùng thận trọng estrogen ở người bệnh xương chuyển hóa kết hợp tăng calci huyết, các bệnh về nội tiết (đái tháo đường, Basedow).

Những người bị đái tháo đường, tăng cholesterol huyết, tăng huyết áp, lupus ban đỏ hệ thống, béo phì, hút thuốc lá, tiền sử huyết khối tĩnh mạch khi sử dụng estrogen liên hợp sẽ tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu, nhồi máu phổi, đột quỵ, nhồi máu cơ tim. Phải ngừng estrogen ngay khi có nghi ngờ có bệnh lý nêu trên.

Thận trọng khi dùng cho những người có tiền sử gia đình có người bị ung thư vú hoặc tiền sử bản thân có khối u vú lành tính vì có nguy cơ cao dẫn đến ung thư vú.

Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung phụ thuộc liều và thời gian dùng estrogen, nguy cơ cao nhất nếu dùng > 5 năm và kéo dài ngay cả sau khi ngừng thuốc.

Mặc dù nguy cơ ung thư buồng trứng ở phụ nữ sau mãn kinh thấp nhưng vẫn thận trọng khi sử dụng cho những phụ nữ có tiền sử gia đình ung thư buồng trứng.

Phải dùng thận trọng ở những người bệnh trong tình trạng có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ suy tim, suy thận).

Estrogen có thể gây ra tắc mạch võng mạc, ngừng thuốc ngay nếu thấy đau nửa đầu, rối loạn thị lực, rối loạn trường nhìn.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân hen phế quản, động kinh, u máu gan, phù mạch, đau nửa đầu, porphyrin niệu hoặc lupus ban đỏ hệ



thống vì tăng nguy cơ xuất hiện đợt kịch phát.

Sử dụng estrogen thận trọng ở những người có tiền sử vàng da tắc mật.

Estrogen làm ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid: Tăng HDL và giảm LDL; ngoài ra làm tăng triglycerid ở những phụ nữ đã có triglycerid cao, phải ngừng điều trị nếu có viêm tụy.

Estrogen có thể làm tăng Thyroid Binding Protein làm tăng nồng độ hormon tuyến giáp toàn phần. Những phụ nữ điều trị hormon tuyến giáp thay thế cần phải dùng liều cao hơn khi đồng thời sử dụng estrogen.

Người có bệnh sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Sử dụng estrogen có thể làm thay đổi kết quả một số xét nghiệm (các yếu tố đông máu, lipid huyết, test dung nạp glucose, binding protein). Liều dùng, đường dùng, loại estrogen/progestin có ảnh hưởng đến sự thay đổi này.

Những người già cần tránh sử dụng dạng uống estrogen (có hoặc không phối hợp progestin) vì có tăng nguy cơ ung thư vú và nội mạc tử cung, cũng như ít có khả năng bảo vệ mạch máu và trí tuệ. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng estrogen cho phụ nữ từ 65 tuổi trở lên.

**Thời kỳ mang thai**

Estrogen có thể gây độc nặng cho thai khi dùng cho người mang thai. Thuốc không được dùng khi mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm lượng và chất của sữa. Phải quyết định, hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, căn cứ vào nhu cầu điều trị.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.

*Thường gặp*

TKTW: đau đầu, đau nửa đầu, chóng mặt, dị cảm, trầm cảm, rối loạn xúc cảm.

Tiêu hóa: đau bụng, buồn nôn, nôn, đầy hơi trướng bụng, co cứng cơ bụng, ỉa chảy, táo bón.

Tim mạch: phù mạch, đau ngực.

Hô hấp: viêm phế quản, viêm mũi, triệu chứng giống cúm, viêm xoang, ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm họng.

Da: ngứa, nổi da, trứng cá.

Toàn thân: tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: đau vú, thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida*.

Mắt: không dung nạp kính sát trùng, rối loạn thị lực.

Thần kinh cơ và xương: đau lưng, yếu cơ.

*Ít gặp*

Da: Rậm lông hoặc rụng tóc, hói đầu.

Thần kinh: múa giật.

Nội tiết chuyển hóa: giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

*Hiếm gặp*

Tăng huyết áp, huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng đông máu.

Sa sút trí tuệ, mất ngủ, phản vệ hoặc quá mẫn, giảm calci huyết, chuột rút, ngứa, mày đay, khối u ác tính.

Vàng da ứ mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Buồn nôn và nôn là một phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng tác dụng này có thể hết sau một thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen. Có thể cần phải bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

**Liều lượng và cách dùng**

*Điều trị các triệu chứng tiền mãn kinh và mãn kinh, bao gồm dự phòng loãng xương tuổi mãn kinh:* 0,3 - 1,25 mg uống hàng ngày, liên tục hoặc theo chu kỳ (3 tuần uống và 1 tuần nghỉ thuốc). Ở phụ nữ còn tử cung, estrogen liên hợp dùng phối hợp thêm với progestogen như một phần của chu kỳ (xem estradiol và estron).

*Liệu pháp tại chỗ âm đạo để điều trị viêm teo âm đạo do mãn kinh:* 0,5 - 2 g kem 0,0625% hàng ngày/trong 3 tuần của chu kỳ 4 tuần. Nếu dùng lâu ở nữ còn tử cung cần cho progestogen theo chu kỳ.

*Suy buồng trứng tiền phát hoặc cắt bỏ buồng trứng:* 1,25 mg uống hàng ngày theo chu kỳ; giảm năng tuyến sinh dục nữ: 2,5 - 7,5 mg uống hàng ngày theo chu kỳ.

*Chảy máu tử cung bất thường:* 25 mg tiêm tĩnh mạch chậm. Nếu cần, tiêm lặp lại sau 6 đến 12 giờ. Cũng có thể tiêm bắp.

*Điều trị giảm nhẹ ung thư tuyến tiền liệt:* Uống 1,25 - 2,5 mg, mỗi ngày 3 lần. Cần thận trọng đối với người có tiền sử nhồi máu cơ tim.

*Điều trị giảm nhẹ ung thư vú ở nam giới và phụ nữ sau mãn kinh:* Uống 10 mg, 3 lần mỗi ngày, trong ít nhất 3 tháng.

**Tương tác thuốc**

*Tránh phối hợp* estrogen liên hợp với: Anastrozol, dehydroepiandrosteron, exemestan, hemin, indium 111 capromab pendetid, ospemifen.

*Tăng tác dụng/độc tính:* Estrogen liên hợp có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc: anthrax immune globin, thuốc ức chế C1, corticosteroid (dạng tác dụng toàn thân), lenalidomid, ospemifen, ropinirol, thalidomid, dẫn chất theophyllin, tipranavir, tizanidin.

Estrogen 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, ranolazin.

*Giảm tác dụng:*

Estrogen liên hợp có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của anastrozol, thuốc chống đông máu, chenodiol, exemestan, hemin, hyaluronidase, indium 111 capromab pendetid, ospemifen, somatropin, tinh chất tuyến giáp, ursodiol.

Estrogen liên hợp có thể bị giảm nồng độ/tác dụng bởi bosentan, cannabis, các chất cảm ứng CYP1A2, CYP3A4, cryptoteron, dabrafenib, deferasirox, enzalutamid, mitotan, osimertinib, siltuximab, cô 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. Do đó tránh uống rượu khi dùng thuốc.

**Tương kỵ**

Dung dịch đã pha tương hợp với dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5% và đường nghịch chuyển; tương kỵ với dung dịch có pH acid, như protein hydrolysat hoặc acid ascorbic.

**Quá liều và xử trí**

Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở



trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể thấy chảy máu khi ngừng thuốc.

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

### ETAMSYLAT

**Tên chung quốc tế:** Etamsylate.

**Mã ATC:** B02BX01.

**Loại thuốc:** Thuốc cầm máu.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 250 mg, 500 mg.

Dung dịch tiêm: 250 mg/2 ml.

**Dược lực học**

Etamsylat là một thuốc cầm máu. Thuốc duy trì sự ổn định của thành mao mạch và hiệu chỉnh sự kết dính bất thường của tiểu cầu. Etamsylat được dùng để phòng và kiểm soát chảy máu ở các mạch máu nhỏ.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Etamsylat được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 500 mg, C<sub>max</sub> đạt 15 microgam/ml sau 4 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 500 mg, nồng độ trong huyết tương đạt được là 30 microgam/ml sau 1 giờ. Nửa đời trong huyết tương khi tiêm tĩnh mạch là 1,9 giờ và tiêm bắp là 2,1 giờ.

**Phân bố:** Thuốc liên kết với protein trong huyết tương vào khoảng 95%. Etamsylat phân bố được vào sữa mẹ.

**Thải trừ:** Etamsylat được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi qua nước tiểu (> 80%). Nửa đời thải trừ khoảng 8 giờ với đường uống.

**Chỉ định**

Giảm mất máu trong phẫu thuật (như trong tai mũi họng, nhãn khoa, phụ khoa), đặc biệt là mất máu dạng mảng, đang dùng thuốc chống đông máu.

Chảy máu ở mạch máu nhỏ.

Điều trị mất máu trong thời gian ngắn trong chứng rong kinh (đa kinh) không do các nguyên nhân cơ năng. Etamsylat hiệu quả kém hơn các phương pháp điều trị khác trong việc kiểm soát chảy máu kinh nguyệt nhiều (acid tranexamic, acid mefenamic), vì vậy thuốc không được khuyến cáo.

**Chống chỉ định**

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Mẫn cảm với etamsylat.

**Thận trọng**

Trước khi dùng thuốc, cần loại trừ nguyên nhân về cấu trúc, giải phẫu gây rong kinh hoặc u xơ tử cung.

Thận trọng khi dùng etamsylat cho người đang hoặc đã có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch (như đột quy, nghẽn động mạch phổi, nghẽn tĩnh mạch sâu) vì có liên quan với sự tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo.

Chú ý chế phẩm etamsylat có chứa sulfite có thể gây phản ứng dị ứng nghiêm trọng và gây co thắt phế quản.

Thận trọng với bệnh nhân hen, dị ứng hoặc có tiền sử phản ứng dị ứng với thuốc do các chế phẩm etamsylat có chứa natri sulfite có thể gây hoặc làm nặng thêm phản ứng kiểu phản vệ.

Một số trường hợp xuất hiện sốt khi dùng etamsylat và tái phát khi dùng nhắc lại. Trong trường hợp đó nên ngừng điều trị.

**Thời kỳ mang thai**

Dữ liệu dùng etamsylat ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Thực nghiệm trên động vật không thấy có bằng chứng về độc tính trên

sinh sản. Để thận trọng, nhà sản xuất khuyến tốt nhất là nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Không nên dùng cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú vì thuốc phân bố được qua sữa mẹ.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

**Thường gặp**

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Khác: sốt, đau đầu, ban da.

**Ít gặp**

Tim mạch: tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo, hạ huyết áp.

*Chưa xác định được tần suất*

Huyết học: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính.

Khác: mề đay.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu người bệnh đau đầu, ban da thì cần giảm liều. Nếu người bệnh xuất hiện phản ứng tăng nhạy cảm như mề đay, cần ngừng thuốc.

Uống etamsylat sau khi ăn giúp hạn chế rối loạn tiêu hóa.

**Liều lượng và cách dùng**

**Điều trị ngắn hạn mất máu trong chứng rong kinh:** Uống 500 mg/lần × 4 lần/ngày, trong thời gian kinh nguyệt.

**Kiểm soát chảy máu sau khi phẫu thuật:**

Người lớn:

Trước phẫu thuật: có thể uống 500 mg/lần × 3 lần/ngày, trong 3 ngày; hoặc trước khi phẫu thuật 1 giờ tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch liều 500 mg.

Trong phẫu thuật: Có thể dùng liều tiêm tĩnh mạch 500 mg nếu cần. Sau phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp liều 250 mg/lần × 2 lần/ngày; hoặc uống 500 mg/lần × 3 lần/ngày.

Đối với cấp cứu: Tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 500 - 750 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ em: Dùng 1/2 liều người lớn.

**Chú ý:** Có thể hòa tan dung dịch tiêm trong 1/2 cốc nước để uống, cũng có thể dùng để băng bó cầm máu tại chỗ.

**Tương tác thuốc**

Hiện chưa có dữ liệu phát hiện những tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

**Tương kỵ**

Hiện không có dữ liệu. Không trộn dung dịch tiêm etamsylat với thuốc nào khác.

**Quá liều và xử trí**

Chưa ghi nhận trường hợp quá liều etamsylat. Điều trị triệu chứng nếu cần.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

### ETANERCEPT

**Tên chung quốc tế:** Etanercept.

**Mã ATC:** L04AB01.

**Loại thuốc:** Thuốc điều trị viêm khớp dạng thấp DMAR, chế phẩm sinh học.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Bút tiêm: 25 mg, 50 mg.

Bột pha tiêm: 10 mg, 25 mg và 50 mg.

**Dược lực học**

Etanercept, một dạng tái tổ hợp của p75 TNFR gắn với đoạn