

làm nặng thêm nhiễm khuẩn đã có. Cần tham vấn nguy cơ nhiễm khuẩn khi đang dùng thuốc và có chấn thương mắt. Sau khi điều trị kéo dài với corticoid ở mắt, phải kiểm tra kỹ nhiễm nấm giác mạc. Ngừng điều trị đột ngột khi đang dùng thuốc liều cao và kéo dài có thể gây ra một đợt viêm mới.

Trong khi điều trị, không nên đeo kính sát tròng (cứng hay mềm). Trẻ em dưới 2 tuổi: Hiệu quả và tính an toàn chưa được xác định.

#### Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của thuốc này trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Tránh dùng fluorometholon kéo dài hoặc thường xuyên cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Dùng thận trọng đối với người đang cho con bú, nhất là dùng kéo dài.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Ít gặp

Mắt: kích ứng, sung huyết, rối loạn thị giác nhất thời sau khi nhỏ thuốc.

##### Hiếm gặp

Nhiễm khuẩn: mắt (nặng lên hoặc thứ phát).

Miễn dịch: dị ứng.

Thần kinh: thay đổi thị trường (liên quan đến glôcôm).

Mắt: đục thể thủy tinh dưới bao, glôcôm, giảm thị lực, ngứa mắt.

Toàn thân: chàm lớn.

##### Rất hiếm gặp

Mắt: Thùng giác mạc.

Chưa xác định được tần suất

Tăng nhãn áp.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phần lớn đều nhẹ. Phải theo dõi sát nhiễm khuẩn ở mắt, nhãn áp và tránh dùng thuốc kéo dài.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Nhỏ hoặc bôi thuốc vào túi kết mạc của mắt bị bệnh. Dùng hỗn dịch: Lắc mạnh trước khi dùng. Không nên dùng thuốc đột ngột mà phải giảm dần liều lượng.

##### Liều dùng

Người lớn và trẻ em  $\geq 2$  tuổi:

##### Điều trị viêm mắt:

Hỗn dịch fluorometholon 0,1%: 2 - 4 lần/ngày, mỗi lần 1 - 2 giọt.

Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị có thể tăng liều tới mỗi lần 1 giọt, cách 4 giờ nhỏ một lần.

Hỗn dịch fluorometholon 0,25%: 2 - 4 lần/ngày, mỗi lần 1 giọt.

Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị có thể tăng liều tới mỗi lần 1 giọt, cách 4 giờ nhỏ một lần.

Thuốc mỡ fluorometholon 0,1%: 1 - 3 lần/ngày, mỗi lần 1 khoảng 1,3 cm. Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị có thể tăng liều tới mỗi lần 1,3 cm, cách 4 giờ bôi một lần.

Hỗn dịch fluorometholon acetat 0,1%: 1 - 2 giọt/lần, 4 lần/ngày.

Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị, có thể tăng liều tới mỗi lần 2 giọt, cách 2 giờ nhỏ một lần.

##### Điều trị nhiễm khuẩn mắt:

Dạng hỗn dịch fluorometholon kết hợp natri sulfacetamid: 4 lần/ngày, mỗi lần 1 giọt.

Dạng hỗn dịch fluorometholon acetat kết hợp tobramycin: 1 - 2 giọt/lần, cách 4 - 6 giờ nhỏ một lần. Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị có thể tăng liều tới mỗi lần 1 - 2 giọt, cách 2 giờ nhỏ một lần.

**Chú ý:** Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, có thể xê dịch từ vài ngày đến vài tuần. Cần đánh giá bệnh nhân có cải thiện tình trạng bệnh trong vòng

2 - 14 ngày hay không. Nếu tình trạng bệnh không được cải thiện thì ngừng thuốc và bắt đầu áp dụng liệu pháp khác. Ở bệnh nhân mạn tính, cần giảm dần số lần dùng thuốc trước khi ngừng thuốc.

#### Tương tác thuốc

Trong trường hợp dùng thêm các chế phẩm nhỏ mắt khác, giãn cách 10 phút giữa các lần nhỏ các thuốc. Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện.

Hỗn dịch fluorometholon và natri sulfacetamid không tương thích với dung dịch nhỏ mắt có ion bạc.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## FLUOROURACIL

**Tên chung quốc tế:** Fluorouracil.

**Mã ATC:** L01BC02.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư, loại chống chuyển hóa.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm: 250 mg/10 ml; lọ tiêm: 500 mg/10 ml, 500 mg/20 ml, 1 g/20 ml.

Lọ tiêm lượng lớn nhiều liều: 2,5 g/100 ml, 5 g/100 ml.

Viên nang: 250 mg.

Kem dùng ngoài: 1%, 5%.

Dung dịch dùng ngoài: 1%, 2%, 5%.

#### Dược lực học

Fluorouracil là thuốc chống chuyển hóa pyrimidin có fluor. Khi fluorouracil chuyển hóa theo con đường đồng hóa, thuốc phong bế phản ứng methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidilic. Do đó fluorouracil cản trở sự tổng hợp acid deoxyribonucleic (DNA) và ức chế ở mức độ kém hơn sự tạo thành acid ribonucleic (RNA). Vì DNA và RNA cần thiết cho sự phân chia và phát triển tế bào, mà fluorouracil lại gây ra thiếu thymin, nên làm cho sự phát triển mất cân bằng và tế bào bị chết. Hiệu quả thiếu hụt DNA và RNA càng rõ nét ở các tế bào phát triển nhanh và tốc độ fluorouracil thâm nhập vào tế bào càng nhanh. Fluorouracil tác động đặc hiệu lên pha S của chu kỳ phân bào.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Fluorouracil thường dùng tiêm tĩnh mạch và có nửa đời chuyển hóa ngắn. Mặc dù thuốc vẫn có hoạt tính khi uống, nhưng sinh khả dụng không ổn định.

Khi dùng tại chỗ, khoảng 6% lượng thuốc được hấp thu nhưng không đủ gây tác dụng toàn thân. Thuốc có tác dụng mạnh lên các tế bào đang tăng sinh nhanh. Sự đáp ứng điều trị bắt đầu là ban đỏ, tạo mụn nước, trợt da, loét nông, hoại tử và cuối cùng tái tạo lại biểu mô.

**Phân bố:** Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào các khối u, niêm mạc tiêu hóa, tủy xương, gan và các mô khác của cơ thể. Mặc dù ít tan trong mỡ nhưng fluorouracil dễ dàng thấm qua hàng rào máu - não và phân bố vào dịch não tủy và mô não. Nồng độ của thuốc hoặc của các chất chuyển hóa của thuốc trong khối u cao hơn ở các mô xung quanh hoặc mô bình thường. Trong một số khối u, thuốc tồn tại lâu hơn so với ở mô lành.

**Chuyển hóa, thải trừ:** Nửa đời thải trừ trung bình khỏi huyết tương của thuốc tiêm tĩnh mạch vào khoảng 16 phút (từ 8 đến 20 phút) và phụ thuộc vào liều dùng. Không còn thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch được 3 giờ.

7 - 20% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu sau 6 giờ, trong số này tới hơn 90% thải trừ ngay giờ đầu. Phần còn lại bị chuyển hóa ở gan tạo ra các chất giáng hóa (carbon dioxyd, urê, alpha-fluoro-beta-alanin) không có hoạt tính. Các chất này cũng được bài xuất qua nước tiểu sau 3 - 4 giờ.

**Chỉ định**

Adenocarcinom (ung thư biểu mô tuyến) ống tiêu hóa đại tràng, trực tràng.

Ung thư vú.

Ung thư đầu, cổ, gan, tụy.

Carcinom (ung thư biểu mô) buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, gan và tụy.

Dùng ngoài da: Điều trị tổn thương da nông ác tính và tiền ác tính; dày sừng tuổi già; dày sừng quang hóa; u sừng gai; bệnh Bowen; carcinom nông tế bào đáy. Carcinom tế bào đáy và tế bào vảy xuyên sâu thường không đáp ứng với liệu pháp fluorouracil. Thuốc chỉ được dùng tạm thời khi không có phương pháp điều trị nào khác.

**Chống chỉ định**

Dị ứng với thuốc.

Suy dinh dưỡng.

Người bị suy tủy, bạch cầu  $\leq 5\ 000/\text{mm}^3$ , tiểu cầu  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ . Nhiễm khuẩn nặng.

Người bị phẫu thuật lớn trong tháng trước đó.

Người bị thiếu hụt enzym dihydroxypyrimidin dehydrogenase (DPD).

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

**Thận trọng**

Fluorouracil là thuốc có độc tính cao, chỉ số điều trị rất thấp. Thuốc có độc tính cao với máu, gây chảy máu đường tiêu hóa, thậm chí tử vong. Thuốc chỉ được dùng dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu chữa ung thư và các chất chống chuyển hóa. Người bệnh cần nằm viện, ít nhất trong đợt điều trị đầu tiên. Cần báo cho người bệnh biết về tác dụng độc hại có thể xảy ra, đặc biệt là các biểu hiện ở miệng.

Nếu xảy ra nôn không khác phục được, phải ngừng thuốc ngay. Hàng ngày phải hỏi người bệnh và khám miệng để phát hiện sớm viêm miệng. Nếu có các biểu hiện viêm miệng như đỏ niêm mạc miệng, loét trong miệng, hoặc các biểu hiện viêm họng thực quản như đau cổ, khó nuốt, cần phải ngừng thuốc. Nếu xuất hiện ia chảy, loét hoặc chảy máu dạ dày hoặc xuất huyết ở bất cứ nơi nào, đều phải ngừng thuốc ngay.

Do leucovorin làm tăng độc tính của thuốc, nên khi phối hợp leucovorin với fluorouracil cần hết sức thận trọng với người cao tuổi và người bệnh suy nhược vì những đối tượng này rất nhạy cảm với độc tính của fluorouracil.

Cần đếm bạch cầu trước mỗi lần dùng fluorouracil. Nếu lượng bạch cầu giảm nhanh hoặc dưới  $3\ 500/\text{mm}^3$  hoặc nếu số lượng tiểu cầu dưới  $100\ 000/\text{mm}^3$  phải ngừng dùng thuốc. Nếu số lượng bạch cầu dưới  $2\ 000/\text{mm}^3$ , người bệnh phải được cách ly và cần có các biện pháp thích hợp để ngăn chặn nhiễm khuẩn.

Người bệnh suy dinh dưỡng, suy tủy xương do các đợt điều trị trước hoặc bị thâm nhiễm các tế bào ác tính, càng có thể dễ bị ngộ độc nặng với fluorouracil. Cần dùng hết sức thận trọng cho người bệnh đã xạ trị liều cao, nhất là ở vùng chậu, hoặc đã dùng các tác nhân alkyl hóa, và các người bệnh suy gan, thận, đặc biệt là những người đã có di căn rộng vào cả tủy xương.

Giảm liều ở người bị suy gan hoặc suy thận.

Độc tính của thuốc tăng ở người bị thiếu hụt DPD do di truyền, ngay cả khi dùng thuốc bôi. Phải ngừng thuốc nếu có triệu chứng do thiếu DPD.

Thuốc bôi ngoài phải rất cẩn thận ở vùng gần mắt, mũi, mồm. Có thể gây ngộ độc toàn thân khi bôi ở vùng loét rộng. Không được bôi thuốc lên niêm mạc. Không được băng bịt vùng bôi thuốc; tránh tia cực tím khi dùng thuốc và ngay sau khi ngừng điều trị vì tia cực tím làm tăng phản ứng viêm.

**Thời kỳ mang thai**

Chống chỉ định.

**Thời kỳ cho con bú**

Chống chỉ định.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp hoặc rất thường gặp*

Viêm miệng, viêm họng thực quản (dẫn tới tróc vảy và loét), ia chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn.

Giảm bạch cầu sau mỗi đợt điều trị. Số lượng bạch cầu giảm thấp nhất sau ngày thứ 9 đến ngày thứ 14 của đợt điều trị đầu tiên, đôi khi dài tới ngày 20. Vào ngày thứ 30, bạch cầu trở lại bình thường. Rụng tóc và viêm da có thể gặp ở nhiều trường hợp. Viêm da hay gặp nhất là rát sần ngứa ở các chi, ở thân người ít gặp hơn, và thường hồi phục khi điều trị triệu chứng.

Ban đỏ quanh vùng da tổn thương khi dùng ngoài.

*Ít gặp*

Máu: giảm các huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Tim mạch: thiếu máu cục bộ cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp, hạ huyết áp, suy tim.

Tiêu hóa: loét và chảy máu thực quản, dạ dày, ruột.

Dị ứng: choáng phản vệ và dị ứng toàn thân.

Thần kinh: hội chứng tiểu não cấp (có thể vẫn tồn tại sau khi đã ngừng thuốc), rung giật nhãn cầu, đau đầu, rối loạn tiểu não (nói khó, đi lảo đảo).

Da: khô da, nứt nẻ, nhạy cảm ánh sáng được biểu hiện bằng ban đỏ hoặc tăng nhiễm sắc tố da, nhiễm sắc tố tinh mạch; loạn cảm ban đỏ ở gan bàn tay và gan bàn chân, đau nhói chân và tay ban đỏ, phỏng rộp; rụng móng.

Mắt: hẹp ống lệ, thay đổi thị lực, chảy nước mắt, sợ ánh sáng, viêm kết mạc.

Tâm thần: mất phương hướng, lú lẫn, sáng khoái.

Tai biến khác: viêm tĩnh mạch huyết khối, chảy máu cam, thay đổi móng (kể cả mất móng tay chân).

**Liều lượng và cách dùng**

Có nhiều cách dùng fluorouracil trong điều trị carcinom. Sau đây là những ví dụ có tính hướng dẫn:

*Những chú ý khi thao tác:*

Fluorouracil gây kích ứng khi tiếp xúc với da và niêm mạc.

Ống tiêm: Chi nhân viên được đào tạo sử dụng các thuốc độc tế bào mới được mở ống thuốc; người mang thai tránh thao tác. Khi pha chế dung dịch, phải tiến hành ở một nơi riêng, thao tác trên khay rửa được hoặc trên giấy thấm dùng một lần, có mặt dưới bằng chất dẻo. Cần đeo kính bảo vệ mắt, đi găng tay dùng một lần, đeo khẩu trang, mặc áo choàng dùng một lần. Bơm tiêm và bộ truyền dịch phải lắp ráp cẩn thận tránh rò rỉ.

Khi hoàn tất công việc, phải vệ sinh sạch các mặt tiếp xúc với thuốc (mặt bàn, mặt sàn), rửa sạch mặt và tay.

Viên nang: Các viên lạnh, không vỡ, ít nguy cơ nhiễm bẩn, nhưng vẫn phải tuân thủ yêu cầu vệ sinh tốt, tránh cầm trực tiếp bằng tay.

Người có thai không được thao tác.

*Hướng dẫn cách tiêu hủy rác thải:*

Các vật sắc nhọn phải để vào thùng đựng thích hợp.

Phải thấm bằng bông các dung dịch ống tiêm phế thải, rồi cho vào hai lần túi polyethylen hàn kín.

Các phương tiện dùng một lần phải cho vào túi nhựa dẻo sau khi dùng.

Tất cả phải được thiêu cháy cùng với rác thải bệnh viện.

*Sơ cứu:*

Nếu vào mắt: Rửa ngay với nhiều nước và dùng các biện pháp

chữa trị.

Nếu tiếp xúc với da: Rửa kỹ với nước xà phòng, bỏ ngay quần áo bị dính fluorouracil.

Nếu hít và uống phải thuốc: Phải dùng ngay các biện pháp chữa trị.

**Đường tĩnh mạch cho người lớn:**

Fluorouracil có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều dùng thường dựa vào thể trọng người bệnh. Nếu béo phì, hoặc tăng trọng do phù cổ trướng hoặc các dạng giữ nước khác thì tính theo trọng lượng lý tưởng. Liều dưới đây có thể giảm đi 1/3 hoặc 1/2 nếu thể trạng người bệnh dinh dưỡng kém, sau phẫu thuật lớn (trong vòng 30 ngày), suy tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), suy gan, suy thận.

**Điều trị khởi đầu:**

Có thể truyền hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng truyền được ưa dùng hơn vì ít độc hơn.

**Truyền tĩnh mạch:**

15 mg/kg/ngày, không quá 1 g cho 1 lần truyền. Thuốc được hòa trong 500 ml dextrose 5% hoặc 500 ml natri clorid 0,9%, truyền tốc độ 40 giọt/phút trong 4 giờ, hoặc truyền trong 30 - 60 phút, hoặc truyền liên tục trong 24 giờ. Liều hàng ngày này được truyền liên tiếp cho đến khi độc tính xuất hiện hoặc cho đến khi được 12 - 15 g. Đây là cho 1 đợt điều trị. Một số người bệnh dùng tới 30 g với liều tối đa 1 g/ngày. Liều hàng ngày không bao giờ được quá 1 g. Giữa 2 đợt điều trị nên nghỉ 4 - 6 tuần.

**Tiêm tĩnh mạch:**

12 mg/kg/ngày, liên 3 - 4 ngày (tối đa là 0,8 - 1 g/ngày). Nếu không xuất hiện ngộ độc thuốc có thể dùng tiếp 6 mg/kg/ngày vào ngày thứ 5, thứ 7 và thứ 9. Nếu xuất hiện nhiễm độc thì ngừng cho đến khi các dấu hiệu ngộ độc rút mới dùng liều tiếp theo. Một cách khác là dùng liều 15 mg/kg, 1 lần/tuần trong suốt cả đợt điều trị, như vậy không cần dùng liều khởi đầu nữa. Sau đó 4 - 6 tuần lặp lại; hoặc mỗi tuần dùng liều duy trì 5 - 15 mg/kg, tới liều tối đa là 1 g mỗi tuần.

**Truyền vào động mạch vùng:**

Việc truyền thuốc liên tục vào động mạch nuôi dưỡng khối u cho kết quả tốt hơn so với dùng đường toàn thân qua truyền tĩnh mạch, đồng thời giảm được độc tính. Liều thường dùng 5 - 7,5 mg/kg/ngày.

**Phác đồ dùng fluorouracil kết hợp với acid folinic:** a) truyền tĩnh mạch chậm 200 mg acid folinic (calci folinat)/m<sup>2</sup> sau đó tiêm ngay tĩnh mạch fluorouracil liều 370 mg/m<sup>2</sup>, dùng trong 5 ngày liên tiếp sau đó cứ 4 - 5 tuần lại lặp lại; b) acid folinic 20 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracil 425 mg/m<sup>2</sup> trong 5 ngày liên tiếp, sau đó cứ 4 - 5 tuần lại lặp lại; c) liều acid folinic khởi đầu là 200 mg/m<sup>2</sup>, tiếp theo là liều fluorouracil khởi đầu 400 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch rồi 600 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch liên tục, dùng trong 2 ngày liên tiếp; cứ 2 tuần lại lặp lại.

**Phối hợp với xạ trị:**

Sự phối hợp này có hiệu quả tốt trong một vài loại tổn thương di căn ở phổi và có tác dụng giảm đau cho những trường hợp tái phát không thể mổ được. Dùng theo liều thông thường.

**Đường uống:**

Có thể dùng nang hoặc dung dịch uống. Không dùng đường uống khi dùng fluorouracil lần đầu tiên như thuốc duy nhất để điều trị tạm thời carcinom.

Dùng đường uống có thể có lợi trong: Điều trị tạm thời cùng phối hợp với các thuốc khác; điều trị duy trì dài ngày, tuần 1 lần; điều trị phòng ngừa sau phẫu thuật, tuần 1 lần; có chỉ định dùng fluorouracil, nhưng không thể tiêm được.

Liều duy trì là 15 mg/kg, mỗi tuần 1 lần. Trong điều trị tạm thời, để đạt tác dụng điều trị nhanh hơn, dùng liều 15 mg/kg/ngày, trong 6 ngày liên. Sau đó dùng liều duy trì 15 mg/kg/lần/tuần. Liều mỗi

ngày không quá 1 g. Nên uống thuốc sau bữa ăn, với nước.

Không được pha uống làm nhiều lần.

**Người cao tuổi:** Dùng tương tự như người trẻ, mặc dù tỷ lệ các tác dụng phụ cao hơn.

**Trẻ em:** Chưa có liều khuyến cáo để dùng cho trẻ em.

**Một phác đồ thường dùng để điều trị ung thư vú giai đoạn sớm.**

Liều dùng 600 mg/m<sup>2</sup>, vào các ngày 1 và 8 của mỗi chu kỳ điều trị, phối hợp với cyclophosphamid 100 mg/m<sup>2</sup>, vào các ngày từ 1 tới 14 và methotrexat 40 mg/m<sup>2</sup>, vào các ngày 1 và 8 của mỗi chu kỳ. Ở người bệnh trên 60 tuổi, liều khởi đầu giảm còn 400 mg/m<sup>2</sup> và methotrexat giảm còn 30 mg/m<sup>2</sup>. Phải giảm liều dùng nếu xuất hiện hiện tượng ức chế tủy xương. Chu kỳ điều trị thường nhắc lại hàng tháng (nghĩa là cho nghỉ 2 tuần giữa 2 chu kỳ điều trị) với tổng số là 6 - 12 chu kỳ (nghĩa là 6 - 12 tháng điều trị). Tính ưu việt hơn hẳn của chế độ điều trị 12 tháng so với 6 tháng chưa được chứng minh.

**Dùng ngoài:**

Ở nồng độ tương đương, dạng dung dịch có hiệu lực hơn dạng kem.

Bệnh dày sừng quang hóa (multiple actinic keratoses):

Ở vùng cổ và đầu, dùng loại dung dịch hoặc kem 1 - 2%, ngày 2 lần. Tổn thương ở các vùng khác, dùng loại 5%.

Đáp ứng đặc trưng sau khi bôi fluorouracil tại chỗ là nổi ban đỏ, sau đó làm vẩy, ngứa cảm đau, tạo mụn nước, trợt da, loét, hoại tử, tái tạo biểu mô. Bôi thuốc tiếp tục cho đến khi trợt da, loét và hoại tử, thường cần 2 - 6 tuần.

Ở những chỗ khác không phải cổ và đầu (ví dụ: bàn tay hoặc cánh tay) có thể cần tăng lần bôi, kéo dài thời gian điều trị, hoặc phối hợp điều trị ban đầu và tạm thời với bôi tretinoin. Sự liền hoàn toàn vết tổn thương có thể chưa thấy trước khi ngừng điều trị 1, 2 tháng. Có thể nhanh chóng liền các tổn thương hơn nếu bôi corticoid sau khi ngừng fluorouracil.

**Carcinom nông tế bào đáy:**

Chỉ dùng loại chế phẩm 5%. Bôi 2 lần/ngày trong ít nhất 3 - 6 tuần; cũng có thể cần đến 10 - 12 tuần tổn thương mới lành. Sau một thời gian điều trị hợp lý, cần đánh giá để xác định kết quả điều trị.

**Tương tác thuốc**

Không dùng đồng thời với natalizumab, vắc xin (sống).

Fluorouracil làm tăng nồng độ/tác dụng của carvedilol, cơ chất CYP2C9, natalizumab, phenytoin, vắc xin (sống), thuốc kháng vitamin K.

Fluorouracil làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bất hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Gemcitabin, leucovorin - levoleucovorin, sorafenib, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của fluorouracil.

Echinacea, sorafenib làm giảm nồng độ/tác dụng của fluorouracil.

Một số thuốc được dùng để điều hòa tác dụng của fluorouracil nhằm làm tăng tác dụng của thuốc, nhất là trong điều trị ung thư đại - trực tràng: acid folinic, interferon alpha, methotrexat.

Một số thuốc làm tăng tác dụng chống ung thư và độc tính của fluorouracil như: methotrexat, metronidazol, leucovorin, alopurinol, cimetidin.

**Tương kỵ**

Fluorouracil tương kỵ với carboplatin, cisplatin, cytarabin, diazepam, doxorubicin, các anthracyclin khác và có thể cả methotrexat. Khi dùng phối hợp với fluorouracil, các thuốc này phải dùng riêng.

Thuốc pha trong dung dịch có kiềm tính, do đó tránh pha trộn với các thuốc có tính acid.

Dùng nước cam, nước hoa quả để pha loãng fluorouracil để uống sẽ gây tưa và làm giảm hấp thu thuốc.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, ức chế tủy xương (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt).

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Người bệnh có biểu hiện quá liều fluorouracil nên được kiểm tra công thức máu ít nhất trong 4 tuần. Nếu có xuất hiện bất thường, cần điều trị phù hợp.

**Cập nhật lần cuối:** 2018.

**FLUOXETIN**

**Tên chung quốc tế:** Fluoxetine.

**Mã ATC:** N06AB03.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, thuốc chống trầm cảm.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thường dùng dưới dạng fluoxetin hydroclorid.

Viên nén: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 60 mg.

Viên phân tán: 20 mg.

Nang: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg.

Nang giải phóng kéo dài: 90 mg.

Dung dịch uống: 20 mg/5 ml.

**Dược lực học**

Fluoxetin là thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm ức chế chọn lọc thu hồi serotonin (SSRI). Cơ chế tác dụng của fluoxetin là ức chế chọn lọc sự thu hồi serotonin ở màng trước synap, làm tăng nồng độ serotonin tại synap, từ đó làm thay đổi nhiều chức năng ở hệ TKTW liên quan đến dẫn truyền serotonin và có tác dụng chống trầm cảm. Fluoxetin hầu như không có tác dụng lên sự thu hồi noradrenalin hay dopamin; không kháng cholinergic, không kháng histaminergic và không ức chế  $\alpha_1$ -adrenergic ở liều điều trị.

**Dược động học**

Fluoxetin được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa sau khi uống, sinh khả dụng đường uống tối thiểu là 60 - 80%, sinh khả dụng không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống 6 - 8 giờ. Fluoxetin liên kết mạnh với protein huyết tương (xấp xỉ 95%) và phân bố rộng khắp cơ thể, vào được sữa mẹ. Thể tích phân bố khoảng 20 - 40 lít/kg. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định thường đạt được sau vài tuần. Thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym CYP2D6 thành norfluoxetin (desmethylfluoxetin), là chất có hoạt tính ức chế chọn lọc sự thu hồi serotonin tương tự như chất mẹ. Cả fluoxetin và norfluoxetin đều thải trừ rất chậm, chủ yếu qua thận (60%). Nửa đời thải trừ của fluoxetin sau khi dùng liều duy nhất khoảng 2 - 3 ngày và của norfluoxetin là 7 - 9 ngày. Nửa đời thải trừ của fluoxetin sau khi dùng liều nhắc lại tăng lên khoảng 4 - 6 ngày và của norfluoxetin là 4 - 16 ngày.

Ở người cao tuổi khỏe mạnh, các thông số dược động học không thay đổi so với người trẻ. Ở trẻ em, nồng độ fluoxetin và norfluoxetin ở trạng thái ổn định lần lượt cao gấp 2 lần và 1,5 lần so với thanh thiếu niên. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định phụ thuộc vào cân nặng, nồng độ này cao hơn ở trẻ nhẹ cân. Ở người xơ gan do rượu, nửa đời thải trừ của fluoxetin và norfluoxetin tăng lên 7 - 12 ngày. Ở người suy thận, dược động học của thuốc không thay đổi so với người tình nguyện khỏe mạnh khi dùng liều duy nhất nhưng nồng độ thuốc trong máu ở trạng thái ổn định tăng lên khi dùng liều lặp lại.

**Chỉ định**

**Người lớn:**

Rối loạn trầm cảm chủ yếu.

Ăn vô độ tâm thần: Fluoxetin điều trị hỗ trợ về tâm lý để làm giảm ăn vô độ và tẩy sạch ruột.

Rối loạn ám ảnh nghi thức.

Rối loạn hoảng sợ.

Kết hợp với olanzapin trong điều trị giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực I.

Kết hợp với olanzapin trong điều trị trầm cảm kháng thuốc.

Rối loạn tâm thần tiền kinh nguyệt.

**Trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 tuổi trở lên:** Trầm cảm vừa đến nặng nếu bệnh không đáp ứng với liệu pháp tâm lý sau 4 - 6 lần thăm khám.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Động kinh khó kiểm soát, người đang trong giai đoạn hưng cảm. Sử dụng đồng thời với các IMAO, gồm cả linezolid và xanh methylen (14 ngày sau khi ngừng IMAO mới được dùng fluoxetin; hoặc sau khi ngừng fluoxetin ít nhất 5 tuần mới được dùng các IMAO).

Sử dụng đồng thời với pimozid hoặc thioridazin, do làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Sử dụng đồng thời với metoprolol trong điều trị suy tim.

**Thận trọng**

**Sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi:** Chỉ nên dùng fluoxetin ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 - 18 tuổi để điều trị trầm cảm vừa và nặng, không nên sử dụng cho các chỉ định khác. Nếu cần sử dụng thuốc, nên theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu tự sát trên bệnh nhân. Bằng chứng về độ an toàn khi dùng kéo dài trên trẻ em và thanh thiếu niên vẫn rất ít.

Trong và sau giai đoạn điều trị fluoxetin, nên theo dõi sự tăng trưởng và phát triển ở giai đoạn dậy thì (chiều cao, cân nặng và chỉ số TANNER-staging).

Khi sử dụng fluoxetin, cần theo dõi thường xuyên các triệu chứng hưng cảm và hưng cảm nhẹ. Nên ngừng sử dụng fluoxetin khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hưng cảm.

**Tự sát/ý nghĩ tự sát hoặc diễn biến xấu trên lâm sàng:** Người bệnh trầm cảm hoặc có các rối loạn tâm thần có nguy cơ tự sát hoặc có ý định tự sát, nguy cơ này cao hơn ở những người có tiền sử thực hiện hành vi tự sát, người thể hiện rõ rệt ý định tự sát. Do đó khi sử dụng fluoxetin cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, nhất là giai đoạn đầu điều trị và sau khi chỉnh liều.

**Kéo dài khoảng QT:** Fluoxetin gây kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất gồm cả xoắn đỉnh. Do đó, thận trọng khi sử dụng fluoxetin ở những bệnh nhân có khoảng QT kéo dài bẩm sinh, tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài, các tình trạng lâm sàng dẫn đến loạn nhịp (hạ kali huyết, hạ magesi huyết, nhịp tim chậm, nhồi máu cơ tim cấp hoặc suy tim trái mất bù), các tình trạng làm tăng nồng độ fluoxetin (suy gan). Thận trọng khi sử dụng đồng thời fluoxetin với các thuốc đã biết gây ra kéo dài khoảng QT và/hoặc xoắn đỉnh. Nếu bệnh nhân có bệnh tim mạch đang được điều trị ổn định, nên kiểm tra lại điện tâm đồ (ECG) trước khi điều trị. Nên dừng điều trị fluoxetin và kiểm tra ECG nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu loạn nhịp tim.

**Hội chứng serotonin:** Khi sử dụng đồng thời fluoxetin với các thuốc cường serotonergic (các triptan, chống trầm cảm ba vòng, fentanyl, lithi, tramadol, buspiron, amphetamin, tryptophan, cô St. John hoặc các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa serotonin (các IMAO, linezolid, xanh methylen) có thể làm xuất hiện hội chứng serotonin.

**Xuất huyết:** Các SSRI có thể gây xuất huyết bất thường trên da như ban xuất huyết, các vết bầm máu. Do đó, cần thận trọng khi