

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Iloprost được hít qua miệng thông qua máy phun khí dung. Rút toàn bộ lượng thuốc chứa trong ống thuốc 1 ml sang bình chứa của máy phun khí dung ngay trước khi hít thuốc. Dung dịch iloprost 10 microgam/ml dùng để đưa liều 2,5 microgam hoặc 5 microgam tùy thuộc vào bình chứa thuốc do bác sĩ lựa chọn. Dung dịch iloprost 20 microgam/ml đưa liều 5 microgam qua ống hít qua miệng. Không nên trộn lẫn iloprost với các thuốc dạng hít khác hoặc không nên đưa cùng các thuốc khác. Sau mỗi lần hít, nên loại tất cả các phần thuốc còn lại trong bình chứa thuốc, vệ sinh sạch máy phun khí dung theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Bệnh nhân nên được huấn luyện về kỹ thuật đưa thuốc, thao tác lấy thuốc, hoạt động và duy trì máy phun khí dung.

Liều dùng

Người lớn

Khởi đầu điều trị với liều 2,5 microgam/liều. Nếu dung nạp, tăng liều lên 5 microgam/liều, 6 - 9 lần/ngày và duy trì ở liều này. Nếu kém dung nạp với liều 5 microgam, nên giảm liều xuống 2,5 microgam, 6 - 9 lần/ngày. Liều tối đa 45 microgam/ngày.

Bệnh nhân suy gan: Bệnh nhân suy gan có điểm Child-Pugh phân loại B hoặc C, cần nhắc giãn khoảng cách đưa liều mỗi 3 - 4 giờ dựa trên đáp ứng.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút. Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút. Các dữ liệu trên bệnh nhân suy thận cần lọc máu cho thấy khả năng thải trừ của iloprost giảm, vì vậy liều khuyến cáo cho bệnh nhân suy gan có thể áp dụng cho đối tượng này.

Trẻ em: Hiệu quả và tính an toàn của thuốc cho trẻ dưới 18 tuổi chưa được chứng minh. Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Iloprost có thể làm tăng tác dụng của các thuốc giãn mạch, hạ huyết áp do vậy làm tăng nguy cơ tụt huyết áp. Thận trọng khi phối hợp iloprost với các thuốc giãn mạch hoặc hạ huyết áp khác. Hiệu chỉnh liều nếu cần.

Iloprost ức chế chức năng tiểu cầu, sử dụng phối hợp với các thuốc sau có thể tăng cường tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu do vậy tăng nguy cơ chảy máu: các thuốc chống đông (thuốc chống đông đường tiêm như heparin, các thuốc chống đông đường uống), các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác (acid acetylsalicylic, các thuốc chống viêm NSAIDs, các thuốc ức chế phosphodiesterase không chọn lọc như pentoxifylin, các thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase 3 (cilostazol hoặc anagrelid), ticlopidin, clopidogrel, các thuốc đối vận glycoprotein IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban, defibrotid)).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu liên quan đến tác dụng giãn mạch của iloprost. Các triệu chứng thường được quan sát khi quá liều là chóng mặt, đau đầu, đỏ bừng mặt, buồn nôn, đau cảm và đau lưng. Tụt huyết áp, tăng huyết áp, nhịp tim chậm hoặc loạn nhịp nhanh, nôn, tiêu chảy và đau chi cũng có thể gặp.

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu quá liều xảy ra nên ngừng thuốc, theo dõi và điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2019.

IMATINIB

Tên chung quốc tế: Imatinib.

Mã ATC: L01XE01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị ung thư, thuốc ức chế tyrosin kinase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 100 mg, 400 mg.

Dược lực học

Imatinib là chất có phân tử nhỏ ức chế protein tyrosine kinase, có thể ức chế hoạt động của Bcr-Abl tyrosin kinase và một vài thụ thể tyrosine kinase khác.

Bcr-Abl là loại protein tyrosine kinase bất thường được tạo ra từ nhiễm sắc thể đột biến Philadelphia trong bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy. Protein này hoạt động dẫn đến tăng sinh tủy trong bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy. Imatinib ức chế enzym này *in vitro*, tế bào và cả *in vivo*, ngăn chặn sự tăng sinh tế bào và gây chết tế bào theo chương trình ở những tế bào có Bcr-Abl dương tính cũng như tế bào bạch cầu mới ở những bệnh nhân bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính.

Imatinib có tác dụng ức chế các thụ thể tyrosin kinase cho yếu tố tăng trưởng tiểu cầu (PDGF-R), yếu tố tế bào gốc (SCF), c-Kit và ức chế các hoạt động của tế bào qua trung gian yếu tố tăng trưởng tiểu cầu và yếu tố tế bào gốc. Kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy imatinib ức chế tăng sinh và gây chết tế bào theo chương trình của các u mô liên kết ống tiêu hóa (GIST) do đột biến Kit. Kích hoạt liên tục thụ thể PDGF hoặc protein kinase Abl, hoặc sự tạo ra liên tục FDGF là các cơ chế bệnh sinh đã được chỉ ra trong các bệnh như rối loạn sinh tủy, tăng sinh tủy ác tính, hội chứng tăng bạch cầu ưa acid, hoặc bệnh bạch cầu ưa acid mạn tính, u lõi sarcom đa tế bào sợi. Imatinib ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu và sự nhân lên của các tế bào trong các bệnh này bằng cách ức chế thụ thể PDGF-R và Abl kinase.

Dược động học

Hấp thu: Imatinib được hấp thu tốt qua đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 - 4 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng trung bình khoảng 98%. Diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của thuốc tăng tỉ lệ với liều trong khoảng 25 mg đến 1 000 mg. Bữa ăn giàu chất béo có thể giảm AUC của thuốc khoảng 7,4% so với uống khi đói.

Phân bố: Tỷ lệ imatinib gắn với protein huyết tương khoảng 95%, chủ yếu là gắn với alpha glycoprotein.

Chuyển hóa: Imatinib được chuyển hóa bởi cytochrom P450, chủ yếu chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4, ngoài ra còn chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19. Chất chuyển hóa chính còn hoạt tính của imatinib do vai trò của CYP3A4 là dẫn chất *N*-demethyl piperazin, chiếm khoảng 15% tổng lượng thuốc trong huyết tương.

Thải trừ: Ở người lớn, nửa đời thải trừ của imatinib là 18 giờ và của chất chuyển hóa chính là 40 giờ. Ở trẻ em nửa đời thải trừ của thuốc là 15 giờ.

Trong vòng 7 ngày kể từ khi uống, khoảng 81% liều uống imatinib được thải trừ, trong đó 68% được bài tiết qua phân và 13% được bài tiết qua nước tiểu. Thuốc được bài tiết chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính và không hoạt tính, chỉ có 25% dưới dạng thuốc chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy giai đoạn mạn có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (NST Ph+) mới chẩn đoán ở người lớn hoặc trẻ em.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy ở người lớn hoặc trẻ em có NST Ph+ trong giai đoạn tăng tốc hoặc cơn blast, hoặc giai đoạn mạn tính sau thất bại với trị liệu interferon alfa.

Bệnh bạch cầu cấp thể lympho có NST Ph+ mới chẩn đoán ở người lớn hoặc trẻ em, phối hợp với điều trị hóa chất.

Bệnh bạch cầu cấp thể lympho có NST Ph+ tái phát hoặc dai dẳng ở người lớn, dùng đơn trị liệu.

Bệnh rối loạn sinh tủy hoặc bệnh tăng sinh tủy ác tính ở người lớn liên quan đến tái sắp xếp gen của thụ thể yếu tố tăng trưởng tiểu cầu.

Bệnh tế bào mast hệ thống ở người lớn không có đột biến c-Kit

D816V hoặc có tình trạng đột biến c-Kit không rõ. Hội chứng tăng bạch cầu ưa acid tiến triển và/hoặc bệnh bạch cầu ưa acid mạn tính ở người lớn có hoặc không hoặc không rõ gen phối hợp FIP1LI-PDGFRα.

U lồi sarcom đa tế bào sợi không thể phẫu thuật, tái phát và/hoặc di căn.

U ác tính tổ chức liên kết của dạ dày ruột ở những bệnh nhân sau phẫu thuật nhưng thuộc nhóm nguy cơ cao; bệnh nhân không thể phẫu thuật và/hoặc có di căn và c-Kit dương tính.

Chống chỉ định

Dị ứng với imatinib.

Thận trọng

Dùng imatinib cho bệnh nhân đã cắt bỏ tuyến giáp và đang dùng liệu pháp thay thế bằng levothyroxin có thể dẫn đến suy giáp. Cần giám sát chặt nồng độ hormon tuyến giáp TSH ở những bệnh nhân này.

Đã có ca suy gan nặng cần ghép gan thậm chí tử vong xảy ra khi dùng imatinib trong thời gian ngắn hoặc dài ngày. Cần theo dõi chức năng gan (transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm) khi bắt đầu dùng thuốc và định kỳ hàng tháng hoặc khi thấy cần thiết.

Dùng imatinib thường xuất hiện phù và đôi khi giữ nước nặng (tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim, phù phổi, cổ trướng). Cần theo dõi cân nặng và các triệu chứng phù của bệnh nhân thường xuyên. Những bệnh nhân cao tuổi hoặc có tiền sử bệnh tim thường có nguy cơ suy tim tiến triển nặng hoặc rối loạn chức năng thất trái trong thời gian điều trị imatinib, do đó phải đánh giá, theo dõi cẩn thận và điều trị bất kỳ trường hợp nào có biểu hiện suy tim.

Imatinib có thể gây ra chảy máu nặng ở các vị trí khác nhau bao gồm chảy máu đường tiêu hóa hoặc chảy máu tại khối u, đặc biệt là trên bệnh nhân u ác tính tổ chức liên kết của dạ dày ruột. Ngoài ra thuốc cũng liên quan đến rất ít các ca thủng đường tiêu hóa, thậm chí tử vong.

Hội chứng ly giải khối u thậm chí tử vong liên quan đến imatinib đã được ghi nhận, đặc biệt trên những bệnh nhân có khối u phát triển nhanh trước khi điều trị. Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, cần điều trị cho bệnh nhân mất nước nặng và tăng acid uric trước khi bắt đầu dùng imatinib.

Bệnh nhân điều trị imatinib có thể biểu hiện độc tính giảm từng dòng hoặc các dòng tế bào máu, do đó cần theo dõi xét nghiệm về số lượng tế bào máu hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên và tháng thứ 2, xét nghiệm định kỳ 2 - 3 tháng 1 lần trong những tháng tiếp theo.

Các phản ứng nghiêm trọng trên da đã được ghi nhận như hồng ban da đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson. Một vài ca dùng lại thuốc đã tái xuất hiện các phản ứng này. Một số ca có thể dung nạp khi tái sử dụng thuốc với liều thấp hơn, dùng cùng corticosteroid hoặc thuốc kháng histamin. Trường hợp phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ưa acid và các phản ứng toàn thân (sốt, phản ứng da nghiêm trọng, sưng hạch bạch huyết, bất thường trên xét nghiệm huyết học, tổn thương cơ quan), ngừng thuốc ngay và cần nhắc không dùng lại.

Trong khi điều trị bằng imatinib có thể làm suy giảm chức năng thận. Cần đánh giá và theo dõi chức năng thận khi bắt đầu và trong khi dùng thuốc, đặc biệt là đối với bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như đang mắc bệnh thận, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim.

Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc do các ADR có thể gặp phải khi điều trị bằng imatinib như chóng mặt, nhìn mờ, ngủ gà. Đã có báo cáo liên quan đến tình trạng chậm lớn ở trẻ em khi dùng thuốc, nên cần giám sát tốc độ tăng trưởng ở trẻ.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về việc dùng imatinib trên phụ nữ mang thai còn hạn chế. Trong giai đoạn hậu mãi, đã có các báo cáo về các ca sảy thai và dị tật bẩm sinh khi dùng imatinib cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cũng cho thấy thuốc có khả năng

gây quái thai và dị tật cho thai. Tránh sử dụng imatinib cho phụ nữ mang thai. Trong trường hợp phải sử dụng ở phụ nữ mang thai cần phải báo trước về nguy cơ độc tính với thai nhi.

Với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, cần được hướng dẫn sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả (các biện pháp có tỉ lệ ngừa thai trên 99%) trong khi dùng imatinib và cho tới 14 ngày sau khi kết thúc điều trị.

Thời kỳ cho con bú

Imatinib và các chất chuyển hóa được bài tiết vào sữa mẹ. Dùng cho trẻ bú trong thời kỳ người mẹ điều trị bằng imatinib và cho tới 1 tháng sau khi kết thúc điều trị do nguy cơ độc với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Tim mạch: phù/giữ nước bao gồm phù ngoại biên, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, phù phổi, phù mắt.

TKTW: mệt mỏi, sốt, đau đầu, chóng mặt, trầm cảm, bồn chồn, mất ngủ, gai rết, rối loạn vị giác, lo âu.

Da: nổi mẩn, phát ban, rụng lông tóc, viêm da, và mẩn hời vào ban đêm. Nội tiết và chuyển hóa: giảm kali huyết, giảm albumin huyết, tăng cân, giữ nước, tăng lactase dehydrogenase.

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy, nôn, đau bụng, chán ăn, khó tiêu, táo bón, viêm miệng.

Huyết học: chảy máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Gan: tăng ALT hoặc AST, tăng bilirubin, viêm gan nhiễm độc.

Thần kinh cơ và xương: chuột rút, đau khớp, đau cơ, yếu cơ, đau cơ xương, đau xương.

Thận: tăng creatinin huyết tương.

Hô hấp: ho, khó thở, nhiễm trùng đường hô hấp trên, đau vùng hầu họng, viêm mũi, viêm họng, viêm phổi, viêm xoang, triệu chứng giống cúm.

Thường gặp

Tim mạch: đỏ bừng mặt, trống ngực, tăng huyết áp, suy tim, hạ huyết áp.

TKTW: chảy máu não/màng não, bệnh lý thần kinh ngoại vi, hôn mê.

Da: khô da, đỏ da, tăng nhạy cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: tăng glucose huyết, tăng/giảm calci huyết, giảm phosphat huyết, tăng acid uric huyết, gút, giảm natri huyết.

Tiêu hóa: đầy hơi, chảy máu đường tiêu hóa, viêm dạ dày - ruột, trào ngược dạ dày - thực quản, khô miệng.

Huyết học: giảm lympho, sốt giảm bạch cầu trung tính.

Thần kinh cơ và xương: sưng khớp.

Mắt: nhìn mờ, chảy máu kết mạc, viêm kết mạc, tăng tiết nước mắt, khô mắt, phù mí mắt.

Ít gặp

Viêm da giảm bạch cầu trung tính cấp tính, tăng amylase, sốc phản vệ, đau ngực, phù mạch, thiếu máu tan huyết, rối loạn nhịp tim, cổ trướng, nhịp nhanh nhĩ, suy tim nặng, sốc tim; tăng calci huyết, tăng kali huyết, tăng acid uric huyết; giảm natri huyết, magesi huyết, phosphat huyết, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban cổ định nhiễm sắc, hội chứng hoại tử da nhiễm độc, mày đay, hội chứng Raynaud, suy thận, suy hô hấp, hoại tử khối u, chảy máu khối u, nhiễm trùng tiết niệu, tăng áp lực nội sọ, phù não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bilirubin tăng lớn hơn 3 lần giới hạn bình thường trên hoặc enzym gan tăng hơn 5 lần giới hạn bình thường trên, nên tạm dừng imatinib cho tới khi bilirubin giảm xuống dưới 1,5 lần giới hạn bình thường trên, enzym gan giảm còn dưới 2,5 lần giới hạn bình thường trên. Sau đó có thể bắt đầu dùng lại với liều thấp hơn (ở người lớn, nếu đang dùng liều 400 mg giảm xuống 300 mg, liều 600 mg giảm xuống 400 mg, liều 800 mg giảm xuống 600 mg; ở trẻ em có thể giảm từ 340 mg/m²/ngày xuống 260 mg/m²/ngày). Nếu các ADR nghiêm trọng không phải trên huyết học (như độc tính trên gan nặng, trên da, giữ nước nặng) xảy ra, tạm dừng

imatinib cho tới khi hết độc tính. Sau đó có thể dùng lại imatinib cho phù hợp tùy mức độ nghiêm trọng của ADR đã xảy ra. Với các độc tính trên da như hồng ban cố định nhiễm sắc, hội chứng Stevens - Johnson, sau khi ngừng thuốc và các triệu chứng trên da đã mất đi, có thể dùng lại imatinib với liều thấp và có thể dùng kèm corticosteroid đường toàn thân hoặc kháng histamin.

Bệnh nhân điều trị imatinib có hội chứng tăng bạch cầu ura acid kết hợp suy tim, sốc tim hoặc suy tâm thất trái phải ngừng imatinib. Tình trạng này đã được báo cáo rằng có thể hồi phục bằng điều trị hỗ trợ tuần hoàn và phác đồ chứa corticosteroid đường toàn thân.

Nếu xảy ra độc tính nghiêm trọng trên huyết học thì giảm liều hoặc tạm dừng điều trị theo khuyến cáo trong bảng sau:

Trường hợp	Độc tính trên huyết học	Xử lý
Các bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+, hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh lý tăng tế bào mast toàn thân, hội chứng tăng bạch cầu ura acid/bệnh bạch cầu ura acid mạn tính, u tế bào chức liên kết đường tiêu hóa với liều khởi đầu 400 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính (ANC) < 1000/mm ³ hoặc/và tiểu cầu < 50000/mm ³	1. Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính > 1500/mm ³ và tiểu cầu đạt 75000/mm ³ . 2. Dùng lại với liều điều trị ban đầu 400 mg. 3. Nếu ANC < 1000/mm ³ hoặc/và tiểu cầu < 50000/mm ³ , lặp lại từ bước 1 và bắt đầu lại với liều 300 mg.
U lồi sarcom đa tế bào sợi liều khởi đầu 800 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính (ANC) < 1000/mm ³ hoặc/và tiểu cầu < 50000/mm ³	1. Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính > 1500/mm ³ và tiểu cầu đạt 75000/mm ³ . 2. Dùng lại với liều điều trị ban đầu 600 mg. 3. Nếu ANC < 1000/mm ³ hoặc/và tiểu cầu < 50000/mm ³ , lặp lại từ bước 1 và bắt đầu lại với liều 400 mg.
Trẻ em bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính Ph+ mới chẩn đoán, liều ban đầu 340 mg/m ² /ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính (ANC) < 1000/mm ³ hoặc/và tiểu cầu < 50000/mm ³	1. Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính > 1500/mm ³ và tiểu cầu đạt 75000/mm ³ . 2. Dùng lại với liều dùng trước đó (trước khi xảy ra ADR). 3. Nếu ANC < 1000/mm ³ hoặc/và tiểu cầu < 50000/mm ³ , lặp lại từ bước 1 và bắt đầu lại với liều 260 mg/m ² .
Bệnh tế bào mast hệ thống có kết hợp tăng bạch cầu ura acid, hội chứng tăng bạch cầu ura acid/bệnh bạch cầu ura acid mạn tính khởi đầu điều trị liều 100 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính < 1000/mm ³ hoặc tiểu cầu < 50000/mm ³	Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính ≥ 1500/mm ³ và tiểu cầu đạt ≥ 75000/mm ³ sau đó dùng lại với liều trước đó (liều dùng trước khi gặp ADR).
Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ giai đoạn tăng tốc hoặc quá nhiều tế bào non trong máu, hoặc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho Ph+ liều ban đầu 600 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm ³ hoặc/và tiểu cầu < 10000/mm ³	1. Kiểm tra xem tình trạng giảm các tế bào máu có liên quan đến bệnh bạch cầu không. Nếu không liên quan, giảm liều imatinib xuống 400 mg/ngày. 2. Nếu trong 2 tuần vẫn có tình trạng giảm các tế bào máu này, thì giảm liều đến 300 mg/ngày. 3. Nếu giảm trong 4 tuần, không liên quan đến bệnh bạch cầu thì ngừng imatinib đến khi bạch cầu trung tính đạt 1000/mm ³ và tiểu cầu đạt 20000/mm ³ trở lên, dùng lại imatinib 300 mg/ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Imatinib được dùng đường uống với 1 cốc nước to, uống vào bữa ăn. Liều 400 - 600 mg nên được uống 1 lần/ngày; liều 800 mg nên được chia làm 2 lần/ngày, mỗi lần uống 400 mg. Với bệnh nhân khó nuốt cả viên, có thể phân tán viên thuốc trong một cốc nước lọc hoặc nước táo với tỉ lệ 50 ml nước cho viên 100 mg và 200 ml cho viên 400 mg. Thuốc vừa pha cần phải được uống luôn. Nếu liều hàng ngày từ 800 mg trở lên, nên dùng viên hàm lượng 400 mg để giảm lượng sát. Dùng thuốc cho đến khi không còn dấu hiệu bệnh tiến triển hoặc khi độc tính không thể dung nạp được.

Liều lượng

Trẻ em: Liều dùng dựa trên diện tích bề mặt cơ thể, 340 mg/m²/ngày, tối đa 600 mg/ngày. Không có dữ liệu cho trẻ em dưới 2 tuổi. Uống thuốc 1 lần/ngày (hoặc có thể chia 2 lần/ngày khi dùng cho bệnh nhân bị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy).

Người lớn

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ giai đoạn mạn: 400 mg/ngày; giai đoạn tăng tốc hoặc cơn blast: 600 mg/ngày. Trong các trường hợp sau, có thể tăng liều thêm 200 mg/ngày cho một đợt tăng liều (tối đa 800 mg/ngày) nếu dung nạp được: Bất cứ khi nào bệnh tiến triển, khi không đạt được đáp ứng huyết học sau 3 tháng, khi không đạt được đáp ứng tế bào di truyền sau 12 tháng, hoặc khi mất một đáp ứng huyết học hoặc tế bào di truyền đã đạt được trước đó. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ khi tăng liều vì tăng nguy cơ gặp ADR.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho Ph+: 600 mg/ngày.

Bệnh rối loạn sinh tủy hoặc bệnh tăng sinh tủy ác tính liên quan đến tái sắp xếp gen của thụ thể yếu tố tăng trưởng tiểu cầu ở người lớn: 400 mg/ngày.

Bệnh tế bào mast hệ thống liên quan đến tăng bạch cầu ura acid: khởi đầu 100 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 400 mg/ngày nếu không gặp ADR.

Bệnh tế bào mast hệ thống không có đột biến c-Kit D816V hoặc có tình trạng đột biến c-Kit không rõ: 400 mg/ngày.

Hội chứng tăng bạch cầu ura acid và/hoặc bệnh bạch cầu ura acid mạn tính: 400 mg/ngày. Với bệnh nhân có gen phối hợp FIP1L1-PDGFR α , liều khởi đầu là 100 mg/ngày. Cân nhắc tăng liều tới 400 mg/ngày cho những bệnh nhân này nếu không đáp ứng đầy đủ với điều trị và không gặp ADR.

U lồi sarcom đa tế bào sợi: 800 mg/ngày.

U ác tính tổ chức liên kết của dạ dày ruột: 400 mg/ngày và duy trì trong 3 năm ở bệnh nhân đã phẫu thuật cắt bỏ khối u. Trường hợp bệnh nhân không thể phẫu thuật hoặc di căn ác tính: 400 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 800 mg/ngày nếu bệnh tiến triển và không gặp ADR.

Hiệu chỉnh liều trong một số trường hợp

Người suy thận:

Suy thận nhẹ (Cl_{cr} 40 - 59 ml/phút): Liều tối đa 600 mg/ngày.

Suy thận vừa (Cl_{cr} 20 - 39 ml/phút): Liều khởi đầu nên giảm đi 50%, tăng liều dần nếu bệnh nhân dung nạp được. Liều tối đa 400 mg/ngày.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 20 ml/phút): Cần thận trọng, liều 100 mg/ngày có thể dung nạp ở một số ít bệnh nhân suy thận nặng.

Người suy gan:

Suy gan nhẹ và vừa: Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan nặng: Giảm liều 25%.

Tương tác thuốc

Các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh (carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, có St. John) có thể làm giảm nồng độ imatinib huyết thanh, vì vậy tránh dùng cùng các thuốc này. Nếu dùng kèm các thuốc này có thể phải tăng liều imatinib lên ít nhất 50% và theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng.

Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như thuốc ức chế protease: indinavir, lopinavir, ritonavir... các azol chống nấm như

ketoconazol, itraconazol, voriconazol..., một số macrolid như erythromycin, clarithromycin, telithromycin) có thể làm tăng nồng độ của imatinib một cách đáng kể, do đó cần thận trọng khi dùng phối hợp với các thuốc này. Nước bưởi chùm cũng có thể làm tăng nồng độ imatinib.

Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như triazolobenzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin, thuốc ức chế HMG-CoA như các statin) có thể tăng nồng độ trong máu khi dùng cùng imatinib, có thể do imatinib ức chế CYP3A4. Do đó cần thận trọng đặc biệt là với các thuốc có khoảng điều trị hẹp (cyclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel và quinidin).

Warfarin chuyển hóa qua CYP2C9 và CYP3A4 và tăng nguy cơ chảy máu khi dùng cùng imatinib. Do đó ở bệnh nhân cần dùng thuốc chống đông, lựa chọn heparin phân tử lượng thấp thay vì dùng dẫn chất coumarin như warfarin.

Thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6 (như metoprolol): Imatinib ức chế CYP2D6 và có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc này.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về liều sử dụng trên 800 mg. Một số trường hợp quá liều đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, giám sát bệnh nhân và điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2020.

IMIDAPRIL

Tên chung quốc tế: Imidapril.

Mã ATC: C09AA16.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp, nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg và 10 mg (dạng hydroclorid).

Dược lực học

Imidapril là một thuốc chống tăng huyết áp thuộc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin, có tác dụng như một tiền thuốc, sau khi uống chuyển thành imidaprilat. Trong huyết tương, enzym chuyển angiotensin (angiotensin converting enzyme, ACE), chuyển angiotensin I không có hoạt tính thành angiotensin II có hoạt tính co mạch mạnh, làm tăng huyết áp, đồng thời, kích thích tuyến thượng thận bài tiết aldosteron. Imidaprilat ức chế enzym chuyển angiotensin, do đó, ngăn cản chuyển angiotensin I thành angiotensin II, làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến giảm tác dụng co mạch và giảm tiết aldosteron. Ngoài ra, enzym chuyển còn có chức năng giáng hóa bradykinin thành chất chuyển hóa không có hoạt tính, do đó ức chế enzym chuyển angiotensin dẫn đến tăng hoạt tính của hệ kallikrein - kinin trong tuần hoàn và tại chỗ gây giãn mạch ngoại vi thông qua hoạt hóa hệ prostagladin. Imidapril cũng gián tiếp làm tăng sản xuất các yếu tố gây giãn mạch có nguồn gốc từ nội mạc mạch máu như nitric oxyd thông qua thụ thể bradykinin beta₂, trên tế bào nội mạc. Với hai cơ chế trên, imidapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản mạch máu toàn thân nhưng không làm tăng tần số tim do phản xạ bù trừ.

Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, imidapril làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở người bị suy tim mạn. Imidapril làm giảm tiền gánh, hậu gánh và sức căng thành tâm thu, tăng công năng của tim nhưng không tăng tần số tim. Imidapril gây tăng nhẹ nồng độ kali huyết thanh, đồng thời, tăng thải natri và dịch bằng cách tăng lưu lượng máu qua thận, giảm sản xuất aldosteron và hormon chống bài niệu. Lưu lượng máu qua thận tăng nhưng tốc độ lọc cầu thận thường không đổi.

Imidapril làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi, đứng hoặc nằm ngửa với mức độ như nhau. Tác dụng hạ huyết áp được ghi nhận mạnh nhất sau 6 - 8 giờ dùng thuốc. Ở một số bệnh nhân, cần vài tuần điều trị mới đạt được hiệu quả kiểm soát huyết áp tối ưu. Tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi điều trị kéo dài. Dùng thuốc đột ngột không làm tăng nhanh huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, imidapril hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn; sinh khả dụng đường uống của imidapril khoảng 70%. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc. Nồng độ cực đại trong huyết tương của imidapril đạt khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc.

Phân bố: Imidapril và chất chuyển hóa imidaprilat có hoạt tính đều liên kết với protein huyết tương ở mức độ trung bình, tương ứng khoảng 85% và 53%.

Chuyển hóa: Imidapril được chuyển hóa nhanh ở gan, chủ yếu thông qua thủy phân gốc ethyl ester, tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là imidaprilat. Thời gian đạt nồng độ cực đại trong huyết tương của imidaprilat trong khoảng 7 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của imidaprilat khoảng 42%.

Thải trừ: Nồng độ imidapril trong huyết tương giảm theo một pha với nửa đời sinh học khoảng 2 giờ. Nồng độ imidaprilat trong huyết tương giảm theo hai pha với nửa đời ở pha đầu khoảng 7 - 9 giờ và nửa đời ở pha cuối trên 24 giờ. Khoảng 40% liều thuốc được đào thải vào nước tiểu, phần còn lại vào phân.

Khi dùng liều lặp lại, nồng độ của imidaprilat đạt trạng thái ổn định khoảng 5 ngày sau liều imidapril đầu tiên. Nồng độ trong huyết tương và AUC của imidapril và imidaprilat tăng lên ở bệnh nhân suy thận. AUC của imidaprilat tăng gấp hai lần ở bệnh nhân có Cl_{cr}: 30 - 80 ml/phút và tăng gấp gần mười lần ở bệnh nhân có Cl_{cr}: 10 - 29 ml/phút. Có rất ít kinh nghiệm dùng thuốc trong các mức độ suy thận, nhất là khi dùng liều 20 mg trong suy thận. Ở bệnh nhân suy gan, AUC của imidapril và imidaprilat hơi cao hơn so với người khỏe mạnh, trong khi đó thời gian đạt được nồng độ đỉnh tương tự nhau ở 2 nhóm. Ở người suy thận, nửa đời của imidaprilat (nhưng không phải của imidapril) kéo dài đáng kể trong khi nửa đời của imidapril không tăng.

Imidapril và imidaprilat loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với imidapril hoặc các thuốc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Tiền sử phù mạch liên quan đến các thuốc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Phù mạch đặc ứng hoặc do di truyền.

Phụ nữ mang thai trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Suy thận nặng cần hoặc không cần thẩm tách máu (Cl_{cr} < 10 ml/phút).

Thận trọng

Nguy cơ hạ huyết áp: Imidapril có thể gây hạ huyết áp nặng, đặc biệt sau liều thuốc đầu tiên. Hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng và thường xảy ra hơn ở các bệnh nhân có giảm khối lượng tuần hoàn do sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao, có chế độ ăn hạn chế muối, đang thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Những bệnh nhân này nên được giám sát rất chặt chẽ khi bắt đầu điều trị, sử dụng imidapril liều thấp 2,5 mg và hiệu chỉnh liều thận trọng sau đó. Với bệnh nhân thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc mạch máu não, nên cân nhắc áp dụng mức liều trên.

Bệnh nhân hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc bệnh lý phì đại cơ tim.

Một số rối loạn tạo máu được ghi nhận như giảm bạch cầu và bạch