

trong 72 giờ sau liều trimetrexat cuối cùng. Liều thường dùng là 20 mg/m<sup>2</sup>, mỗi 6 giờ, đường uống hoặc đường tĩnh mạch từ 5 đến 10 phút, tổng liều hàng ngày là 80 mg/m<sup>2</sup>. Liều hàng ngày được điều chỉnh tùy theo độc tính. Trong trường hợp điều trị quá liều trimetrexat, sau khi đã ngừng trimetrexat, có thể tiêm tĩnh mạch leucovorin với liều 40 mg/m<sup>2</sup>, mỗi 6 giờ một lần trong 3 ngày.

**Điều trị độc tính của trimethoprim:** Sau khi ngừng trimethoprim, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp leucovorin liều 3 - 10 mg/ngày cho đến khi các số lượng tế bào máu phục hồi.

**Điều trị độc tính của pyrimethamin:** Trong trường hợp dùng pyrimethamin liều cao hoặc liều thấp nhưng kéo dài, trong thời gian điều trị dùng đồng thời leucovorin liều 5 - 50 mg/ngày, tùy thuộc số lượng tế bào máu ngoại vi.

#### **Thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic**

Liều uống 15 mg mỗi ngày. Nếu tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, khuyến cáo dùng liều không quá 1 mg mỗi ngày vì liều cao hơn cũng không có hiệu quả hơn.

#### **Ung thư đại trực tràng tiến triển (phối hợp với 5-fluorouracil)**

Nên áp dụng một trong hai phác đồ sau:

1. Leucovorin liều 200 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 3 phút, sau đó là 5-fluorouracil liều 370 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch.
2. Leucovorin liều 20 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch tiếp theo là 5-fluorouracil liều 425 mg/m<sup>2</sup> tiêm tĩnh mạch.

5-fluorouracil và leucovorin nên dùng riêng bơm tiêm để tránh tạo thành kết tủa. Điều trị hàng ngày trong 5 ngày. Liệu trình thứ hai bắt đầu sau 4 tuần (28 ngày), sau đó lặp lại trong khoảng thời gian 4 - 5 tuần (28 - 35 ngày) với điều kiện là bệnh nhân đã hoàn toàn hồi phục các tác dụng không mong muốn sau liệu trình trước. Trong quá trình điều trị tiếp theo, liều lượng của 5-fluorouracil nên được điều chỉnh dựa trên sự dung nạp của bệnh nhân. Liều lượng leucovorin không cần điều chỉnh theo độc tính.

#### **Liều cho trẻ em:**

**Giải độc methotrexat:** Uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch với liều như người lớn.

**Quá liều methotrexat:** Tiêm truyền tĩnh mạch với liều như người lớn.

#### **Điều trị thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic**

Trẻ em < 12 tuổi: Uống 250 microgam/kg, 1 lần/ngày.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: Uống 15 mg/lần, 1 lần/ngày.

#### **Điều trị rối loạn chuyển hóa dẫn đến thiếu folat**

Uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 15 mg/lần, 1 lần/ngày.

#### **Dự phòng thiếu máu hồng cầu khổng lồ do điều trị nhiễm Toxoplasma bẩm sinh bằng pyrimethamin và sulfadiazin**

Trẻ sơ sinh: Uống 5 mg/lần, 3 lần/tuần, tăng lên đến 20 mg, 3 lần/tuần nếu giảm bạch cầu trung tính.

Trẻ 1 tháng - 1 tuổi: Uống 10 mg/lần, 3 lần/tuần.

#### **Tương tác thuốc**

Khi dùng leucovorin kết hợp với thuốc đối kháng acid folic (như co-trimoxazol, pyrimethamin, methotrexat), hiệu quả của chất đối kháng acid folic có thể bị giảm hoặc mất.

Leucovorin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc chống động kinh: phenobarbital, primidon và phenytoin, succinimid và có thể làm tăng tần suất co giật (giảm nồng độ thuốc chống co giật trong huyết tương do hiện tượng cảm ứng enzym gây tăng chuyển hóa qua gan).

Cần thận trọng khi dùng đồng thời với fluoropyrimidin vì có thể gây ra co giật và ngất.

Dùng đồng thời leucovorin với 5-fluorouracil làm tăng cả hiệu quả và độc tính của 5-fluorouracil.

Glucarpidase là thuốc giải độc tính trên thận do methotrexat, có thể

làm giảm hiệu quả của leucovorin do đó không dùng leucovorin trong vòng 2 giờ trước hoặc sau khi dùng glucarpidase.

#### **Tương kỵ**

Không được trộn lẫn leucovorin với 5-fluorouracil vì gây kết tủa.

#### **Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Chưa có báo cáo nào về trường hợp quá liều leucovorin, tuy nhiên nếu dùng leucovorin với liều quá lớn có thể làm giảm hiệu quả điều trị của các chất đối kháng acid folic.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ. Nếu dùng quá liều khi phối hợp leucovorin với 5-FU thì tuân theo hướng dẫn xử trí như quá liều 5-FU.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## **LEUPRORELIN (Leuprolid)**

**Tên chung quốc tế:** Leuporelin.

**Mã ATC:** L02AE02.

**Loại thuốc:** Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

#### **Dạng thuốc và hàm lượng**

Leuporelin thường được dùng dưới dạng muối leuporelin acetat (3,75 mg leuporelin acetat tương ứng 3,57 mg leuporelin base), hàm lượng leuporelin trong chế phẩm là hàm lượng tính theo leuporelin acetat.

Bột và dung môi pha hỗn dịch tiêm bắp, dạng giải phóng kéo dài, hàm lượng leuporelin trong mỗi ống: 3,75; 7,5; 11,25; 15; 22,5; 30; 45 mg.

Bột và dung môi pha hỗn dịch tiêm dưới da, dạng giải phóng kéo dài, hàm lượng leuporelin trong mỗi ống: 7,5; 22,5; 30; 45 mg.

Dung dịch leuporelin acetat tiêm dưới da: 5 mg/ml.

Que cấy có sẵn trong ống tiêm chuyên dụng để cấy dưới da: 11,25 mg leuporelin acetat.

#### **Được lực học**

Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) là một hormon decapeptid của vùng dưới đồi, có tác dụng điều hòa tổng hợp và tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) và hormon tạo hoàng thể (LH). Các hormon này kích thích tổng hợp hormon steroid tuyến sinh dục. Leuporelin là một dạng tổng hợp của GnRH tự nhiên, tiềm lực mạnh hơn hormon tự nhiên. Khi bắt đầu dùng, leuporelin gây tăng tạm thời nồng độ gonadotropin, điều này dẫn đến tăng tạm thời các steroid như FSH, LH, testosterone và estradiol trong tuần hoàn. Khi điều trị liên tục và dài hạn, leuporelin có tác dụng ngăn chặn lâu dài việc tiết gonadotropin tuyến yên thông qua ức chế receptor GnRH tuyến yên, do đó làm giảm kéo dài LH, FSH và giảm đáng kể việc sản xuất hormon steroid của tinh hoàn và buồng trứng. Nồng độ testosterone trong huyết thanh ở nam giảm tới mức tương đương phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn trong vòng 2 - 4 tuần. Kết quả chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc testosterone không hoạt động. Điều này giúp thoái triển ung thư tuyến tiền liệt và cải thiện triệu chứng trên phần lớn bệnh nhân. Các tác dụng này thường phục hồi sau khi ngừng điều trị. Ở nữ, nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức tương tự ở người sau mãn kinh trong vòng 1 tháng sau khi bắt đầu dùng leuporelin ở phụ nữ tiền mãn kinh. Kết quả chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc estrogen không hoạt động. Ở trẻ em dậy thì sớm thể trung ương (do hoạt hóa sớm trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục trước dậy thì), dùng kéo dài leuporelin ức chế giải phóng gonadotropin tuyến yên làm giảm nồng độ estradiol hoặc testosterone tới giá trị trong phạm



vi trước dậy thì. Kéo theo đó, ngừng dậy thì sớm; cái thiện/bình thường hóa tỷ lệ tuổi đời với tuổi xương; ngăn cản sự tăng tốc tuổi xương; giảm tốc độ phát triển và bình thường hóa tuổi xương; tăng chiều cao của trẻ khi trưởng thành.

### Dược động học

**Hấp thu:** Do bản chất polypeptid, leuporelin bị phá hủy trên đường tiêu hóa, vì vậy thường được dùng dưới dạng tiêm. Leuporelin hấp thu nhanh và hoàn toàn khi dùng dạng tiêm dưới da. Sinh khả dụng tuyệt đối dạng tiêm dưới da vào khoảng 94%, dạng tiêm bắp vào khoảng 80%. Sau khi dùng leuporelin dưới dạng hỗn dịch giải phóng kéo dài theo đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, leuporelin giải phóng chậm và từ từ tạo ra tác dụng kéo dài. Sau khi dùng leuporelin, tác dụng ức chế testosterone đạt được trong khoảng 2 - 4 tuần.

**Phân bố:** Leuporelin liên kết với protein huyết tương khoảng 43 - 49%. Thể tích phân bố  $V_d$  ở nam là 27 lít. Chưa rõ liệu leuporelin có qua được nhau thai và sữa hay không.

**Chuyển hóa:** Một vài enzym vùng dưới đồi và tuyến yên chịu trách nhiệm cho chuyển hóa GnRH nội sinh, leuporelin có thể cũng bị chuyển hóa ở mức độ nào đó bởi cơ chế tương tự. Hoạt tính sinh học của leuporelin mạnh hơn GnRH tự nhiên, điều này có thể do leuporelin ít bị bất hoạt bởi các enzym *in vivo*. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy, leuporelin chuyển hóa thành các peptid không có hoạt tính như pentapeptid (chất chuyển hóa I), ngoài ra còn có các tripeptid (chất chuyển hóa II và III) và dipeptid (chất chuyển hóa IV).

**Thời trừ:** Nửa đời thải trừ của leuporelin vào khoảng 3 giờ. Leuporelin bài xuất vào nước tiểu (< 5%) dưới dạng không đổi và chất chuyển hóa chính (chất I).

### Chỉ định

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn.

Lạc nội mạc tử cung: Bao gồm giảm đau và giảm tổn thương nội mạc.

U xơ tử cung: Điều trị trước phẫu thuật để giảm kích thước u xơ và chảy máu do u xơ.

Dậy thì sớm thể trung ương: Dậy thì sớm ở trẻ em thể trung ương được định nghĩa như xuất hiện đặc tính sinh dục thứ phát sớm, thường < 8 tuổi ở nữ và < 9 tuổi ở nam do hoạt hóa sớm gonadotropin tuyến yên trước tuổi dậy thì, điều này có thể ảnh hưởng đáng kể đến tuổi xương và làm giảm chiều cao. Trước khi sử dụng, cần được chẩn đoán khẳng định dậy thì sớm thể trung ương bằng nồng độ LH máu, steroid sinh dục, đánh giá tuổi xương kèm theo đánh giá chiều cao, cân nặng, hình ảnh não (để loại trừ u nội sọ), siêu âm khung chậu/tinh hoàn/tuyến thượng thận (để loại trừ u tăng tiết steroid), nồng độ hCG và đo steroid tuyến thượng thận.

### Chống chỉ định

Quá mẫn với hormon giải phóng gonadotropin nguồn gốc tổng hợp hoặc các dẫn chất GnRH.

Chảy máu âm đạo không rõ nguyên nhân.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

### Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng leuporelin trên bệnh nhân đái tháo đường do thuốc có thể làm gia tăng hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng đái tháo đường. Theo dõi thường xuyên nồng độ glucose huyết trong quá trình điều trị.

Thận trọng khi sử dụng leuporelin trên bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các bệnh trên chuyển hóa hoặc tim mạch do leuporelin có thể gây ra các thay đổi trong chuyển hóa cũng như tăng nguy cơ tim mạch.

Leuporelin có thể gây rối loạn chức năng gan, tăng enzym gan và vàng da. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân và có các biện pháp can

thIỆP phù hợp.

Leuporelin làm tăng nguy cơ trầm cảm, cần thông báo cho bệnh nhân và điều trị kịp thời nếu triệu chứng xuất hiện.

Gãy cột sống, tê liệt, tụt huyết áp, co giật đã được ghi nhận trên các bệnh nhân điều trị với leuporelin. Cần thận trọng khi sử dụng.

### Trên nam giới

Nồng độ testosterone, dihydrotestosterone và phosphatase acid có thể tăng tạm thời trong giai đoạn đầu điều trị. Điều này dẫn đến bùng phát hoặc làm cho sự phát triển khối u trầm trọng thêm. Các triệu chứng này thường mất đi nếu tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, bùng phát có thể tiến triển thành các triệu chứng toàn thân hoặc thần kinh. Để giảm nguy cơ bùng phát, các thuốc kháng androgen có thể được sử dụng 3 ngày trước đợt điều trị với leuporelin và tiếp tục trong 2 - 3 tuần đầu điều trị. Điều này giúp ngăn ngừa di chứng do sự tăng testosterone trong giai đoạn đầu điều trị.

Trong trường hợp áp xe xuất hiện tại vị trí tiêm, cần kiểm soát nồng độ testosterone do có thể có sự hấp thu không đủ leuporelin từ dạng giải phóng kéo dài.

Những bệnh nhân có nguy cơ tắc nghẽn niệu quản hoặc chèn ép tủy sống cần được giám sát chặt chẽ trong vài tuần đầu điều trị. Cần xem xét điều trị dự phòng bằng các thuốc kháng androgen cho các bệnh nhân này. Nếu các biến chứng tiết niệu/thần kinh xảy ra, những biến chứng này cần được điều trị bằng các biện pháp phù hợp.

Thận trọng khi dùng leuporelin cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ mất xương, do việc thiếu hụt kéo dài androgen do cắt bỏ tinh hoàn hoặc sử dụng các thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin làm tăng nguy cơ mất xương. Điều này có thể dẫn đến loãng xương và tăng nguy cơ gãy xương.

Thận trọng khi phải dùng leuporelin kéo dài.

Thận trọng khi dùng leuporelin trên bệnh nhân có tiền sử hoặc có các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc đang dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT do leuporelin có thể gây kéo dài khoảng QT. Cần đánh giá lợi ích - nguy cơ trước khi khởi đầu điều trị với leuporelin.

### Trên nữ giới

Khi xem xét điều trị trước phẫu thuật u xơ, bắt buộc chẩn đoán xác định u xơ và loại trừ khối u buồng trứng trước khi bắt đầu điều trị.

Trong giai đoạn đầu điều trị, leuporelin có thể tăng tạm thời steroid sinh dục, dẫn đến tăng các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng liên quan. Các triệu chứng này sẽ biến mất khi tiếp tục điều trị.

Tình trạng thiếu estrogen dẫn đến mất một lượng nhỏ mật độ xương trong quá trình điều trị, trong một số trường hợp không đảo ngược được. Trên các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ làm giảm mật độ khoáng xương như nghiện rượu và hút thuốc, tiền sử gia đình loãng xương, sử dụng kéo dài các thuốc làm giảm mật độ xương như các thuốc chống co giật hoặc các corticosteroid, sử dụng leuporelin có thể làm gia tăng nguy cơ. Trên các bệnh nhân này, cần cân nhắc lợi ích - nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị, đặc biệt trên các bệnh nhân u xơ tử cung đã có mất xương do tuổi. Vì vậy trước khi sử dụng leuporelin để điều trị trước phẫu thuật u xơ, cần kiểm tra mật độ xương trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ giảm mật độ xương. Nếu kết quả dưới mức thông thường, không nên bắt đầu điều trị với leuporelin.

Trên các phụ nữ sử dụng leuporelin điều trị lạc nội mạc tử cung, việc bổ sung liệu pháp điều trị thay thế hormon (estrogen và progesteron) có thể làm giảm nguy cơ mất mật độ khoáng xương và các triệu chứng vận mạch.

Bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ chảy máu bất thường hoặc đau trong giai đoạn đầu can thiệp phẫu thuật như kết quả của sự thoái hóa cấp tính u xơ.



Leuporelin gây tăng sức đề kháng cổ tử cung, dẫn đến khó khăn trong việc giãn nở cổ tử cung đối với các thủ thuật trong tử cung. Kinh nguyệt sẽ ngừng với liều hiệu quả của leuporelin, bệnh nhân nên thông báo với bác sĩ nếu kinh nguyệt vẫn đều đặn kéo dài. Bé gái dậy thì sớm thể trung ương: cần được chẩn đoán chính xác dậy thì sớm vô căn hay do nguyên nhân thần kinh.

Cần đánh giá kỹ lợi ích, nguy cơ khi điều trị leuporelin cho trẻ bị u não tiến triển.

Ở trẻ nữ, kích thích buồng trứng trong giai đoạn đầu điều trị, sau đó giảm estrogen do điều trị có thể gây chướng bụng âm đạo mức độ nhẹ và trung bình trong tháng đầu điều trị. Sau khi ngừng điều trị, các đặc tính sinh dục sẽ xuất hiện. Với các bé gái, chu kỳ kinh nguyệt bình thường sẽ xuất hiện trung bình 1 năm sau khi kết thúc điều trị. Mật độ khoáng xương có thể giảm trong giai đoạn điều trị với GnRH cho trẻ dậy thì sớm thể trung ương. Tuy nhiên sau khi ngừng điều trị, tích lũy khối lượng xương được bảo tồn, khối lượng xương đỉnh ở cuối tuổi vị thành niên không bị ảnh hưởng.

Trượt chòm xương đùi có thể xuất hiện sau khi ngừng điều trị với các thuốc chủ vận GnRH do nồng độ oestrogen thấp trong giai đoạn điều trị làm yếu sụn tiếp hợp đầu xương. Sự tăng tốc độ phát triển sau khi ngừng điều trị kết quả làm giảm lực đẩy cần cho sự chuyển chỗ đầu xương.

#### Thời kỳ mang thai

Không khuyến cáo dùng leuporelin trong thời kỳ mang thai do chưa đủ bằng chứng lâm sàng về tính an toàn của leuporelin trong thời kỳ mang thai. Trước khi điều trị, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên được kiểm tra cẩn thận để loại trừ nguy cơ mang thai. Đã có báo cáo về nguy cơ khuyết tật thai nhi khi dùng leuporelin. Khi được sử dụng hàng tháng với liều khuyến cáo, leuporelin thường ức chế rụng trứng và ngừng kinh nguyệt. Tuy nhiên, việc tránh thai không được đảm bảo, do vậy vẫn nên sử dụng thêm một biện pháp tránh thai không dùng thuốc trong suốt quá trình điều trị.

#### Thời kỳ cho con bú

Không khuyến cáo dùng leuporelin trên phụ nữ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR có thể gặp ở cả nam và nữ (không có chú thích gì thêm), tuy nhiên một số ADR có mức độ tần suất gặp thay đổi theo giới và riêng cho mỗi giới, sẽ được chú thích (nam) nếu gặp ở nam hoặc (nữ) nếu gặp ở nữ.

#### Người lớn

##### Thường gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: thay đổi cân nặng, chán ăn (nam).

Tim mạch: đỏ bừng mặt.

Tâm - thần kinh: mất ngủ, đau đầu, trầm cảm, thay đổi tâm trạng (nữ), dị cảm (nữ), chóng mặt (nữ).

Tiêu hóa: buồn nôn.

Gan mật: bất thường chức năng gan ở nam (thường tạm thời).

Da và mô dưới da: tăng tiết mồ hôi (nam).

Cơ xương khớp và mô liên kết: yếu cơ, đau xương, đau khớp.

Hệ sinh sản và vú: giảm ham muốn tình dục (nam), rối loạn cương dương (nam), teo tinh hoàn (nam), khô âm hộ - âm đạo (nữ), vú to (nam), cứng ngực (nữ), teo vú (nữ).

Toàn thân và tại chỗ tiêm: mệt mỏi (nam), phản ứng tại chỗ tiêm như ban đỏ, đau, áp xe, sưng, nốt sần, loét, hoại tử, phù ngoại vi.

##### Ít gặp

Tâm - thần kinh: chóng mặt (nam), dị cảm (nam), thay đổi tâm trạng (nam).

Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn.

Cơ xương khớp và mô liên kết: đau cơ, yếu chi dưới (nam).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn (nữ), tăng lipid máu (nữ).

Mắt: giảm thị lực (nữ).

Tim mạch: hồi hộp (nữ).

Gan mật: thử nghiệm chức năng gan bất thường (nữ).

Da và mô dưới da: rụng tóc (nữ).

Toàn thân và tại chỗ tiêm: sốt (nữ), mệt mỏi (nữ).

##### Hiếm gặp

Tâm thần kinh: u tuyến yên (nam), xuất huyết tuyến yên (nữ).

Chưa xác định được tần suất

Máu và hệ thống bạch huyết: thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban, ngứa, mày đay, thờ khờ khờ hoặc viêm phổi kẽ, phản ứng phản vệ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: bất thường lipid huyết (nam), bất thường dung nạp glucose.

Tâm - thần kinh: tê liệt.

Mắt: giảm thị lực (nam).

Tim mạch: hồi hộp (nam), kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ (nam), truyền tắc phổi, tăng huyết áp, tụt huyết áp.

Gan mật: vàng da (cả nam và nữ), bất thường chức năng gan (nữ).

Cơ xương khớp và mô liên kết: gãy cột sống, giảm khối lượng xương.

Hô hấp: bệnh phổi kẽ.

Thận - tiết niệu: tắc nghẽn đường niệu (nam).

Toàn thân và tại chỗ tiêm: sốt (nam).

Hệ sinh sản: xuất huyết âm đạo (nữ).

#### Trẻ em

##### Thường gặp

Tâm - thần kinh: thay đổi tâm trạng, đau đầu.

Tiêu hóa: đau bụng, đau quặn bụng, buồn nôn, nôn.

Da và mô dưới da: trũng cá.

Hệ sinh sản: xuất huyết âm đạo, rong kinh, thay đổi dịch tiết âm đạo.

Toàn thân và tại vị trí tiêm: phản ứng tại chỗ tiêm.

##### Hiếm gặp

Phản ứng quá mẫn, xuất huyết tuyến yên.

Chưa xác định được tần suất

Cơ giết, bệnh phổi kẽ.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Leuporelin có thể gây trầm cảm, bệnh nhân cần được thông báo nguy cơ này và điều trị thích hợp nếu xuất hiện triệu chứng. Những bệnh nhân có nguy cơ tắc nghẽn niệu quản hoặc chèn ép tủy sống cần được giám sát chặt chẽ trong vài tuần đầu điều trị. Cần xem xét điều trị dự phòng bằng các thuốc kháng androgen cho các bệnh nhân này. Nếu các biến chứng tiết niệu/thần kinh xảy ra, những biến chứng này cần được điều trị bằng các biện pháp phù hợp. Trên các phụ nữ sử dụng leuporelin điều trị lạc nội mạc tử cung, việc bổ sung liệu pháp điều trị thay thế hormone (estrogen và progesteron) có thể làm giảm nguy cơ mất mật độ khoáng xương và các triệu chứng vận mạch. Nếu xuất hiện áp xe tại vị trí tiêm, cần kiểm soát nồng độ testosterone và estradiol định kỳ 2 tuần 1 lần.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Tiêm bắp: Leuporelin được cung cấp dưới dạng bột pha tiêm kèm dung môi pha thuốc. Chỉ nên hoàn nguyên trong dung môi cung cấp bởi nhà sản xuất. Tiêm vào cơ mông, đùi trước hoặc cơ delta. Thay đổi định kỳ vị trí tiêm. Tiêm thuốc trong vòng 2 giờ sau khi hoàn nguyên.

Tiêm dưới da: Thay đổi luân chuyển vị trí tiêm. Lựa chọn các vị trí với mô dưới da phù hợp (như bụng trên hoặc giữa, mông trên), vùng không có quá nhiều sắc tố, hạch, tổn thương hoặc lông. Tránh các vùng da có các mô sần sùi hoặc xơ, các vùng da có thể bị nén hoặc cọ xát (như vùng thắt lưng). Tiêm trong vòng 30 phút sau khi hoàn nguyên.



**Liều lượng****Người lớn**

*Ứng thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn:*

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da chế phẩm giải phóng kéo dài 7,5 mg mỗi tháng 1 lần hoặc 22,5 mg mỗi 3 tháng hoặc 30 mg mỗi 4 tháng hoặc 45 mg mỗi 6 tháng.

Tiêm dưới da dung dịch tiêm 5 mg/ml: 1 mg × 1 lần/ngày.

*Lạc nội mạc tử cung:* Lưu ý tổng thời gian điều trị không vượt quá 12 tháng (bao gồm cả khởi đầu điều trị và điều trị lại do triệu chứng tái phát)

Khởi đầu điều trị: Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với norethindron acetat. Liều dùng tiêm bắp dạng giải phóng kéo dài 3,75 mg mỗi tháng 1 lần trong 6 tháng hoặc 11,25 mg mỗi 3 tháng, 1 - 2 liều (tối đa 6 tháng).

Triệu chứng tái phát: Sử dụng phối hợp với norethindron acetat. Tiêm bắp với liều tương tự khởi đầu điều trị.

*U xơ tử cung:* Thường phối hợp với việc bổ sung thêm sắt. Tiêm bắp dạng giải phóng kéo dài 3,75 mg mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng hoặc 11,25 mg liều duy nhất.

Bệnh nhân suy gan, thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

**Trẻ em**

*Dậy thì sớm thể trung ương ở trẻ em* (cần xem xét ngừng sử dụng leuprorelin ở 11 tuổi với bé gái và 12 tuổi với bé trai): Tiêm bắp trẻ ≤ 25 kg tiêm 7,5 mg mỗi tháng 1 lần; trẻ 25 - 37,5 kg tiêm 11,25 mg mỗi tháng 1 lần; trẻ > 37,5 kg tiêm 15 mg mỗi tháng 1 lần. Hiệu chỉnh liều, tăng liều 3,75 mg mỗi 4 tuần nếu tác dụng không đạt được. Có thể sử dụng tiêm bắp dạng giải phóng kéo dài 11,25 mg hoặc 30 mg mỗi 3 tháng.

Tiêm dưới da dung dịch 5 mg/ml: Khởi đầu 50 microgam/kg/ngày, hiệu chỉnh liều tăng thêm 10 microgam/kg/ngày nếu tác dụng không đạt được.

**Tương tác thuốc**

Hiện chưa thấy có tương tác thuốc giữa thuốc leuprorelin và các thuốc khác. Theo tính chất được động của leuprorelin, những tương tác thuốc với leuprorelin hầu như không xảy ra.

Tuy nhiên, cần đánh giá nguy cơ khi sử dụng đồng thời leuprorelin với các thuốc gây kéo dài khoảng QT hoặc gây xoắn đỉnh, như thuốc nhóm IA (quinidin, disopyramid), nhóm III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), thuốc chống loạn nhịp, methadon, moxifloxacin, thuốc an thần...

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Chưa có trường hợp quá liều nào được ghi nhận. Trong các nghiên cứu trên động vật, ở liều gấp 500 lần liều khuyến cáo trên người leuprorelin gây khó thở, giảm hoạt động và kích ứng tại chỗ tiêm.

*Xử trí:* Chủ yếu điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

*Cập nhật lần cuối:* 2021.

**LEVETIRACETAM**

**Tên chung quốc tế:** Levetiracetam.

**Mã ATC:** N03AX14.

**Loại thuốc:** Thuốc điều trị động kinh.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 000 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 500 mg, 750 mg.

Dung dịch uống: 100 mg/ml, chai 150 ml, 300 ml.

Dung dịch để pha truyền: 100 mg/ml, lọ 5 ml.

Thuốc cốm pha uống: 250 mg, 500 mg, 1 000 mg.

**Dược lực học**

Levetiracetam, dẫn xuất pyrrolidin, là một thuốc chống co giật có cấu trúc hóa học không liên quan đến các thuốc điều trị động kinh khác hiện có. Cơ chế tác dụng của levetiracetam chưa được biết đầy đủ. Levetiracetam không có ái lực với các thụ thể benzodiazepin, acid gama aminobutyric (GABA), glycin hay N-methyl D-aspartat (NMDA). Thuốc tác dụng thông qua một vị trí gắn đặc hiệu của mô não, đó là protein 2A của túi synap (protein SV2A). Sự gắn kết này có thể hồi phục, bão hòa và có tính chất chọn lọc lập thể. Levetiracetam chỉ gắn khu trú vào màng tế bào synap ở hệ TKTW mà không gắn vào các mô ngoại vi. Levetiracetam ức chế sự bùng phát nhưng không ảnh hưởng tới kích thích thần kinh bình thường, vì thế thuốc ngăn ngừa có chọn lọc tính đồng bộ quá mức của sự bùng phát dạng động kinh và sự lan truyền của cơn động kinh.

Ở động vật, levetiracetam không bảo vệ chống lại được cơn co giật đơn độc do dòng điện hoặc hóa chất. Thuốc chỉ bảo vệ rất ít kích thích dưới mức tối đa và các test ngưỡng, nhưng bảo vệ được cơn co giật toàn thể thứ phát sau cơn co giật cục bộ do hai hóa chất gây co giật tạo ra, có những đặc tính giống như phức hợp co giật cục bộ thứ phát toàn thể ở người. Levetiracetam cũng có đặc tính ức chế ở mô hình chuột đã được làm giảm ngưỡng kích thích, tương tự người bị cơn động kinh cục bộ phức hợp.

**Dược động học**

Khi dùng đường uống, thuốc nhanh chóng hấp thu từ ống tiêu hóa với sinh khả dụng xấp xỉ 100%, nồng độ tối đa trong máu thường đạt được trong vòng 1,3 giờ và trạng thái cân bằng đạt được sau 2 ngày. Tỷ lệ thuốc liên kết protein huyết tương thấp, ít hơn 10%.  $V_d$  khoảng 0,7 lít/kg. Khoảng 25% liều dùng được hydroxy hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Levetiracetam không có ái lực cao với các CYP isoenzym và cũng không ức chế các isoenzym này. 95% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn ban đầu và chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ huyết tương của levetiracetam khoảng 6 - 8 giờ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi, có thể ngắn hơn ở trẻ nhỏ. Levetiracetam được bài xuất qua sữa mẹ, thuốc có thể được thải trừ ra khỏi cơ thể nhờ thẩm tách máu.

**Chỉ định**

*Đơn trị liệu* trong điều trị các cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên mới được chẩn đoán mắc chứng động kinh.

*Phối hợp với các thuốc khác để:*

Điều trị cơn động kinh cục bộ, có hoặc không kết hợp với cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên.

Điều trị cơn động kinh rung giật cơ ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh rung giật cơ thiếu niên.

Điều trị cơn động kinh toàn thể co cứng - co giật tiên phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh toàn thể tiên phát.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với levetiracetam hoặc các dẫn chất của pyrrolidon.

**Thận trọng**

Cần theo dõi các ADR trên tâm thần kinh như buồn ngủ, mệt mỏi, khó phối hợp, cư xử/tâm thần bất thường.

Đã có báo cáo về các trường hợp tự sát, có hành động tự sát ở bệnh nhân sử dụng levetiracetam. Thuốc làm tăng nguy cơ có ý nghĩ hoặc hành vi tự sát trong một tuần đầu sau khi dùng thuốc và kéo dài đến 24 tuần. Vì vậy, cần theo dõi sát bệnh nhân. Bác sĩ kê đơn cần cân nhắc giữa nguy cơ tự sát của bệnh nhân và lợi ích của việc điều trị với levetiracetam.

Có thể xảy ra các phản ứng da nghiêm trọng ở bệnh nhân sử dụng levetiracetam (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm