

và tiến hành hạ nhiệt nhanh. Hô hấp bằng máy và các biện pháp hỗ trợ khác là cần thiết. Toan chuyển hóa cần phải được điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch nhanh dantrolen natri.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Suxamethonium thường tiêm tĩnh mạch. Đối với trẻ em hoặc người bệnh khó tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể tiêm bắp sâu. Liều lượng phải được điều chỉnh cẩn thận, tùy theo mức độ giãn cơ, đường dùng và đáp ứng của từng người bệnh. Theo dõi chức năng thần kinh cơ trong quá trình truyền hoặc nếu tiêm với liều tích lũy lớn trong thời gian ngắn.

#### Người lớn

Với phẫu thuật ngắn: Tiêm tĩnh mạch 0,6 mg (khoảng 0,3 - 1,1 mg)/kg, tiêm trong vòng 10 - 30 giây. Có thể tiêm nhắc lại, liều tùy thuộc đáp ứng của liều đầu tiên.

Hoặc tiêm bắp 3 - 4 mg/kg, không quá tổng liều 150 mg.

Với phẫu thuật kéo dài: Tiêm tĩnh mạch 0,6 - 1,1 mg/kg. Liều tiếp theo tùy thuộc từng người bệnh, nhằm duy trì mức độ giãn cơ cần thiết. Không nên chia nhỏ liều và tiêm làm nhiều lần, vì có thể gây giảm nhanh tác dụng thuốc và ngừng thở kéo dài. Truyền tĩnh mạch liên tục được ưa dùng trong phẫu thuật kéo dài.

Truyền tĩnh mạch dung dịch 0,1 - 0,2% trong dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc các dung dịch tiêm truyền thích hợp khác, với tốc độ 500 microgam (0,5 mg) - 10 mg/phút; tùy theo đáp ứng của người bệnh và mức độ giãn cơ cần thiết, thời gian truyền có thể tới 1 giờ. Khi truyền tĩnh mạch, cần theo dõi mức giãn cơ bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi để tránh quá liều và để phát hiện tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực.

#### Trẻ em

Đặt nội khí quản: Liều tiêm bắp lên tới 2,5 mg/kg, nhưng không vượt quá tổng liều 150 mg. Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg/kg.

Có thể tiêm nhắc lại nếu cần thiết, liều nhắc lại dựa trên đáp ứng của người bệnh với liều tiêm đầu tiên. Truyền tĩnh mạch liên tục không an toàn cho trẻ sơ sinh và trẻ em vì nguy cơ sốt cao ác tính.

#### Nhận xét

Để đánh giá khả năng chuyển hóa suxamethonium của người bệnh, có thể dùng liều thử 0,1 mg/kg với người bệnh thở tự nhiên sau khi mê. Những người có chuyển hóa suxamethonium bình thường, hiếm khi xảy ra ức chế hô hấp và nếu có xảy ra thì thường ngắn và hết sau ít hơn 5 phút. Người bệnh không có khả năng chuyển hóa thuốc sẽ bị liệt, dù để tiến hành đặt nội khí quản và thường hồi phục sau 30 - 60 phút.

**Người cao tuổi:** Dùng liều tương tự người lớn. Người cao tuổi dễ bị rối loạn nhịp tim hơn đặc biệt khi các thuốc kiểu digitalis cũng được sử dụng, do vậy cần thận trọng.

**Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:** Có thể dùng liều đơn thông thường cho bệnh nhân suy thận không có tăng kali huyết. Tránh dùng liều lớn hoặc đa liều do có thể làm tăng có ý nghĩa kali huyết.

**Bệnh nhân suy gan:** Cần thận trọng đặc biệt đối với suy gan giai đoạn cuối (tăng nguy cơ ngừng thở kéo dài do giảm tổng hợp cholinesterase ở gan).

**Bệnh nhân giảm cholinesterase huyết:** Cần giảm liều suxamethonium.

#### Tương tác thuốc

Các thuốc hoặc hóa chất được biết làm giảm hoạt tính cholinesterase huyết tương có thể kéo dài tác dụng ức chế thần kinh cơ của suxamethonium: phospho hữu cơ, metrifonat, thuốc nhỏ mắt có chứa ecothiophat, trimetaphan, các thuốc kháng cholinesterase như neostigmin, pyridostigmin, physostigmin, edrophonium, tacrin hydroclorid; các thuốc gây độc tế bào như cyclophosphamid, meclorethamin, triethylen-melamin và thiotepea; các thuốc tác dụng

trên tâm thần như phenelzin, promazin và clorpromazin; các thuốc gây mê như ketamin, morphin, các thuốc đối kháng với morphin, pethidin, pancuronium, propanidid; các thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin.

Các thuốc có tiềm năng làm giảm hoạt tính cholinesterase huyết tương bao gồm aprotinin, diphenhydramin, promethazin, oestrogen, oxytocin, liều cao các steroid, thuốc tránh thai đường uống, terbutalin và metoclopramid.

Các thuốc hoặc các chất có thể tăng cường hoặc kéo dài tác dụng của suxamethonium theo cơ chế không liên quan đến hoạt tính cholinesterase: Muối magesi, lithi carbonat, azathioprin, quinin, cloroquin, các thuốc kháng sinh như các aminoglycosid, clindamycin và polymyxin, các thuốc chống loạn nhịp như: quinidin, procainamid, verapamil, các thuốc chẹn beta, lidocain và procain, các thuốc gây mê đường hô hấp như: halothan, enfluran, desfluran, isofluran, diethylether và methoxyfluran.

Bệnh nhân đang dùng các thuốc tương tự digitalis nhạy cảm hơn với ảnh hưởng tăng kali huyết của suxamethonium.

#### Tương kỵ

Suxamethonium nhanh chóng bị thủy phân, mất tác dụng nhanh và có thể kết tủa khi trộn với các dung dịch kiềm hoặc các thuốc khác. Vì vậy, suxamethonium không được trộn trong cùng bơm tiêm hoặc dùng cùng kim tiêm với các barbiturat tác dụng ngắn như thiopental natri hoặc các thuốc khác có tính kiềm.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Kéo dài tác dụng chẹn thần kinh - cơ, yếu cơ xương, giảm dự trữ hô hấp, giảm thể tích thông khí, ngừng thở quá thời gian phẫu thuật hoặc gây mê.

**Xử trí:** Duy trì hô hấp đầy đủ và làm hô hấp nhân tạo hoặc cho thở máy cho đến khi bão đảm hồi phục hô hấp bình thường. Tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực do suxamethonium không bị các thuốc kháng cholinesterase đối kháng. Tuy nhiên nếu chẹn thần kinh - cơ không khử cực chuyển dần sang chẹn thần kinh - cơ khử cực, thì có thể trung hòa bằng các liều nhỏ thuốc kháng cholinesterase. Atropin được dùng trước hoặc đồng thời với chất đối kháng để làm mất tác dụng phụ cholinergic của nó. Người bệnh cần được theo dõi sát ít nhất 1 giờ sau khi tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực đã hết để tránh giãn cơ thứ phát.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## TACROLIMUS

**Tên chung quốc tế:** Tacrolimus.

**Mã ATC:** D11AH01, L04AD02.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế miễn dịch.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 0,75 mg, 1 mg, 4 mg.

Cốm pha hỗn dịch: 0,2 mg, 1 mg.

Dung dịch pha truyền: 5 mg/ml.

Thuốc mỡ: 0,03%; 0,1%.

#### Được lực học

Tacrolimus là một macrolid (macrolactam) chiết xuất từ *Streptomyces tsukubaensis* có tác dụng ức chế miễn dịch. Tacrolimus gắn với một protein nội bào là FKBP-12 với ái lực cao, tạo thành một phức hợp. Phức hợp này có khả năng gắn với calcineurin, một phosphatase hoạt động phụ thuộc vào calci và calmodulin, và ức chế hoạt động của enzym này. Quá trình này có



DTQGVN 3

khả năng ngăn chặn sự khử phosphoryl hóa và chuyển đoạn yếu tố nhân của tế bào T hoạt hóa (NF-AT), yếu tố được cho là khởi động sự phiên mã để tạo thành các lymphokin như interleukin-2, gamma interferon. Kết quả là ức chế sự hoạt hóa tế bào T.

Tacrolimus đã cho thấy có khả năng kéo dài thời gian sống thêm cho động vật và cho mảnh ghép trên mô hình động vật ghép gan, thận, tụy xương, ruột non và tụy, phổi và khí quản, da, giác mạc, xương sườn.

Trên mô hình động vật, tacrolimus cũng cho thấy khả năng ức chế miễn dịch dịch thể một phần và ức chế miễn dịch qua trung gian tế bào ở mức độ lớn hơn như ức chế thải ghép, ức chế quá mẫn muộn, viêm khớp do collagen, viêm não tủy dị ứng trên thực nghiệm, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Thuốc hấp thu không hoàn toàn và rất dao động khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khoảng 1 - 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc trên bệnh nhân người lớn ghép thận là 17 ± 10%, ghép gan là 22 ± 6%, ghép tim là 23 ± 9% và ở người tình nguyện khỏe mạnh là 18 ± 5%. Trên bệnh nhân trẻ em ghép thận, sinh khả dụng trung bình của thuốc khoảng 20 - 25% (dao động từ 3 - 77%).

Thời điểm uống thuốc so với bữa ăn và thành phần của bữa ăn ảnh hưởng lớn tới tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Sau bữa ăn giàu chất béo (848 kcal, 46% chất béo), khi đó AUC và C<sub>max</sub> của thuốc giảm nhiều nhất, giảm lần lượt 37% và 77%. Do đó nên uống thuốc vào cùng thời điểm hàng ngày, có thể cùng hoặc không cùng bữa ăn.

**Dùng ngoài:** Trên người tình nguyện khỏe mạnh, thuốc gần như không hấp thu vào tuần hoàn chung. Ở bệnh nhân viêm da cơ địa (người lớn hoặc trẻ em) dùng dạng mỡ 0,03 - 0,1% và trẻ em từ 5 tháng tuổi trở lên dùng dạng mỡ 0,03%, nồng độ thuốc trong máu dưới 1 nanogram/ml.

**Phân bố:** Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố hai pha. Khi ở tuần hoàn chung, thuốc gắn mạnh vào hồng cầu, do đó tỷ lệ phân bố trong máu toàn phần và trong huyết tương là khoảng 20 : 1. Trong huyết tương, khoảng 99% tacrolimus liên kết với protein, chủ yếu với albumin và alpha-1-glycoprotein acid. Thể tích phân bố của thuốc khi ở trạng thái cân bằng dựa vào nồng độ huyết tương là 1300 lit, dựa vào nồng độ trong máu là 47,6 lit.

**Chuyển hóa:** Tacrolimus chuyển hóa rất mạnh ở gan qua hệ thống cytochrom P450 CYP3A4 và chuyển hóa đáng kể ở đường tiêu hóa. Đã xác định được một vài chất chuyển hóa; chỉ có một chất chuyển hóa có tác dụng ức chế miễn dịch tương tự tacrolimus nhưng không có trong tuần hoàn chung và không ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của thuốc.

**Thải trừ:** Độ thanh thải trung bình sau khi tiêm truyền tĩnh mạch tacrolimus lần lượt là 0,040, 0,083 và 0,053 lít/giờ/kg đối với người tình nguyện khỏe mạnh, người lớn ghép thận và người lớn ghép gan. Dưới 1% liều dùng được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu. Đường thải trừ chủ yếu là vào mật dưới dạng hydroxy hóa.

Nửa đời thải trừ của thuốc trong máu toàn phần trên người tình nguyện là khoảng 43 giờ. Trên người lớn và trẻ em ghép gan, nửa đời thải trừ trung bình của thuốc lần lượt khoảng 11,7 giờ và 12,4 giờ, ở người lớn ghép thận là 15,6 giờ. Dạng bôi ngoài có nửa đời thải trừ là khoảng 75 giờ ở người lớn và 65 giờ ở trẻ em.

**Chỉ định**

**Thuốc tiêm và thuốc uống:**

Dự phòng thải ghép ở bệnh nhân người lớn và trẻ em ghép đồng loài bao gồm ghép thận, ghép gan, ghép tim.

Điều trị thải ghép đồng loài đã kháng trị với các phác đồ ức chế miễn dịch khác cho bệnh nhân người lớn và trẻ em.

**Thuốc mỡ:**

Điều trị đợt cấp viêm da cơ địa mức độ trung bình đến nặng cho người lớn và trẻ em khi không đáp ứng đầy đủ hoặc không dung nạp với các phác đồ thông thường như corticoid dạng dùng tại chỗ. Điều trị duy trì viêm da cơ địa mức độ trung bình đến nặng, nhằm ngăn ngừa đợt cấp và kéo dài thời gian bệnh không bùng phát, ở những bệnh nhân có nhiều đợt cấp (≥ 4 lần/năm) và đã đáp ứng ban đầu với tacrolimus bôi 2 lần/ngày trong tối đa 6 tuần (hết hoặc gần như hết tổn thương).

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với tacrolimus.

Dùng thuốc tiêm đậm đặc tacrolimus cho người bệnh mẫn cảm với dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO-60).

**Thận trọng**

Tacrolimus chỉ nên dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch cho bệnh nhân ghép tạng. Cơ sở điều trị phải có đủ phương tiện xét nghiệm và điều trị hỗ trợ.

Tacrolimus, cũng như các thuốc ức chế miễn dịch khác, làm tăng nguy cơ phát triển u lympho và các u khác đặc biệt là ung thư da. Nguy cơ này chủ yếu liên quan đến liều dùng và thời gian dùng hơn là liên quan đến 1 hoạt chất ức chế miễn dịch cụ thể. Do vậy bệnh nhân cần tránh tiếp xúc với ánh nắng và tia UV.

Tacrolimus, cũng như các thuốc ức chế miễn dịch khác, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và nhiễm trùng cơ hội (nhiễm vi khuẩn, virus, nấm hoặc vi sinh vật đơn bào) như bệnh thận liên quan đến virus polyoma (PVAN) hay bệnh não trắng tiến triển nhiều ổ do virus JC (PML). Các nhiễm khuẩn này có thể dẫn đến các kết cục nghiêm trọng kể cả tử vong. Do vậy cần phải chẩn đoán phân biệt trên những bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch và có suy giảm chức năng gan, thận, hoặc có các triệu chứng trên thần kinh.

Đã ghi nhận các ca bất sản hồng cầu trên bệnh nhân dùng tacrolimus, tuy nhiên những bệnh nhân này đều có yếu tố khác gây bất sản hồng cầu như nhiễm parvovirus B19, bệnh nền hoặc thuốc khác dùng cùng.

Đã ghi nhận một số ít ca phì đại tâm thất hoặc phì đại vách ngăn ở những bệnh nhân trẻ em có nồng độ đáy của thuốc cao hơn nhiều so với khuyến cáo, tuy nhiên đa số các ca đều hồi phục. Các yếu tố khác cũng góp phần làm tăng nguy cơ bao gồm: đã có tiền sử bệnh tim, có dùng corticosteroid, tăng huyết áp, suy giảm chức năng gan hoặc thận, nhiễm trùng, quá tải dịch hoặc phù. Do đó cần giám sát chặt chẽ trên bệnh nhân nguy cơ cao, siêu âm tim hoặc điện tâm đồ trước và sau khi ghép (sau 3 tháng, 9 - 12 tháng). Nếu có bất thường cần giảm liều hoặc thay đổi phác đồ.

Tacrolimus có nguy cơ kéo dài khoảng QT và gây ra xoắn đỉnh. Thận trọng trên bệnh nhân nguy cơ cao như tiền sử bản thân hoặc gia đình có QT kéo dài, suy tim sung huyết, loạn nhịp chậm hoặc mất cân bằng điện giải, hoặc khi dùng cùng các thuốc khác cùng làm tăng nguy cơ này.

Nguy cơ thủng đường tiêu hóa đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng tacrolimus đường uống. Các can thiệp phù hợp (bao gồm cả phẫu thuật) cần được thực hiện ngay.

Tác dụng ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch với vắc xin, do đó sẽ giảm hiệu quả của vắc xin. Tránh dùng vắc xin sống giảm độc lực trong khi dùng thuốc.

Phản ứng phản vệ đã xảy ra khi dùng thuốc đường tĩnh mạch. Phải theo dõi bệnh nhân liên tục trong vòng 30 phút đầu và thường xuyên sau đó trong lúc truyền để xử trí kịp thời.

Tránh để thuốc mỡ tacrolimus tiếp xúc với mắt và niêm mạc. Nếu thuốc dính vào mắt và niêm mạc, cần lau và rửa sạch với nước.



Không sử dụng thuốc mỡ tacrolimus trên những bệnh nhân mà hàng rào bảo vệ da đã bị tổn thương: hội chứng Netherton, bệnh vẩy nến tróc vảy, ban đỏ toàn thân...

#### Thời kỳ mang thai

Dữ liệu trên người cho thấy tacrolimus có thể đi qua nhau thai. Dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân cho thấy không tăng nguy cơ ADR trong thai kỳ và quá trình sinh con so với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Tuy nhiên đã có báo cáo về các ca sảy thai tự nhiên. Chỉ cần nhắc sử dụng thuốc này cho phụ nữ mang thai khi không có thuốc nào an toàn hơn, khi đó cần giám sát chặt chẽ các ADR của thuốc trên trẻ sơ sinh (đặc biệt là ADR trên thận). Có thể có nguy cơ sinh non (dưới 37 tuần) và nguy cơ tăng kali huyết ở trẻ sơ sinh mặc dù sau đó sẽ dần tự trở lại bình thường.

#### Thời kỳ cho con bú

Tacrolimus có thể vào sữa mẹ. Không loại trừ khả năng gây hại cho trẻ do đó không nên cho con bú trong khi dùng thuốc này.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### *Tacrolimus dùng toàn thân*

##### *Rất thường gặp*

Nội tiết - chuyển hóa: tình trạng tăng đường huyết, đái tháo đường, tăng kali huyết.

Tâm thần: mất ngủ.

Thần kinh: đau đầu, run.

Tuần hoàn: tăng huyết áp.

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn.

Thận - tiết niệu: suy giảm chức năng thận.

##### *Thường gặp*

Huyết học: thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm/tăng bạch cầu, hồng cầu bất thường.

Nội tiết - chuyển hóa: giảm maggesi huyết, giảm phosphat huyết, giảm natri huyết, quá tải dịch, tăng acid uric huyết, nhiễm toan chuyển hóa, bất thường điện giải khác, chán ăn, tăng cân, tăng lipid huyết, tăng triglycerid, tăng cholesterol.

Tâm thần: lo âu, ảo giác, mất phương hướng, trầm cảm, trạng thái buồn chán, rối loạn hoặc bất thường cảm xúc, ác mộng, lú lẫn, rối loạn tâm thần.

Thần kinh: co giật, rối loạn nhận thức, dị cảm hoặc rối loạn cảm giác, bệnh lý thần kinh ngoại vi, chóng mặt, rối loạn chữ viết, rối loạn thần kinh.

Mắt: nhìn mờ, sợ ánh sáng, rối loạn thị giác.

Tai: ù tai.

Tuần hoàn: rối loạn mạch vành liên quan đến thiếu máu cục bộ, nhịp tim nhanh, xuất huyết, huyết khối và biến cố do thiếu máu cục bộ, rối loạn mạch máu ngoại biên, rối loạn giảm huyết áp mạch máu.

Hô hấp: khó thở, rối loạn nhu mô phổi, tràn dịch màng phổi, ho, viêm họng, ngạt mũi và viêm mũi.

Tiêu hóa: tình trạng viêm dạ dày ruột, loét và thủng dạ dày ruột, chảy máu dạ dày ruột, viêm và loét miệng, cổ trướng, nôn, đau bụng, khó tiêu, táo bón, đầy hơi, chướng và căng bụng, phân lỏng, các dấu hiệu bệnh dạ dày ruột.

Gan mật: ứ mật, vàng da, tổn thương tế bào gan và viêm gan, viêm đường mật, bất thường enzym gan và chức năng gan.

Da, mô mềm: ngứa, nổi mẩn, rụng tóc, mụn trứng cá, tăng đỏ mô hôi.

Cơ xương: đau khớp, chuột rút cơ, đau chân tay, đau lưng.

Thận, tiết niệu: suy thận, suy thận cấp, thiếu niệu, hoại tử ống thận, độc tính trên thận, tiểu tiện bất thường, triệu chứng bằng quang niệu đạo.

Rối loạn toàn thân: suy nhược, sốt, phù, đau và khó chịu, rối loạn cảm nhận thân nhiệt, rối loạn chức năng tạng ghép nguyên phát.

##### *Ít gặp*

Huyết học: bệnh đông máu, bất thường xét nghiệm đông máu, cầm máu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, thiếu máu bất sản.

Nội tiết chuyển hóa: mất nước, giảm protein huyết, tăng phosphat huyết, hạ đường huyết, giảm cân.

Tâm thần: rối loạn tâm thần.

Thần kinh: hôn mê, xuất huyết và tai biến mạch máu não, tê liệt hoặc liệt nhẹ, bệnh não, bất thường ngôn ngữ, mất trí nhớ.

Mắt: đục thủy tinh thể.

Thính giác: giảm nhạy cảm với âm thanh.

Tuần hoàn: loạn nhịp thất và ngừng tim, suy tim, bệnh cơ tim, phì đại tâm thất, rối loạn nhịp trên thất, đánh trống ngực, nhồi máu, huyết khối tĩnh mạch sâu, sốc. Bất thường về điện tâm đồ, nhịp tim, mạch.

Hô hấp: suy hô hấp, rối loạn đường hô hấp, hen suyễn.

Tiêu hóa: viêm tụy cấp hoặc mạn, viêm màng bụng, tăng amylase huyết, liệt ruột, trào ngược dạ dày - thực quản, giảm chức năng tháo rỗng dạ dày.

Da: viêm da, mẫn cảm ánh sáng.

Cơ - xương: rối loạn về khớp.

Thận: hội chứng huyết tán, tăng urê huyết, vô niệu.

Sinh dục: thống kinh, rong kinh.

Toàn thân: suy đa tạng, triệu chứng giống cúm, cảm thấy quá nóng hoặc quá lạnh, cảm giác nặng ngực, hồi hộp, cảm giác bất thường.

##### *Hiếm gặp*

Huyết học: ban xuất huyết giảm tiểu cầu, giảm prothrombin huyết, bệnh lý huyết khối vi mạch.

Thần kinh: tăng trương lực cơ.

Mắt: mù.

Tai: Điếc thần kinh.

Tim mạch: tràn dịch màng tim.

Hô hấp: hội chứng suy hô hấp cấp.

Tiêu hóa: tắc ruột bán phần, nang giả tụy, suy gan, tắc ống mật.

Da mô mềm: hội chứng Lyell.

Toàn thân: khát, ngã, tức ngực, loét niêm mạc.

##### *Tacrolimus dùng tại chỗ*

##### *Rất thường gặp*

Kích ứng tại chỗ, ngứa, cảm giác rát bỏng.

##### *Thường gặp*

Nhiễm trùng da tại chỗ bao gồm nhiễm *Herpes simplex* và zona, viêm nang lông, eczema herpeticum.

Nóng, rát, ban đỏ, đau, ngứa tại vị trí bôi.

##### *Ít gặp*

Trứng cá.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong đa số các trường hợp gặp độc tính, cần xem xét giám sát nồng độ thuốc trong máu để giảm liều thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng. Lưu ý tương tác của các thuốc này với tacrolimus.

Nếu gặp các phản ứng phản vệ khi truyền thuốc, phải ngừng thuốc ngay và kịp thời sử dụng epinephrin, hỗ trợ thở oxygen nếu cần.

#### Liều lượng và cách dùng

##### *Đường toàn thân*

*Cách dùng:* Nếu bệnh nhân uống được, nên dùng thuốc đường uống. Nên uống thuốc vào lúc đói, 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 - 3 giờ sau khi ăn để hấp thu thuốc tối đa. Một số chế phẩm thuốc có thể được uống cùng với bữa ăn. Nhưng quan trọng nhất là cần dùng vào một thời điểm thống nhất giữa các ngày. Không nên chuyển đổi giữa các dạng chế phẩm cùng đường dùng để có thể duy trì nồng độ thuốc ổn định. Cũng có thể mở viên nang thường pha với



nước hoặc dùng dạng cốm pha hỗn dịch nếu phải đưa qua xông mũi dạ dày. Cốm pha vào nước với tỷ lệ 1 mg thuốc trong 2 ml nước (không quá 50 ml) và phải được dùng ngay sau khi pha. Bệnh nhân cũng có thể uống trực tiếp hỗn dịch thuốc. Cốc dùng để đựng hỗn dịch thuốc cần được tráng lại 1 lần bằng nước với thể tích bằng thể tích pha thuốc và cho bệnh nhân uống.

Ở bệnh nhân không dùng được đường uống, có thể khởi đầu dùng thuốc bằng đường truyền tĩnh mạch liên tục. Thuốc cần được pha loãng bằng dung môi phù hợp đến nồng độ khoảng 0,004 - 0,100 mg/ml. Thể tích truyền trong 24 giờ nên nằm trong khoảng 20 - 500 ml. Nên chuyển sang dùng thuốc đường uống ngay khi có thể, không nên dùng đường truyền quá 7 ngày. Thời điểm bắt đầu dùng thuốc đường uống là sau khi kết thúc truyền 8 - 12 giờ.

#### *Liều dùng:*

Liều khuyến cáo dưới đây chỉ là gợi ý cho liều khởi đầu. Liều dùng của thuốc phải được dựa vào đánh giá về đáp ứng lâm sàng và mức độ dung nạp thuốc của bệnh nhân dưới sự hỗ trợ của giám sát nồng độ thuốc trong máu.

Liều khởi đầu của tacrolimus không nên dùng sớm hơn 6 giờ sau khi ghép tim hoặc gan. Ở bệnh nhân ghép thận, liều đầu tiên có thể dùng trong khoảng 24 giờ nhưng nên đợi đến khi chức năng thận của bệnh nhân hồi phục.

Ở người lớn, dùng đường uống, dự phòng thải ghép gan dùng liều 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, dự phòng thải ghép thận: 0,2 - 0,3 mg/kg/ngày, phòng thải ghép tim: 0,075 mg/kg/ngày; uống 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ với viên nang. Viên nang giải phóng kéo dài dùng với liều như trên, 1 lần/ngày cho dự phòng thải ghép thận, gan. Viên nén giải phóng kéo dài dự phòng thải ghép thận dùng liều 0,17 mg/kg/ngày, dự phòng thải ghép gan dùng liều 0,11 - 0,13 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Ở người lớn, dùng đường truyền, dự phòng thải ghép gan dùng liều 0,01 - 0,05 mg/kg/ngày, dự phòng thải ghép thận dùng liều 0,03 - 0,05 mg/kg/ngày, dự phòng thải ghép tim: 0,01 - 0,02 mg/kg/ngày; truyền liên tục 24 giờ.

Ở trẻ em, dùng đường uống, dự phòng thải ghép thận dùng liều 0,3 mg/kg/ngày, viên nang hoặc cốm pha hỗn dịch, chia 2 lần/ngày, uống cách nhau 12 giờ. Với dự phòng thải ghép gan, dùng liều 0,15 mg/kg/ngày với viên nang hoặc liều 0,2 mg/kg/ngày với dạng cốm pha hỗn dịch, uống 2 lần/ngày cách nhau 12 giờ. Với dự phòng thải ghép tim đã được dùng thuốc kháng thể để cảm ứng miễn dịch, liều khởi đầu là 0,1 - 0,3 mg/kg/ngày. Hoặc khi chuyển từ đường tiêm sang uống, dùng liều 0,3 mg/kg/ngày. Dùng viên nang thường hoặc cốm pha hỗn dịch, chia 2 lần/ngày uống cách nhau 12 giờ.

Ở trẻ em, liều dùng qua đường truyền tĩnh mạch để dự phòng thải ghép gan: 0,05 mg/kg/ngày, dự phòng thải ghép thận: 0,075 - 0,100 mg/kg/ngày, dự phòng thải ghép tim: 0,03 - 0,05 mg/kg/ngày; truyền liên tục 24 giờ.

*Điều trị thải ghép gan, thận, tim ở người lớn và trẻ em, có thể dùng tăng liều cao hơn so với liều ở trên nhưng cần giám sát chặt chẽ và giảm liều khi gặp độc tính.*

*Điều trị thải ghép tim khi chuyển từ thuốc khác sang, liều dùng ở người lớn: 0,15 mg/kg/ngày, ở trẻ em: 0,2 - 0,3 mg/kg/ngày; uống 2 lần/ngày cách nhau 12 giờ với viên thường, người lớn có thể dùng 1 lần với viên nang giải phóng kéo dài.*

*Điều trị thải ghép phổi, tụy hoặc ruột có ít dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng tiến cứu. Liều cho bệnh nhân ghép phổi là 0,10 - 0,15 mg/kg/ngày, ghép tụy: 0,2 mg/kg/ngày, ghép ruột: 0,3 mg/kg/ngày.*

*Dùng viên nang, uống 2 lần/ngày cách nhau 12 giờ.*

Bệnh nhân suy thận có ghép tim hoặc gan, dùng liều ở ngưỡng dưới trong khoảng khuyến cáo thậm chí dưới ngưỡng khuyến cáo để tránh độc tính trên thận. Trên bệnh nhân ghép thận, việc dùng

tacrolimus nên đợi đến khi chức năng thận có dấu hiệu phục hồi. Bệnh nhân suy gan nặng (điểm Child Pugh  $\geq 10$ ), bệnh nhân ghép gan có suy gan sau ghép có thể phải dùng liều thấp hơn. Cần giám sát chặt chẽ nồng độ thuốc.

Giám sát nồng độ thuốc trong máu: nguy cơ độc tính, thất bại điều trị liên quan đến nồng độ đáy của tacrolimus trong máu toàn phần. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy đa số bệnh nhân được kiểm soát tốt nếu nồng độ đáy duy trì dưới 20 ng/ml. Trong thực hành, nồng độ đáy trong máu toàn phần ở giai đoạn sớm sau ghép của bệnh ghép gan thường trong khoảng 5 - 20 nanogram/ml, ghép thận hoặc tim trong khoảng 10 - 20 nanogram/ml. Sau đó, ở giai đoạn duy trì nồng độ đáy của thuốc trong máu thường nằm trong khoảng 5 - 15 nanogram/ml.

Thời điểm lấy máu để đo nồng độ là cuối của liều trước và chuẩn bị dùng liều kế tiếp. Tần suất giám sát phụ thuộc vào nhu cầu lâm sàng, như giai đoạn mới ghép các chức năng tạng thay đổi, hoặc khi thêm hoặc bớt các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ tacrolimus, khi chỉnh liều thuốc. Tacrolimus có nửa đời thải trừ kéo dài, nên có thể sau vài ngày điều chỉnh liều nồng độ thuốc mới thay đổi. Thông thường ở giai đoạn mới ghép xong, giám sát nồng độ thuốc 2 lần/tuần sau đó định kỳ giám sát. Các phương pháp miễn dịch có thể dùng để đo nồng độ thuốc; cần thận trọng và cân nhắc xem xét phương pháp đo khi so sánh kết quả của bệnh nhân với các kết quả trong các nghiên cứu.

#### *Dùng tại chỗ*

Cách dùng: Bôi một lớp thuốc mỏng lên vùng da bị bệnh ở bất cứ vị trí nào trên cơ thể ngoại trừ vùng niêm mạc.

Đợt cấp bệnh viêm da cơ địa: Dùng thuốc trong thời gian ngắn hoặc ngắt quãng trong thời gian dài. Không nên dùng liên tục kéo dài. Ở người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: bôi thuốc mỡ 0,1% 2 lần/ngày cho đến khi hết triệu chứng. Thông thường trong khoảng 1 tuần sau điều trị đã thấy bệnh thuyên giảm. Có thể giảm số lần bôi hoặc dùng dạng 0,03% nếu đáp ứng tốt. Nếu sau khi điều trị 2 tuần không đỡ, cần chọn liệu pháp điều trị khác. Ở trẻ em 2 - 16 tuổi: Bôi thuốc mỡ 0,03% 2 lần/ngày.

Điều trị duy trì viêm da cơ địa: Người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên dùng thuốc mỡ 0,1%, bôi 1 lần/ngày và 2 lần/tuần, bôi lên vùng da thường bị bệnh. Ở trẻ em 2 - 16 tuổi dùng dạng mỡ 0,03%. Sau 12 tháng cần đánh giá lại việc tiếp tục điều trị duy trì do không có dữ liệu về an toàn kéo dài quá 12 tháng.

Khi có dấu hiệu của đợt cấp, bắt đầu lại chế độ liều bôi 2 lần/ngày.

#### **Tương tác thuốc**

*Tương tác thuốc trên chuyển hóa:* Các thuốc ảnh hưởng đến hoạt động của enzym CYP3A4 ở gan hoặc ở thành ruột sẽ ảnh hưởng đến chuyển hóa của tacrolimus. Do đó phải giám sát chặt chẽ nồng độ tacrolimus và các ADR khi dùng đồng thời với các thuốc đó.

*Thuốc ức chế chuyển hóa:* Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ của tacrolimus. Thuốc tương tác mạnh như ketoconazol, fluconazol, itraconazol voriconazole và isavuconazol, erythromycin, thuốc ức chế protease điều trị HIV (ritonavir, nelfinavir, saquinavir), ức chế protease điều trị HCV (telaprevir, boceprevir, phối hợp của ombitasvir và paritaprevir với ritonavir, khi dùng cùng hoặc không cùng với dasabuvir), thuốc kháng virus letermovir, thuốc tăng cường được động học cobicistat, thuốc ức chế tyrosin kinase như nilotinib, imatinib. Việc dùng đồng thời với các thuốc này gần như đều cần giảm liều tacrolimus. Thuốc tương tác yếu hơn như clotrimazol, clarithromycin, josamycin, nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, ethinylestradiol, omeprazol, nefazodon và thuốc thảo dược có dịch chiết của Schisandra sphenanthera.

Nước bưởi chùm làm tăng nồng độ tacrolimus.



Lansoprazol và ciclosporin có khả năng ức chế quá trình chuyển hóa qua CYP3A4 của tacrolimus và có thể làm tăng nồng độ tacrolimus.

Các thuốc có ái lực cao với protein huyết tương có khả năng làm tăng nồng độ tacrolimus như NSAID, thuốc chống đông đường uống, thuốc điều trị đái tháo đường đường uống.

*Các thuốc cảm ứng gây tăng chuyển hóa:*

Các thuốc làm giảm nồng độ tacrolimus một cách có ý nghĩa lâm sàng và cần điều chỉnh tăng liều tacrolimus: rifampicin, phenytoin, có St. John, phenobarbital. Liều duy trì của corticosteroid cũng làm giảm nồng độ tacrolimus.

Liều cao của prednisolon hoặc methylprednisolon cũng có nguy cơ làm tăng hoặc giảm nồng độ tacrolimus.

Carbamazepin, metamizol và isoniazid có nguy cơ giảm nồng độ tacrolimus.

*Ảnh hưởng của tacrolimus đến các thuốc dùng cùng:*

Các thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể bị ảnh hưởng, ví dụ nửa đời thải trừ của cyclosporin bị kéo dài hơn khi dùng cùng tacrolimus, do đó không nên phối hợp 2 thuốc này; tăng nồng độ của phenytoin, thuốc tránh thai đường uống.

Dữ liệu trên động vật cho thấy tacrolimus làm giảm thanh thải, tăng nửa đời thải trừ của pentobarbital và phenazon.

Tacrolimus tương tác với các thuốc aminoglycosid, gyrase inhibitor, vancomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID, ganciclovir hoặc acyclovir làm tăng độc tính trên thận.

Tacrolimus tương tác với các thuốc amphotericin B và ibuprofen, làm tăng độc tính trên thận.

Tương tác với các thuốc bổ sung kali hoặc lợi tiểu giữ kali làm tăng kali huyết. Tránh dùng cùng với các thuốc này.

Tacrolimus ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch, vì vậy tiêm vắc xin trong khi dùng thuốc này sẽ kém hiệu quả. Tránh dùng vắc xin sống giảm độc lực.

#### Tương kỵ

Tacrolimus không ổn định trong môi trường kiềm, không được trộn dung dịch tiêm truyền tacrolimus với các dung dịch khác có pH  $\geq 9$  (ví dụ ganciclovir hoặc acyclovir).

Tacrolimus bị hấp thụ bởi nhựa PVC, do vậy không dùng ống, xylanh hoặc thiết bị chứa PVC để pha chế và đựng dịch truyền chứa tacrolimus.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Có ít dữ liệu liên quan đến quá liều tacrolimus. Quá liều tới 30 lần liều thông thường đã được ghi nhận. Hầu hết các ca không có triệu chứng và tất cả đều hồi phục không để lại di chứng. Quá liều cấp tính có thể dẫn đến các ADR của thuốc.

*Xử trí:* Dựa vào đặc tính tan ít trong nước và tỷ lệ lớn liên kết protein huyết tương và hồng cầu nên không thể lọc được thuốc ở bất cứ mức độ nào. Chưa có kinh nghiệm trong việc xử lý bằng lọc máu hấp phụ bằng cột than hoạt. Cho uống than hoạt đã được dùng cho vài trường hợp ngộ độc cấp. Cần điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng cho tất cả các ca bị quá liều tacrolimus.

*Cập nhật lần cuối:* 2020.

## TAMOXIFEN

**Tên chung quốc tế:** Tamoxifen.

**Mã ATC:** L02BA01.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Tamoxifen uống ở dạng muối citrat. Liều lượng thuốc được tính

theo tamoxifen base.

Viên nén: 10 mg, 20 mg tamoxifen.

Dung dịch uống, hỗn dịch uống: 10 mg tamoxifen/5 ml.

#### Được lực học

Tamoxifen - dẫn xuất của triphenylethylen, thuộc nhóm điều biến chọn lọc thụ thể estrogen, không có cấu trúc steroid, vừa có tính chất kháng, vừa có tác dụng giống estrogen, có tác dụng chống ung thư. Ở tuyến vú bình thường và ở mô vú bị ung thư, tamoxifen ức chế tác dụng của estrogen nội sinh bằng cách gắn với thụ thể estrogen. Tuy nhiên, kết quả lâm sàng cho thấy thuốc này có hiệu quả ở những khối u không có liên quan với thụ thể estrogen, điều đó cho thấy còn có một số cơ chế tác dụng khác. Người ta thừa nhận rằng, tamoxifen cũng có một số tác dụng giống estrogen trên một số bộ phận cơ thể, bao gồm nội mạc tử cung, xương và gan, lipid huyết và hệ thống đông máu.

#### Được động học

Tamoxifen được hấp thụ chậm sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi dùng liều duy nhất đạt được sau 4 - 7 giờ. Thuốc gắn nhiều với albumin huyết thanh (> 99%). Nồng độ tamoxifen trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 - 6 tuần dùng thuốc liên tục (40 mg hàng ngày). Có sự khác nhau rất nhiều về nồng độ tamoxifen trong huyết thanh giữa những người dùng thuốc sau khi dùng liều duy nhất và về trạng thái ổn định sau khi dùng liên tục.

Sự phân bố của tamoxifen và của các chất chuyển hóa của tamoxifen còn chưa được biết đầy đủ. Nồng độ thuốc ở nội mạc tử cung cao hơn ở trong huyết thanh. Sự phân bố tamoxifen và các chất chuyển hóa chính trong cytosol của mô ung thư vú ở người tỉ lệ với nồng độ trong huyết thanh mặc dù nồng độ trong cytosol có sự khác biệt giữa các cá thể còn lớn hơn là nồng độ trong huyết thanh.

Tamoxifen được chuyển hóa mạnh bởi các isoenzym CYP3A4 và CYP2D6 của cytochrom P450 nhờ các quá trình khử methyl, khử amin và hydroxyl hóa. Thuốc chuyển hóa chủ yếu thành N-desmethyltamoxifen bởi CYP3A4 có nửa đời ở giai đoạn ổn định là khoảng 14 ngày. Chất chuyển hóa ít hơn là 4-hydroxy-N-tamoxifen. Sau đó, cả hai chất chuyển hóa này được CYP2C9 và CYP3A4 chuyển hóa tiếp thành 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen). Các chất chuyển hóa được coi là có tác dụng dược lý tương tự như thuốc mẹ. Thuốc mẹ có nửa đời cuối cùng là 7 ngày, trong khi nửa đời của N-desmethyl-tamoxifen là 14 ngày. Tamoxifen được cho là qua tuần hoàn gan - ruột. Thuốc được đào thải chậm qua phân, chủ yếu dưới dạng liên hợp. Một lượng nhỏ được đào thải qua thận.

#### Chỉ định

Điều trị nội tiết ung thư vú có thụ thể nội tiết (+) ở phụ nữ.

Điều trị ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ và được bổ sung thêm hóa trị liệu ở một số trường hợp chọn lọc.

Điều trị hỗ trợ cho phụ nữ có nguy cơ cao tái phát sau khi đã được điều trị ung thư vú tiên phát.

Dự phòng ung thư vú cho những người có nguy cơ cao mắc ung thư vú.

Kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh do không phóng noãn, đặc biệt là những người thiếu kinh hoặc vô kinh đã dùng thuốc tránh thai uống trước đó.

#### Chống chỉ định

Phụ nữ mang thai.

Quá mẫn với tamoxifen.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

#### Thận trọng

Người bị giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.