

TENIPOSID

Tên chung quốc tế: Teniposide.

Mã ATC: L01CB02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, dẫn chất bán tổng hợp của podophylotoxin, chất ức chế topoisomerase II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch đậm đặc để truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng: 50 mg/5 ml.

Dược lực học

Teniposid là thuốc chống ung thư dẫn chất bán tổng hợp của podophylotoxin, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự etoposid. Teniposid là thuốc độc tế bào, đặc hiệu theo giai đoạn, tác động ở cuối giai đoạn S hoặc đầu giai đoạn G₂ của chu trình tế bào, do vậy ngăn tế bào đi vào gián phân. Teniposid, tùy theo liều dùng, phá vỡ sợi kép và đơn trong DNA và hình thành liên kết chéo DNA-protein. Cơ chế tác dụng chính xác của teniposid vẫn chưa được biết, có thể do ức chế hoạt tính của topoisomerase II vì teniposid không xen vào giữa DNA hoặc không liên kết mạnh với DNA. Tác dụng độc tế bào của teniposid liên quan đến số lượng tương đối của tổn thương kép trên DNA trong tế bào. Số lượng tổn thương kép trên sợi DNA phản ánh sự ổn định của chất trung gian topoisomerase II-DNA. Teniposid làm gián đoạn pha G₂ của chu trình tế bào và chủ yếu gây chết tế bào ở pha G₂ và pha S muộn.

Dược động học

Phân bố: Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương, khoảng trên 99%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là khoảng 8 - 44 lít/m² đối với người lớn và 3 - 11 lít/m² đối với trẻ em. Thể tích phân bố tăng lên khi nồng độ albumin huyết giảm. Teniposid phân bố vào não rất ít do bị giới hạn bởi hàng rào máu - não (ít hơn 1%) mặc dù nồng độ của teniposid trong dịch não tủy ở người bệnh có u não cao hơn so với ở người không có u não. Nồng độ thuốc trong nước bọt, dịch cổ chướng, dịch não tủy thấp hơn so với nồng độ thuốc trong huyết tương.

Chuyển hóa: Ở gan teniposid được chuyển hóa thành các dẫn chất teniposid catechol bởi hệ thống enzym cytochrom P450.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 5 giờ. 44% lượng thuốc được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 120 giờ sau khi dùng thuốc, chủ yếu ở dạng chất chuyển hóa, chỉ 4 - 12% ở dạng thuốc chưa được chuyển hóa.

Thuốc thải trừ qua phân dưới 10% trong vòng 72 giờ sau khi dùng thuốc.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Nên sử dụng thuốc thận trọng và cần giảm liều ở người suy chức năng thận hoặc gan; người có giảm albumin huyết; người có hội chứng Down.

Phải kiểm tra chức năng gan thường xuyên trong và sau điều trị teniposid. Nên kiểm tra chức năng thận trước, trong và sau điều trị teniposid.

Thời kỳ mang thai

Teniposid có thể gây hại cho bào thai khi điều trị cho người mang thai; thuốc gây quái thai và độc tính với phôi thai ở động vật thí nghiệm, bởi vậy không được dùng teniposid cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa biết teniposid có tiết vào sữa người hay không; vì có khả năng xảy ra tác dụng có hại nghiêm trọng của thuốc đối với trẻ em,

cho nên phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Teniposid là thuốc độc, có chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với độc tính. Thấy thuốc phải biết có khả năng xảy ra phản ứng quá mẫn với nhiều biểu hiện khác nhau, đặc biệt là thay đổi huyết áp (tăng hoặc giảm huyết áp). Phản ứng này có thể xảy ra ở 5% số bệnh nhi và có thể đe dọa tính mạng nếu không được điều trị nhanh chóng.

Thường gặp

Huyết học: Suy tủy nặng biểu hiện bằng: giảm bạch cầu (<3 000/mm³), giảm bạch cầu trung tính (<2 000/mm³), giảm tiểu cầu (<100 000/mm³), thiếu máu, chảy máu.

Tiêu hóa: viêm niêm mạc, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Tim mạch: giảm huyết áp (sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh).

Quá mẫn: dấu hiệu dạng phản vệ (rét run, sốt, nhịp tim nhanh, mặt đỏ, co thắt phế quản, khó thở, huyết áp thay đổi), phát ban, sốt.

Da: rụng tóc tới hồi đầu toàn bộ, phát ban.

Khác: nhiễm khuẩn, chảy máu.

Ít gặp

Thần kinh: buồn ngủ và ngủ li bì kết hợp với hạ huyết áp, toan máu chuyển hóa.

Rối loạn chức năng gan, thận, bất thường về chuyển hóa.

Khác: suy thận cấp kèm hoại tử ống thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân dùng teniposid phải được theo dõi chặt chẽ ít nhất 60 phút sau khi bắt đầu tiêm truyền và sau đó theo dõi đều đặn để phát hiện phản ứng quá mẫn hoặc giảm huyết áp có thể xảy ra. Mỗi khi tiêm teniposid, phải luôn sẵn có trang thiết bị thích hợp để duy trì đường thở và thuốc hỗ trợ. Nếu trong khi truyền, huyết áp giảm nặng, phải ngừng truyền thuốc và cho truyền dịch tĩnh mạch và liệu pháp hỗ trợ khi cần. Chỉ bắt đầu truyền lại sau khi xử lý thích hợp các phản ứng, khi đó nên truyền chậm hơn và giám sát chặt bệnh nhân. Có thể tránh giảm huyết áp bằng cách truyền teniposid tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 30 - 60 phút.

Chức năng huyết học (làm huyết đồ, đếm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu, hemoglobin) phải được theo dõi thường xuyên và cẩn thận trước, trong và sau liệu pháp teniposid. Điều trị nhiễm độc máu nặng có thể bao gồm liệu pháp hỗ trợ, dùng kháng sinh chống biến chứng nhiễm khuẩn và truyền các sản phẩm máu.

Phải dùng teniposid thận trọng cho người bệnh trước đó đã dùng thuốc chống nôn và teniposid liều cao, để tránh ức chế cấp tính hệ TKTW.

Buồn nôn và nôn do teniposid thường nhẹ tới vừa, nhưng khoảng 5% bệnh nhi đã phải ngừng thuốc.

Rụng tóc do teniposid thường có hồi phục.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Trước khi tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm teniposid đậm đặc bằng dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ teniposid cuối cùng là 0,1; 0,2; 0,4 hoặc 1 mg/ml.

Phải đặt ống thông tĩnh mạch hoặc kim tiêm truyền tĩnh mạch cẩn thận để tránh thuốc thoát ra ngoài thành mạch, có thể gây hoại tử mô tại chỗ và/hoặc viêm tĩnh mạch huyết khối. Người bệnh phải được theo dõi cẩn thận, vì có thể tắc ở chỗ tiêm truyền tĩnh mạch, kể cả tắc ống thông tĩnh mạch, đặc biệt khi truyền lâu (thí dụ 24 giờ) với nồng độ 0,1 hoặc 0,2 mg/ml. Dung dịch teniposid nồng độ 1,0 mg/ml phải dùng trong vòng 4 giờ để giảm khả năng kết tủa.

Liều lượng**Đơn hóa trị liệu:**

Liều thay đổi nhiều: Có thể 30 mg/m²/ngày trong 10 ngày, hoặc 30 mg/m² cứ 5 ngày 1 lần, hoặc 50 - 100 mg/m² tuần 1 lần. Thời gian điều trị tùy theo kết quả xét nghiệm huyết học.

Đa hóa trị liệu:

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đã kháng các thuốc khác, dùng teniposid 165 mg/m² và cytarabin 300 mg/m² (tiêm truyền tĩnh mạch) 2 lần/tuần, cho 8 hoặc 9 liều như vậy.

Cách phối hợp khác: Teniposid 250 mg/m² và vincristin 1,5 mg/m² (tiêm truyền tĩnh mạch) tuần 1 lần, trong 4 - 8 tuần và uống prednison 40 mg/m²/ngày trong 28 ngày.

Người bệnh bạch cầu có hội chứng Down phải giảm liều.

Người bệnh rối loạn chức năng thận hoặc gan: Có thể cần phải điều chỉnh liều.

Liều cho trẻ em:

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:

Bệnh nhân đã thất bại khi điều trị ban đầu với phác đồ dùng cytarabin: Teniposid 165 mg/m² và cytarabin 300 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch 2 lần/tuần với 8 - 9 lần trong một đợt điều trị.

Bệnh nhân đã thất bại khi điều trị ban đầu với phác đồ dùng vincristin/prednisolon: Teniposid 250 mg/m² và vincristin 1,5 mg/m² tiêm tĩnh mạch hàng tuần trong 4 - 8 tuần, prednisolon 40 mg/m² uống hàng ngày trong 28 ngày.

Tương tác thuốc

Nên thận trọng khi dùng teniposid đồng thời với những thuốc đẩy teniposid ra khỏi liên kết protein như tolbutamid, natri salicylat và sulfamethizol: Vì teniposid liên kết rất nhiều với protein huyết tương, nên giảm nhẹ tỷ lệ liên kết đó cũng có thể làm tăng nồng độ thuốc tự do trong huyết tương, dẫn đến tăng độc tính của teniposid. Không có sự thay đổi về dược động học trong huyết tương của teniposid khi dùng đồng thời với methotrexat. Tuy nhiên, độ thanh thải huyết tương của methotrexat tăng nhẹ và có sự tăng nồng độ của methotrexat trong tế bào.

Thuốc chống nôn cùng với teniposid liều cao có thể gây ức chế cấp TKTW và hạ huyết áp.

Thuốc chống co giật như phenytoin, carbamazepin và phenobarbital làm tăng chuyển hóa teniposid ở gan và làm giảm nồng độ thuốc trong cơ thể.

Cyclosporin làm giảm độ thanh thải của teniposid, kéo dài nửa đời thải trừ, tăng nồng độ huyết tương và độc tính của teniposid.

Tương kỵ

Để tránh chất hóa dẻo DEHP [di (2-ethylhexyl) phthalat] từ đồ đựng có thể tan vào trong thuốc, khi pha loãng dung dịch tiêm đậm đặc, phải dùng đồ đựng bằng chất liệu không chứa DEHP như thủy tinh hoặc những đồ đựng bằng chất dẻo tráng polyolefin. và sử dụng những bộ dây tiêm truyền tĩnh mạch không có DEHP khi tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu chứng quá liều là hậu quả của sự ức chế tủy xương.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ với các sản phẩm máu và thuốc kháng sinh.

Cập nhật lần cuối: 2021.

TENOFOVIR

Tên chung quốc tế: Tenofovir.

Mã ATC: J05AF07.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat. 300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir.

Bột uống: 40 mg tenofovir disoproxil fumarat /1 g bột, lọ 60 g.

Viên nén: 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg tenofovir disoproxil fumarat.

Viên nén kết hợp 2 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat và 200 mg emtricitabin.

Viên nén kết hợp 3 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin và 600 mg efavirenz.

Hoặc mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin và 25 mg rilpivirin.

Dược lực học

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym sao chép ngược, được dùng để điều trị nhiễm HIV typ I (phối hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác) và nhiễm virus viêm gan B.

Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền thuốc tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym sao chép ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE50) các chủng hoang dã *in vitro* HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể được tạo ra *in vitro* và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym sao chép ngược khác.

Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/lít, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/lít.

Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

Ở động vật, tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

Dược động học

Sau khi cho người bị nhiễm HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Sau khi uống liều 300 mg được 1 - 2 giờ, nồng độ đỉnh tenofovir trong huyết tương là 296 ± 90 nanogam/ml. Sinh khả dụng uống lúc đói là khoảng 25%, nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ. Tenofovir được phân bố ở khắp các mô, nhất là ở gan và ở thận. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương là dưới 1%, gắn với protein huyết thanh là khoảng 7%. Tenofovir được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Nửa đời thải trừ là 12 - 18 giờ. Thâm phân máu loại bỏ được thuốc ra khỏi máu.

Chỉ định

Nhiễm HIV-1 ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Dự phòng nhiễm HIV-1 trước phơi nhiễm trên đối tượng nguy cơ cao: Bao gồm quan hệ tình dục đồng tính nam không an toàn; đối tác nhiễm HIV-1; quan hệ tình dục với nhiều người tại khu vực