

Liều khởi đầu thông thường là 50 - 100 mg x 2 lần/ngày, uống buổi sáng và buổi tối. Nếu không đủ giảm đau, có thể dùng đến 150 mg hoặc 200 mg x 2 lần/ngày. Tối đa không quá 400 mg/ngày.

**Viên nang giải phóng kéo dài:** Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi và nặng > 25 kg: 100 - 200 mg x 2 lần/ngày, uống buổi sáng và buổi tối. Luôn luôn phải sử dụng liều giảm đau thấp nhất có hiệu quả. Tối đa không quá 400 mg/ngày. Khoảng thời gian giữa các lần dùng liều thuốc tối thiểu là 8 giờ.

**Dung dịch uống:** Khởi đầu với 25 mg/ngày và tăng lần đưa liều 25 mg mỗi 3 ngày một lần để đạt 100 mg/ngày (25 mg x 4 lần/ngày). Sau đó, tổng liều hàng ngày có thể được tăng lên 50 mg mỗi 3 ngày nếu dung nạp để đạt 200 mg/ngày (50 mg x 4 lần/ngày). Sau khi chinh liều, có thể dùng 50 - 100 mg, mỗi 4 đến 6 giờ để giảm đau khi cần thiết, không vượt quá 400 mg/ngày.

**Dùng ngoài đường tiêu hóa:**

Có thể dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút, hoặc truyền tĩnh mạch. Để điều trị đau sau phẫu thuật, liều ban đầu là 100 mg, tiếp sau đó là 50 mg, cách 10 - 20 phút một lần nếu cần tới một tổng liều tối đa (bao gồm cả liều ban đầu) là 250 mg trong giờ đầu tiên. Sau đó, dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, mỗi 4 - 6 giờ một lần, tới tổng liều tối đa mỗi ngày là 600 mg.

**Người cao tuổi (> 75 tuổi):** Dùng liều tramadol hydroclorid ban đầu ở mức thấp của liều thường dùng và tăng khoảng cách giữa các liều, liều mỗi ngày không vượt quá 300 mg.

**Người suy thận và suy gan:** Người suy thận ≥ 17 tuổi có thể dùng viên nén tramadol hydroclorid với liều mỗi lần 50 - 100 mg, mỗi 12 giờ một lần, không quá 200 mg mỗi ngày.

Người suy gan ≥ 17 tuổi có thể dùng viên nén, dung dịch uống tramadol hydroclorid với liều mỗi lần 50 mg, mỗi 12 giờ một lần. Không dùng viên nén giải phóng kéo dài cho người suy thận nặng hoặc suy gan nặng.

**Tương tác thuốc**

Các thuốc chủ vận/đối kháng với morphin (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol do phong bế cạnh tranh các thụ thể, với nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc. Rượu làm tăng tác dụng an thần của tramadol. Benzodiazepin, barbiturat làm tăng nguy cơ suy giảm hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều. Carbamazepin làm giảm hoạt tính giảm đau của tramadol do làm giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Nguy cơ cơn động kinh tăng lên nếu dùng tramadol với các thuốc khác có khả năng làm giảm ngưỡng gây cơn động kinh. Tramadol ức chế sự tái hấp thu noradrenalin, serotonin, làm tăng giải phóng serotonin, thuốc có thể tương tác với các thuốc khác có tác dụng làm tăng dẫn truyền thần kinh monoaminergic gồm lithi, thuốc chống trầm cảm ba vòng, triptan, thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, do đó làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin. Không dùng tramadol cho người đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng 15 ngày sau khi ngừng thuốc này để tránh nguy cơ hội chứng serotonin.

Sự chuyển hóa của tramadol được trung gian bởi các isoenzym CYP2D6 và CYP3A4. Việc dùng các thuốc ức chế đặc hiệu các enzym này có thể làm tăng nồng độ tramadol và làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính, nguy cơ cơn động kinh hoặc hội chứng serotonin có thể tăng lên. Việc dùng ondansetron trước phẫu thuật làm giảm hiệu lực giảm đau của tramadol.

**Tương kỵ**

Thuốc tiêm tramadol hydroclorid tương kỵ với các thuốc tiêm diazepam, diclofenac natri, flunitrazepam, glyceryl trinitrat,

indomethacin, midazolam, piroxicam, phenylbutazon, acyclovir, clindamycin nếu trộn lẫn với nhau.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Các biểu hiện quá liều tương tự như biểu hiện của các thuốc có tính chất giống thuốc phiện khác, với các hậu quả nghiêm trọng nhất là suy hô hấp, ngưng tim, ngưng thở, hôn mê, cơn động kinh, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ngưng tim và tử vong. Các biểu hiện khác gồm co đồng tử, nôn, da lạnh nhợt nhợt, trụy tim mạch, suy giảm nhận thức, hôn mê và co giật.

**Xử trí:** Khi điều trị quá liều tramadol, sự quan tâm đầu tiên là duy trì thông khí đầy đủ cùng với điều trị hỗ trợ chung (gồm cho thở oxygen và cho thuốc tăng huyết áp theo chỉ định ở lâm sàng). Mặc dù một thuốc đối kháng với chế phẩm có thuốc phiện như naloxon có thể đảo ngược được một số biểu hiện của quá liều tramadol (nhưng không phải tất cả), nguy cơ cơn động kinh cũng tăng lên với việc dùng naloxon.

Trong trường hợp quá liều bằng đường uống, chỉ nên dùng than hoạt hoặc rửa dạ dày trong vòng 2 giờ sau khi uống tramadol. Có thể hữu ích nếu dùng sau 2 giờ khi quá liều một lượng đặc biệt lớn hoặc các dạng giải phóng kéo dài.

Thẩm tách máu ít có hiệu quả đối với quá liều tramadol vì phương pháp này chỉ loại bỏ được 7% liều tramadol đã dùng trong thời gian thẩm tách 4 giờ.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**TRASTUZUMAB**

**Tên chung quốc tế:** Trastuzumab.

**Mã ATC:** L01XC03.

**Loại thuốc:** Kháng thể đơn dòng chống ung thư.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Bột dùng để pha dịch truyền: Lọ đơn liều 150 mg và lọ đa liều 440 mg bột đông khô. Huan nguyên bằng nước cất pha tiêm, dung dịch sau khi hoàn nguyên chứa trastuzumab ở nồng độ 21 mg/ml, rồi tính liều (theo ml) và pha vào dịch truyền.

**Dược lực học**

Trastuzumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp, gắn đặc hiệu vào protein thụ thể 2 của yếu tố tăng trưởng biểu bì người (human epidermal growth factor receptor 2, viết tắt là HER2). Thụ thể HER2 hiện diện trên bề mặt của tất cả các tế bào, bao gồm cả tế bào cơ tim. Trastuzumab, khi gắn đặc hiệu vào HER2, tham gia vào tương tác thụ thể - thụ thể nên có vai trò điều hòa sự biệt hóa, sự tăng trưởng, sự tăng sinh. Tác dụng độc của trastuzumab xảy ra ở tế bào có HER biểu hiện quá mức mà ít ảnh hưởng đến tế bào bình thường.

Trastuzumab là một thuốc chống ung thư vú, ức chế sự tăng sinh các tế bào u có HER2 biểu hiện quá mức. HER2 là một tiền gen ung thư (pro-oncogene), còn gọi là thụ thể tyrosin kinase xuyên màng 185-kDa (185-kDa transmembrane tyrosine kinase receptor) hoặc HER2 có bản chất là protein, còn có ký hiệu là HER2/neu. HER2 biểu hiện quá mức sẽ góp vào quá trình tạo thành ung thư. Khi gen ung thư HER2 bị khuếch đại (cũng là khi protein của HER2 có biểu hiện quá mức) sẽ xảy ra ung thư vú sơ phát có hạch hoặc không có hạch.

Việc xác định biểu hiện của HER2 (bắt buộc phải làm trước khi điều trị bằng trastuzumab) được tiến hành ở các phòng xét nghiệm chuyên khoa bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (immunohistochemistry) đo trực tiếp biểu hiện của protein HER2/neu, phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescent in situ

hybridization) đo mức độ khuếch đại của gen ung thư HER2/neu và một số kỹ thuật khác.

Trị liệu bằng trastuzumab là một trị liệu tốn kém.

#### **Dược động học**

Thông số về dược động học của trastuzumab được ghi nhận khi thực hiện nghiên cứu pha I trên những bệnh nhân ung thư vú có di căn và ung thư vú giai đoạn sớm. Truyền tĩnh mạch nhanh 10, 50, 100, 250 và 500 mg trastuzumab mỗi tuần trên những bệnh nhân này cho thấy đặc tính dược động học phụ thuộc vào liều. Nửa đời thải trừ trung bình tăng và độ thanh thải giảm khi tăng liều.

Dược động học ở trạng thái ổn định, trên những bệnh nhân ung thư vú di căn dùng trastuzumab với liều tải 4 mg/kg, sau đó dùng liều duy trì hàng tuần 2 mg/kg, độ thanh thải trung bình của trastuzumab là 0,225 lít/ngày, thể tích phân bố trung bình là 2,95 lít. Tăng liều liên quan chặt chẽ với tăng thời gian nửa đời của trastuzumab: 1,7 ngày sau liều 10 mg, 12 ngày sau liều 500 mg; nửa đời thải trừ cuối đợt trị liệu (với liều tải 4 mg/kg sau đó duy trì 2 mg/kg hàng tuần) trung bình là 28,5 ngày (25,5 - 32,8 ngày).

Nửa đời của liều theo phác đồ hàng tuần là 6 ngày (từ 4 - 32 ngày), nửa đời của liều theo phác đồ 3 tuần là 16 ngày (từ 11 - 23 ngày). Việc dùng các thuốc hóa trị phối hợp anthracyclin/cyclophosphamid hoặc paclitaxel hoặc docetaxel hoặc anastrozol không gây ảnh hưởng đến dược động học của trastuzumab.

Trastuzumab có thể tồn tại trong máu đến 27 tuần sau khi ngừng thuốc.

Chưa rõ về chuyển hóa của thuốc.

#### **Chỉ định**

Ung thư vú giai đoạn sớm có HER2 dương tính.

Ung thư vú giai đoạn di căn có HER2 dương tính.

Ung thư dạ dày di căn có HER2 dương tính.

#### **Chống chỉ định**

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với trastuzumab.

Suy hô hấp: Khó thở ngay cả khi nghỉ ngơi hoặc phải thở oxy.

Người mắc bệnh tim: Đau thắt ngực cần điều trị, loạn nhịp tim, rối loạn nặng dẫn truyền trong tim, bệnh van tim có biểu hiện lâm sàng, tim to trên phim X-quang, phì đại thất trái trên siêu âm, tràn dịch màng ngoài tim, nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim, tăng huyết áp.

#### **Thận trọng**

*Thận trọng chung:*

Phải thực hiện test HER2 ở một phòng thí nghiệm chuyên khoa đáp ứng được các yêu cầu kỹ thuật.

Thận trọng đối với bệnh nhân suy tim triệu chứng, có tiền sử tăng huyết áp, bệnh mạch vành, rối loạn chức năng tâm trương, người già. Nếu anthracyclin được sử dụng, chức năng tim của bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận.

Đánh giá về tim mạch ở bệnh nhân sử dụng trastuzumab nên thực hiện 3 tháng/lần trong thời gian điều trị và 6 tháng/lần sau khi ngừng điều trị cho tới khi đạt 24 tháng sau lần sử dụng thuốc cuối cùng.

Thận trọng ở bệnh nhân đã hóa trị liệu có anthracyclin (doxorubicin hoặc epirubicin). Mọi bệnh nhân bị bệnh tim, nhất là đã dùng anthracyclin hoặc cyclophosphamid phải được khám kỹ tim mạch trước khi dùng trastuzumab: hỏi tiền sử, khám lâm sàng, điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp hình phóng xạ, cộng hưởng từ. Cần đánh giá lợi ích/nguy cơ trước khi dùng trastuzumab. Chỉ dùng trastuzumab cho người có phân số tổng máu của thất trái nằm trong giới hạn bình thường (ít nhất là  $\geq 50\%$ ) và giảm từ đường cơ sở ít hơn 15 điểm sau khi đã hoàn thành hóa trị liệu bổ sung bằng doxorubicin và cyclophosphamid.

Người cao tuổi có nguy cơ bị tác dụng phụ cao hơn người trẻ.

Bệnh nhân bị phản ứng do truyền thuốc không nên lái xe, vận hành máy cho đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng.

Việc truyền thuốc trastuzumab phải được thực hiện ở nơi có đầy đủ trang thiết bị cấp cứu và dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sỹ chuyên khoa ung thư.

Ngừng thuốc điều trị cao huyết áp tối thiểu 12 giờ trước khi truyền trastuzumab.

*Thận trọng với phản ứng khi truyền thuốc:*

Các phản ứng truyền thuốc nghiêm trọng thường có thể xuất hiện khi truyền trastuzumab, với các dấu hiệu khó thở, hạ huyết áp, khô khè, co thắt phế quản, nhịp tim nhanh, giảm độ bão hoà oxy và suy hô hấp. Khi có biểu hiện phản ứng truyền thuốc, nên ngừng truyền trastuzumab và theo dõi các triệu chứng. Những triệu chứng phản ứng truyền thuốc gặp phải với trastuzumab có thể điều trị bằng thuốc giảm đau hạ sốt như meperidin hoặc paracetamol hoặc kháng histamin như diphenhydramin. Phản ứng truyền thuốc nghiêm trọng được điều trị thành công với những liệu pháp hỗ trợ như oxygen, thuốc chủ vận beta và các corticoid.

#### **Thời kỳ mang thai**

Dùng thuốc thời kỳ mang thai có thể gây thiếu ối. Do thụ thể HER2 có vai trò quan trọng đối với sự phát triển hệ tim mạch và hệ TKTW của thai mà nồng độ HER2 receptor lại cao ở nhiều mô của thai, trong đó có các mô tim và thần kinh nên phải thận trọng. Phụ nữ có khả năng sinh sản cần được khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả khi điều trị với trastuzumab và phải tiếp tục sử dụng cho tới ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Chỉ dùng trastuzumab cho phụ nữ mang thai khi lợi ích do thuốc lớn hơn nguy cơ đối với thai.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Không rõ trastuzumab có được bài tiết qua sữa hay không. Nhưng vì IgG có trong sữa mẹ và vì trastuzumab có thể được hấp thu và gây ADR ở trẻ bú mẹ nên người mẹ phải thôi cho con bú trong thời gian điều trị và 7 tháng sau liều cuối cùng.

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

ADR của trastuzumab có nhiều. Tần suất xuất hiện ADR tăng khi trastuzumab được dùng kết hợp với các thuốc khác trong điều trị ung thư.

*Rất thường gặp*

Phản ứng do truyền thuốc (có thể lên tới trên 50% nhất là ở lần truyền đầu tiên).

Tim mạch: giảm phân số tổng máu.

Da: nổi mẩn, ban đỏ, hội chứng ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay và bàn chân.

Nội tiết - chuyển hóa: tăng cân hoặc sút cân, chán ăn.

Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, táo bón, viêm miệng.

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

Cơ - xương: đau khớp, đau nhức cơ.

Thần kinh: mỏi mệt, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, loạn vị giác.

Hô hấp: ho, khó thở, chảy máu cam, đau vùng hầu họng, chảy mũi.

Nhãn khoa: tăng tiết nước mắt, viêm kết mạc.

Khác: suy nhược, mệt mỏi, đau ngực, ớn lạnh, đau, sốt, phù niêm mạc, viêm niêm mạc, nhiễm độc móng.

*Thường gặp*

Nhiễm trùng: nhiễm trùng, nhiễm cúm, viêm họng, viêm xoang, viêm mũi, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng tiết niệu.

Hội chứng giống cúm.

Tim mạch: suy tim sung huyết, bệnh cơ tim, loạn nhịp nhanh trên thất, phân suất tổng máu giảm, nhịp nhanh, hạ huyết áp, tăng huyết

áp, giãn mạch.

Huyết học: giảm bạch cầu lympho, giảm số lượng bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Miễn dịch: quá mẫn cảm.

Thần kinh: tăng trương lực, bệnh thần kinh ngoại biên, buồn ngủ, trầm cảm, lo lắng.

Hô hấp: hen, bệnh phổi, tràn dịch màng phổi.

Da: trướng cá, khô da, tăng tiết mồ hôi, phát ban có dát sần, ngứa, bệnh móng, gãy móng tay.

Cơ - xương: viêm khớp, đau lưng, đau xương, căng cơ, đau cổ, đau đầu chi.

*Ít gặp*

Thận: hội chứng thận hư, suy thận.

Hô hấp: suy hô hấp cấp, co thắt phế quản.

Tim mạch: suy tim cấp, tụt huyết áp.

Miễn dịch: phản vệ, phù mạch.

Da: loét da.

Nhiễm khuẩn huyết.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tạm ngừng hoặc ngừng hẳn trastuzumab nếu bệnh nhân bị ADR nặng hoặc ADR nguy hiểm tới tính mạng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Đặt ống nội khí quản nếu bị tác dụng các phản ứng lên đường hô hấp do truyền thuốc (suy hô hấp cấp, ức chế trung tâm thần kinh).

Phản ứng phản vệ: Dùng kháng histamin nếu nặng vừa; mở thông đường thở, noradrenalin, theo dõi tim, truyền dịch.

### Liều lượng và cách dùng

Trastuzumab phải do thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng thuốc độc tế bào chỉ định và theo dõi.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng trastuzumab bắt buộc phải làm test HER2. Nếu khối ung thư vú không có thụ thể HER2 hoạt động quá mức thì trastuzumab không những không có tác dụng mà còn có thể gây hại.

Trastuzumab dạng bột đông khô phải được hoàn nguyên trước khi pha loãng với dịch truyền natri clorid 0,9%. Không được tiêm thuốc vừa hoàn nguyên, chưa pha loãng; không được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền nhanh dịch truyền đã được pha thuốc.

*Pha thuốc:*

Pha thuốc trong điều kiện vô khuẩn. Trước hết dùng bơm tiêm vô khuẩn bơm nước cất vô khuẩn (hoặc dung môi được nhà sản xuất cấp kèm với thuốc) vào lọ chứa thuốc bột. Thể tích nước/dịch để hòa tan theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Bơm sao cho tia nước bắn vào chỗ bột thuốc đông khô. Để hòa tan, lộn lên lộn xuống thật nhẹ nhàng ống thuốc. Không được lắc, làm sùi bọt; nếu có ít bọt thì để lọ đứng yên trong khoảng 5 phút. Dung dịch này phải có màu vàng nhạt, trong suốt, không có cặn. Không được đông lạnh dung dịch này. Dung dịch thuốc đã hòa tan này có nồng độ trastuzumab là 21 mg/ml, pH xấp xỉ 6,0 (420 mg trong 20 ml). Phải ghi ngay nhãn: ngày pha, người pha, ngày sẽ sử dụng (trong vòng 28 ngày kể từ ngày pha). Sau 28 ngày, lọ thuốc này phải bị loại bỏ và hủy theo quy định.

Từ dung dịch này sẽ pha thành dịch truyền. Thể tích thuốc đã hòa tan cần để pha loãng được tính như sau:

- Cho liều tấn công 4 mg/kg hoặc liều duy trì 2 mg/kg mỗi tuần tiếp theo:

$$\text{Thể tích (ml)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times \text{liều (mg/kg)*}}{21 \text{ (mg/ml)}}$$

\* 4 mg/kg với liều tấn công, 2 mg/kg cho liều tiếp theo

- Cho liều tấn công 8 mg/kg hoặc liều duy trì 6 mg/kg 3 tuần một lần:

$$\text{Thể tích (ml)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times \text{liều (mg/kg)*}}{21 \text{ (mg/ml)}}$$

\* 8 mg/kg với liều tấn công, 6 mg/kg cho liều tiếp theo.

Bơm thể tích thuốc lấy từ lọ ra và đưa vào túi truyền có chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% (chỉ dùng dung dịch này). Lộn ngược nhẹ nhàng túi để trộn; không được để có bọt. Phải ghi ngay nhãn: nồng độ, ngày pha, người pha, ngày sẽ dùng đến, v.v... Dung dịch pha loãng này phải được dùng ngay.

Chế phẩm thuốc không chứa chất bảo quản. Tất cả thuốc thừa, lọ đựng, dây truyền, găng tay, v.v... phải vứt bỏ và hủy theo quy định.

*Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm:* Để điều trị ung thư vú, có HER2 biểu hiện quá mức (overexpressing): Trastuzumab được dùng đồng thời với paclitaxel hoặc docetaxel và/hoặc carboplatin sau hóa trị liệu bằng doxorubicin và cyclophosphamid. Liều ban đầu của trastuzumab là 4 mg/kg (dùng cùng với liều paclitaxel đầu tiên); sau đó mỗi tuần dùng trastuzumab liều 2 mg/kg trong 11 tuần; tiếp theo là trastuzumab liều tấn công 8 mg/kg rồi cứ sau 3 tuần dùng 6 mg/kg. Trị liệu kéo dài đủ 1 năm.

*Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn có di căn, có HER2 biểu hiện quá mức:* Trastuzumab có thể được dùng đơn độc trong trường hợp bệnh tái phát sau hóa trị liệu trước đó hoặc được dùng kết hợp với paclitaxel hoặc một số thuốc khác trong điều trị khởi đầu. Nhà sản xuất khuyến cáo dùng liều 4 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút; sau đó mỗi tuần dùng liều 2 mg/kg truyền tĩnh mạch. Trong lúc truyền, cần theo dõi bệnh nhân có bị các dấu hiệu phản ứng do truyền thuốc, sốt, rét run không. Nếu những lần truyền trước được dung nạp tốt thì những lần truyền sau (liều 2 mg/kg) có thể truyền trong 30 phút. Trị liệu bằng trastuzumab kéo dài cho đến khi bệnh có biểu hiện tiến triển.

Liều thường dùng là 4 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút; sau đó mỗi tuần truyền 2 mg/kg trong 30 phút. Liều một lần tối đa < 8 mg/kg.

*Điều trị ung thư dạ dày di căn có HER2 biểu hiện quá mức:* Liều tấn công được khuyến dùng là 8 mg/kg truyền tĩnh mạch. Liều duy trì được khuyến dùng là 6 mg/kg; 3 tuần một lần. Trị liệu duy trì bắt đầu 3 tuần sau liều tấn công.

*Nếu quên truyền thuốc:*

Nếu quên liều duy trì dưới 7 ngày thì liều duy trì vẫn dùng phải được truyền ngay, không chờ đến chu kỳ sau. Các liều duy trì tiếp theo vẫn theo lịch đã có trước đây.

Nếu quên liều duy trì hơn 7 ngày: Phải truyền tĩnh mạch liều tấn công trong 90 phút. Chu kỳ điều trị duy trì tiếp theo được tính từ liều tấn công này.

### Tương tác thuốc

Các tương tác thuốc còn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Dùng đồng thời trastuzumab và các thuốc chống ung thư anthracyclin làm tăng độc tính lên tim của trastuzumab. Không nên kết hợp 2 thuốc này để điều trị ung thư vú.

Trong nghiên cứu lâm sàng, khi được dùng phối hợp paclitaxel làm tăng nồng độ trung bình của trastuzumab lên 1,5 lần.

Trastuzumab làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.

### Tương kỵ

Không pha trastuzumab vào dung dịch glucose vì làm tủa protein.

Không pha lẫn bất kỳ thuốc nào vào dung dịch trastuzumab để truyền. Thuốc không tương kỵ với các túi đựng dịch truyền và ống dây truyền bằng polyvinyl clorid, polyethylen, polypropylen nên có thể dùng các túi và dây truyền này để đựng dịch truyền và truyền trastuzumab.

**Quá liều và xử trí**

Chưa có dữ liệu về quá liều và ngộ độc cấp trastuzumab, ngay cả ở bệnh nhân đã dùng tới liều 500 mg/m<sup>2</sup> trong các thực nghiệm lâm sàng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với trastuzumab.

Cập nhật lần cuối: 2018.

**TRETINOIN (THUỐC BÔI)**

**Tên chung quốc tế:** Tretinoin (topical).

**Mã ATC:** D10AD01.

**Loại thuốc:** Retinoid dùng bôi trị trứng cá.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Kem: 0,02%, 0,025%, 0,05%, 0,1%.

Gel: 0,01%, 0,025%, 0,04%, 0,05%, 0,1%.

Dung dịch bôi tại chỗ: 0,05%.

**Dược lực học**

Tretinoin (acid trans retinoic; acid retinoic; acid vitamin A) là dẫn xuất của vitamin A (retinol). Thuốc được sử dụng dưới dạng bôi để trị trứng cá và lão hóa da do ánh sáng hoặc dạng uống để trị bệnh bạch cầu cấp thể tiền tủy bào.

Tác dụng tại chỗ của tretinoin không liên quan đến tác dụng sinh lý của vitamin A. Khi bôi trên da, tretinoin có nhiều tác dụng khác nhau lên tế bào. Thuốc kích thích phân bào và thúc đẩy đổi mới tế bào biểu bì, kim hãm tạo thành keratin, kích thích tái tạo mô liên kết. Tretinoin có khả năng ngăn ngừa và thậm chí làm nhỏ các khối u da do một số tác nhân gây ung thư tạo ra. Trong da liễu, các tác dụng đó được sử dụng để điều trị trứng cá, vẩy nến, vẩy cá, dày sừng quang hóa. Với trứng cá, tretinoin tác dụng trực tiếp lên lysosom tế bào và giải phóng các enzym phân giải protein và thủy phân. Tác dụng này gắn liền với phản ứng viêm làm bong các tế bào vẩy là những tế bào gây tổn thương cơ bản của trứng cá do chúng bịt tắc các nang. Do làm tiêu tan cái "nút" này, nhân trứng cá được thoát ra, các vi nang (nơi có nhiều vi khuẩn *Staphylococcus epidermis* và *Propionibacterium acnes* sinh sôi) trở thành các nang mở và tránh được ứ đọng chất bã. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 - 3 tuần bôi thuốc; thuốc có tác dụng tối đa sau 6 tuần hoặc lâu hơn.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Khi bôi, tretinoin được hấp thu rất ít. Phần lớn thuốc nằm lại trên mặt da, một lượng nhỏ ngấm vào lớp thượng bì và trung bì. Tretinoin trong dung dịch cồn và dung dịch propylenglycol được hấp thu qua da nhiều hơn ba lần so với tretinoin dạng mỡ; điều này giải thích tác dụng lên trứng cá của tretinoin.

**Phân bố:** Nồng độ thuốc trong huyết tương thấp không thể phát hiện được nhưng có một lượng rất nhỏ được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ.

**Chuyển hóa:** Thuốc được chuyển hóa ở gan.

**Thải trừ:** Thuốc được đào thải qua mật và nước tiểu.

**Chỉ định**

Da liễu (bôi): Trứng cá các loại; lão hóa da do ánh sáng.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với tretinoin.

Phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai.

An toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em chưa được nghiên cứu.

Không nên dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Tiền sử gia đình hoặc tiền sử bản thân bị ung thư da.

Người bệnh có tiền sử bị chàm cấp, chướng đỏ mặt (rosacea), viêm da quanh miệng.

Người bệnh bị mụn mủ và mụn nang sâu.

Không bôi vào vùng da bị cháy nắng, chỉ bôi khi da đã phục hồi.

**Thận trọng**

Cần hướng dẫn cẩn thận cho người bệnh về cách dùng thuốc và những điều thận trọng có liên quan. Phải thử tính nhạy cảm của người bệnh trước khi điều trị bằng cách bôi thuốc vài lần lên một vùng nhỏ nơi có tổn thương.

Ngay cả trên da bình thường, tretinoin cũng gây phản ứng viêm nhẹ, dẫn đến làm dày lớp gai và á sừng.

Bôi quá nhiều tretinoin không làm tăng tác dụng điều trị mà lại có thể làm cho phản ứng viêm mạnh lên, gây bong da và khó chịu. Chế phẩm có nồng độ tretinoin cao có thể gây tổn thương nặng ở thượng bì và sinh mụn phỏng.

Người bệnh điều trị bằng tretinoin ở mặt không được rửa mặt quá 2 - 3 lần/ngày, phải dùng xà phòng dịu và trung tính. Không bôi lên mắt và vùng quanh mắt, miệng, góc mũi, màng nhầy, nếp gấp da hoặc vết thương hở. Trường hợp vô tình tiếp xúc với mắt, rửa kỹ bằng nước.

Tránh ăn nhiều thức ăn có chứa nhiều vitamin A.

Tránh dùng các thuốc bôi chứa nhiều cồn trong khi dùng tretinoin.

Không bôi thuốc lên tóc vì khi gội đầu, thuốc sẽ làm bong lớp thượng bì của da đầu, làm da đầu tấy đỏ.

Tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, tránh sử dụng đèn mặt trời trong quá trình điều trị. Sử dụng các sản phẩm chống nắng phù hợp với chỉ số SPF ít nhất là 30.

Không chiếu tia cực tím.

Thận trọng khi dùng ở người bệnh bị chàm (eczema), người bệnh dị ứng.

Không nên sử dụng cùng các chế phẩm bôi ngoài da khác (bao gồm cả các chế phẩm dưỡng ẩm) vì có thể không tương thích và có tương tác với tretinoin. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng các tác nhân keratolytic như: lưu huỳnh, acid salicylic, benzoyl peroxid, resorcinol, chất mài mòn hóa học. Nếu người bệnh đã được điều trị bằng các chế phẩm này trước đó, nên giảm dần trước khi điều trị bằng tretinoin.

Không được dùng cùng các loại xà phòng có thuốc, xà phòng làm khô da, ăn mòn da, các thuốc tẩy rửa.

Tránh dùng các sản phẩm có nồng độ cồn cao, menthol, các phụ gia, chanh, nước cạo râu, dung dịch làm săn da, nước hoa (vì làm vùng da được bôi thuốc bị đau, nhất là lúc bắt đầu trị liệu).

Tránh sử dụng đồng thời với corticoid.

Tránh dùng các mỹ phẩm gây kích ứng và mỹ phẩm có chứa thuốc chữa bệnh, các thuốc gây rụng lông, tóc, điện phân trong khi đang điều trị bằng tretinoin bôi.

**Thời kỳ mang thai**

Trên thực nghiệm người ta thấy bôi tretinoin không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Tuy nhiên nếu da bị tổn thương hoặc sử dụng thuốc quá nhiều có thể làm tăng nguy cơ hấp thu toàn thân. Do đó chống chỉ định cho phụ nữ mang thai và phụ nữ có kế hoạch mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Vitamin A và có lẽ cả tretinoin là thành phần tự nhiên có trong sữa người. Hiện không có dữ liệu chắc chắn là tretinoin có được bài tiết theo sữa hay không, khi dùng liều điều trị bệnh bạch cầu tiền tủy bào và khi dùng điều trị tại chỗ. Phải thận trọng khi dùng tretinoin cho người mẹ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Các ADR chủ yếu của tretinoin bôi là các phản ứng viêm tại chỗ giống như khi bị phỏng nắng, sẽ phục hồi khi ngừng điều trị.

**Thường gặp**

Da: khô da, ban đỏ, vẩy da, ngứa, tăng hoặc giảm sắc tố, nhạy cảm ánh sáng, bộc phát trứng cá ban đầu, bong da.

Tại chỗ: nhói đau, cảm giác châm chích, bỏng rát, mụn nước.

Tim mạch: phù.