

huyết áp nặng, cần nhắc truyền dịch natri clorid 0,9%.

Nếu có dấu hiệu phù mạch, cần ngừng thuốc ngay. Nếu phù mạch nặng, nguy cơ tắc nghẽn đường hô hấp, có thể cần dùng adrenalin.

#### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Candesartan cilexetil được dùng đường uống, có thể uống lúc đói hoặc no.

#### Tăng huyết áp

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

**Người lớn (kể cả người cao tuổi):** Liều khởi đầu là 8 mg ngày một lần (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn, 16 mg ngày một lần). Cứ sau mỗi 4 tuần, nếu huyết áp giảm chưa đạt yêu cầu và bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc thì tăng liều thêm 8 mg/ngày cho đến khi huyết áp đạt mục tiêu hoặc đến liều tối đa 32 mg/ngày (dùng 1 lần hoặc chia thành hai lần trong ngày). Ở liều có đáp ứng, huyết áp thường giảm sau 2 tuần và giảm tối đa sau 4 - 6 tuần. Nếu đơn trị liệu bằng candesartan không hiệu quả, có thể phối hợp với thuốc khác hoặc thay thuốc.

**Trẻ em trên 1 tuổi đến dưới 6 tuổi:** Liều khởi đầu 0,2 mg/kg/ngày, chia thành 1 đến 2 lần trong ngày, chuẩn dần liều theo đáp ứng đến liều tối đa 0,4 mg/kg/ngày, liều thông thường trong khoảng từ 0,05 - 0,4 mg/kg/ngày.

**Trẻ em từ 6 tuổi đến dưới 17 tuổi:** Cân nặng dưới 50 kg, dùng liều khởi đầu 4 mg/ngày, chia thành 1 đến 2 lần trong ngày, chuẩn dần liều theo đáp ứng đến liều tối đa 8 mg/ngày (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn đến 8 mg/ngày, liều tối đa đến 32 mg/ngày). Cân nặng từ 50 kg trở lên, dùng liều khởi đầu 8 mg/ngày, chuẩn dần liều theo đáp ứng, tối đa 16 mg/ngày (ở Hoa Kỳ cho phép dùng tương tự liều người lớn).

Suy gan nhẹ và trung bình, suy thận, giảm thể tích nội mạch: Liều khởi đầu 4 mg/ngày. Sử dụng thận trọng đối với người suy thận có GFR < 15 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Suy tim

##### Người lớn

Liều khởi đầu: 4 mg/lần, ngày một lần. Cứ sau mỗi hai tuần nếu không đáp ứng có thể tăng liều gấp đôi đến tối đa 32 mg/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được. Cần giám sát chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân trong quá trình tăng liều.

#### Tương tác thuốc

**Tránh phối hợp:** Tránh dùng đồng thời candesartan với amodiaquin. Candesartan có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Amifostin, các thuốc chống trầm cảm (không điển hình), các thuốc gây hạ huyết áp, NSAID, ciprofloxacin (toàn thân), cyclosporin, drospirenon, duloxetine, levodopa, lithi, lợi tiểu giữ kali, natri phosphat.

**Các chất có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của candesartan:** Alfuzosin, aliskiren, brimonidin (tại chỗ), các barbiturat, các thuốc ức chế phosphodiesterase 5, canagliflozin, dapoxetine, diazoxid, epreloneon, heparin, heparin phân tử lượng thấp, molsidomin, muối kali, nicorandil, obinutuzumab, pentoxifylin, tolaptan, trimethoprim.

**Các chất có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của candesartan:** Amphetamin, methylphenidat, yohimbin.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất là tụt huyết áp, chóng mặt.

**Xử trí:** Nếu xảy ra triệu chứng tụt huyết áp, cần điều trị hỗ trợ và giám sát dấu hiệu sinh tồn. Nên đặt người bệnh ở tư thế nằm ngửa, nâng cao chân. Cần nhắc truyền dịch (dung dịch natri clorid 0,9%) để tăng thể tích tuần hoàn khi cần. Trong trường hợp các biện pháp trên chưa đủ, có thể phải cho dùng thuốc cường giao cảm.

Cần nhắc dùng than hoạt tính. Thảm phân máu không thải loại được candesartan do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

## CAPECITABIN

**Tên chung quốc tế:** Capecitabine.

**Mã ATC:** L01BC06.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 150 mg, 300 mg, 500 mg.

#### Dược lực học

Capecitabin hầu như không có tác dụng dược lý cho đến khi được chuyển thành 5-fluorouracil (5-FU - một thuốc chống chuyển hóa) trong cơ thể. 5-FU được tạo ra từ capecitabin trong nhiều mô ung thư có nồng độ cao hơn so với 5-FU được tạo ra trong các mô xung quanh nên giảm độc tính toàn thân. Ở tế bào lành và tế bào ung thư, 5-FU được chuyển hóa thành 5-fluoro-2'-deoxyuridin 5'-monophosphat (FdUMP) và 5-fluorouridin triphosphat (FUTP). Những chất chuyển hóa này gây độc tế bào thông qua hai cơ chế khác nhau. Thứ nhất, FdUMP và đồng yếu tố folat (N<sup>5</sup>-10-methylentetrahydrofolat) gắn vào thymidylat synthase (TS) bằng liên kết đồng hóa trị để tạo ra phức hợp bậc ba dẫn đến ức chế sự tạo thành thymidylat từ 2'-deoxyuridylyat. Thymidylat là tiền chất của thymidin triphosphat-chất cần thiết để tổng hợp DNA. Do đó sự thiếu hụt thymidylat dẫn đến ức chế phân chia tế bào. Thứ hai, FUTP có thể gắn vào RNA thay cho uridin triphosphat, tạo ra RNA sai lệch nên ảnh hưởng lên quá trình xử lý RNA và sự tổng hợp protein. Capecitabin có tác dụng lên các khối u ghép khác loài kháng fluorouracil; cho thấy có sự kháng chéo không hoàn toàn giữa hai thuốc này.

#### Dược động học

Các thông số dược động học của capecitabin có thể ảnh hưởng bởi chủng tộc người và độ tuổi. Theo một nghiên cứu, C<sub>max</sub> và AUC của capecitabin giảm lần lượt 36% và 24% ở người Nhật Bản so với người da trắng.

**Hấp thu:** Capecitabin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa với ít nhất 70% liều capecitabin uống vào được hấp thu. C<sub>max</sub> của capecitabin đạt sau khoảng 1,5 giờ (T<sub>max</sub>) còn nồng độ đỉnh của 5-FU đạt được sau 2 giờ. Theo một nghiên cứu, C<sub>max</sub> và AUC của 5-FU có sự khác nhau rất lớn giữa các cá thể (lớn hơn 85%). Thức ăn làm giảm tốc độ và mức hấp thu dẫn tới C<sub>max</sub> và AUC của capecitabin giảm lần lượt 60% và 35%; C<sub>max</sub> và AUC của 5-FU giảm lần lượt là 43% và 21%. Thức ăn cũng làm T<sub>max</sub> của capecitabin và 5-FU cũng tăng thêm 1,5 giờ.

**Phân bố:** Capecitabin và các chất chuyển hóa được phân bố ở khối u, ở niêm mạc ruột, huyết tương, gan và các mô khác. Thử nghiệm trên động vật cho thấy thuốc và các chất chuyển hóa không dễ dàng qua hàng rào máu - não. Không rõ thuốc hoặc các chất chuyển hóa có được phân bố vào dịch não tủy, mô não, sữa mẹ hay nhau thai ở người hay không. Nồng độ 5-FU ở khối u cao hơn nồng độ ở các mô lành xung quanh, ở huyết tương hoặc ở các cơ. Tỷ lệ gắn vào

protein huyết tương (chủ yếu là albumin) là dưới 60% và không phụ thuộc liều.

**Chuyển hóa:** Tại gan, hầu hết capecitabin bị thủy phân thành 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) dưới tác dụng của enzym carboxylesterase. Tại mô ung thư và các mô ngoại vi ngoài gan, 5'-DFCR được loại nhóm amin để tạo thành 5'-deoxy-5-fluorouracil (5'-DFUR). Sau đó enzym thymidin phosphorylase thủy phân 5'-DFUR để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính 5-FU. Ở một số loại ung thư, mô ung thư có nồng độ thymidin phosphorylase cao hơn so với mô lành xung quanh.

**Thải trừ:** Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (95,5%, phần lớn là dưới dạng các chất chuyển hóa, chỉ khoảng 3% là dạng capecitabin không chuyển hóa), một phần nhỏ qua phân (2,6%). Nửa đời thải trừ của capecitabin và 5-FU khoảng 45 phút.

### Chỉ định

Ung thư vú tiến triển hoặc di căn.

Ung thư đại tràng giai đoạn III.

Ung thư đại trực tràng di căn.

Ung thư dạ dày tiến triển.

### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Bị thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).

Suy thận nặng ( $Cl_{cr} < 30$  ml/phút).

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu nặng.

Đang dùng sorivudin hoặc các thuốc tương tự như brivudin.

### Thận trọng

Capecitabin phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị bằng các thuốc chống ung thư.

Phải thông báo cho bệnh nhân và gia đình biết về những tác dụng không mong muốn của capecitabin, đặc biệt là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, hội chứng bàn tay - bàn chân. Ngoài ra, người bệnh cần biết cần phải điều chỉnh liều trong khi điều trị bằng capecitabin.

Cần thông báo cho bác sĩ biết khi thấy: Đại tiện ban đêm hoặc đại tiện tăng tới 4 - 6 lần một ngày hoặc nhiều hơn, buồn nôn kèm chán ăn, nôn 2 - 5 lần một ngày hoặc nhiều hơn, bàn chân bàn tay phù đỏ và đau, đau miệng, phù, sốt... Phải ngừng thuốc và thông báo ngay cho thầy thuốc biết.

Thận trọng khi dùng cho người cao tuổi ( $\geq 80$  tuổi) vì tăng nguy cơ bị ADR nặng. Nếu dùng phải giám sát chặt chẽ.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị suy gan nhẹ tới vừa do bị di căn vào gan. Phải giám sát thường xuyên chức năng gan trong quá trình điều trị. Chưa có dữ liệu về thuốc ở người bị suy gan nặng.

Phải thận trọng khi dùng capecitabin cho người bị suy thận vừa ( $Cl_{cr}$  30 - 50 ml/phút tính theo công thức Cockcroft-Gault); phải giảm liều. Phải ngừng thuốc nếu thấy bị tác dụng phụ mức độ 2, 3, 4.

Phải giám sát cẩn thận khi dùng ở người bệnh có tiền sử bệnh mạch vành vì tác dụng có hại lên tim mạch đã xảy ra khi dùng pyrimidin fluor hóa.

Nếu dùng capecitabin cho người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu coumarin thì phải thường xuyên xác định thời gian prothrombin hoặc thời gian đông máu để điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

Capecitabin có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và buồn nôn; bệnh nhân dùng thuốc này cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy.

### Thời kỳ mang thai

Chưa rõ capecitabin và các chất chuyển hóa có qua nhau thai hay không.

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Cần báo cho bệnh nhân trong tuổi sinh đẻ tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng

capecitabin. Nếu mang thai trong thời gian trị liệu phải giải thích cho bệnh nhân rõ các nguy cơ đối với thai.

### Thời kỳ cho con bú

Không rõ capecitabin và các chất chuyển hóa có qua sữa hay không. Thử nghiệm trên chuột cho thấy capecitabin và các chất chuyển hóa có nhiều trong sữa chuột mẹ. Nếu dùng capecitabin thì phải ngừng cho con bú.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

#### Rất thường gặp

Tim - mạch: phù

TKTW: mệt mỏi, sốt, đau.

Da: hội chứng bàn tay - bàn chân (phụ thuộc liều), viêm da.

Tiêu hóa: tiêu chảy (phụ thuộc liều), buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm miệng, giảm thèm ăn, chán ăn, táo bón.

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

Khác: tăng bilirubin, yếu cơ, kích ứng mắt.

#### Thường gặp

Tim - mạch: tắc tĩnh mạch, đau ngực, rung nhĩ, chậm nhịp tim, trụy tim mạch, ngoại tâm thu thất, tràn dịch màng tim, đau thắt ngực, ngưng tim, loạn nhịp, suy tim, bệnh cơ tim, thay đổi điện tâm đồ, thiếu máu tim, nhồi máu cơ tim.

TKTW: lơ mơ, rối loạn cảm giác ngoại vi, nhức đầu, ngủ vùi, mất điều hòa, chóng mặt, mất ngủ, rối loạn tâm trạng, trầm cảm, đáng đi bất thường, bệnh não, rối loạn ngôn ngữ, mất cân bằng, dễ kích thích, nhược cơ.

Da: bong móng, mẩn đỏ, mất màu da, rụng tóc, ban đỏ, loét da, ngứa.

Nội tiết - chuyển hóa: mất nước, cảm giác nóng bừng (tập trung chủ yếu ở đầu và cổ), hạ kali huyết, hạ magesi huyết, tăng khát, tăng cân, tăng hoặc giảm calci huyết.

Tiêu hóa: rối loạn nhu động, khô miệng, khó tiêu, viêm đường tiêu hóa trên, đau thượng vị, tắc ruột chảy máu, viêm ruột non, rối loạn vị giác, tăng enzym gan, viêm họng, viêm ruột hoại tử.

Huyết học: mất máu, phù mạch bạch huyết, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu miễn dịch.

Gan: thay đổi chức năng gan.

Thần kinh - cơ - xương: đau lưng, mỏi cơ, đau cơ, đau khớp, đau chân tay, run đầu chi.

Mắt: rối loạn thị giác, viêm kết mạc, viêm kết - giác mạc.

Hô hấp: ho, tức ngực, khó thở, triệu chứng giống cúm, ho ra máu, khàn giọng, chảy máu cam, viêm thanh quản.

Nhiễm trùng: nhiễm virus.

#### Ít gặp và hiếm gặp

Tim mạch: tai biến mạch máu não, tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, viêm tắc tĩnh mạch, viêm cơ tim, tăng triglycerid huyết.

TKTW: mất ý thức, viêm não, ngất.

Da: lupus ban đỏ da, nhiễm nấm, tăng nhạy cảm, hội chứng phản ứng da sau chiếu xạ, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử da.

Tiêu hóa: cổ trướng, viêm gan, tắc mật, xơ gan, loét dạ dày, viêm đường tiêu hóa, viêm thực quản.

Huyết học: giảm tế bào máu.

Hô hấp: viêm phế quản, cơ thắt phế quản, viêm phổi, tắc mạch phổi.

Thận: suy thận cấp.

Khác: suy kiệt, bầm máu, viêm giác mạc, tiểu đêm, đau xương, sợ ánh sáng.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các ADR của capecitabin là hồi phục được và không cần phải ngừng thuốc. Nếu bị nặng thì phải giảm liều (xem bảng hướng dẫn điều chỉnh liều theo mức độ bị độc).

Hay gặp rối loạn tiêu hóa, nhất là người cao tuổi. Có thể dùng các thuốc chống tiêu chảy thông thường như loperamid. Phải bồi phụ

nước và điện giải nếu bị tiêu chảy nặng, mất nước. Dùng thuốc chống nôn nếu bị nôn.

Phải kiểm tra huyết học trước khi dùng capecitabin. Nếu thấy bạch cầu trung tính giảm ( $< 1,5 \times 10^9/\text{lít}$ ) và/hoặc tiểu cầu giảm ( $< 100 \times 10^9/\text{lít}$ ) thì không được dùng capecitabin. Trong khi điều trị, nếu thấy bạch cầu trung tính giảm ( $< 1,0 \times 10^9/\text{lít}$ ) và/hoặc tiểu cầu giảm ( $< 75 \times 10^9/\text{lít}$ ) thì phải ngừng thuốc. Nếu có suy tủy: Có thể dùng các yếu tố kích thích tạo máu như filgrastim, sargramostim, truyền máu, truyền tiểu cầu... Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng phải được cách ly để tránh nhiễm khuẩn. Có thể phải truyền tủy cho người bị suy tủy nặng. Phải phòng giảm bạch cầu trung tính ở người có nguy cơ cao.

Sốt có giảm bạch cầu trung tính: Phải cấy máu và dùng kháng sinh đường tĩnh mạch với người có nguy cơ cao, dùng theo đường uống với người có nguy cơ thấp.

Giám sát chặt chẽ chức năng gan, nhất là ở người bị di căn ở gan vì có nguy cơ tăng bilirubin huyết nghiêm trọng.

Phải thường xuyên theo dõi điện tâm đồ, nhất là ở người có tiền sử bệnh mạch vành để phòng nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp, ngừng tim, đột tử.

Viêm miệng: rửa, súc miệng bằng nước muối, bicarbonat. Nếu bị đau thì có thể dùng thuốc giảm đau tại chỗ; nếu đau nặng thì dùng thuốc giảm đau toàn thân. Chú ý dùng các thuốc có tác dụng tại chỗ để phòng nhiễm nấm và nhiễm khuẩn miệng.

Phải đi khám mắt nếu thấy thị lực giảm hoặc có các triệu chứng nặng ở mắt trong quá trình dùng capecitabin.

Điều trị các biểu hiện ngộ độc khác tùy theo mức độ biểu hiện.

### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Uống toàn bộ viên (không nghiền hoặc bẻ viên thuốc) cùng với nước, ngày 2 lần (sáng và chiều tối), trong khoảng 30 phút sau bữa ăn.

Nếu dùng đồng thời với docetaxel, bệnh nhân cần uống capecitabin trước.

### Liều dùng

**Ung thư vú tiến triển hoặc di căn:** Dùng capecitabin đơn độc hoặc kết hợp với docetaxel. Liều capecitabin ban đầu là  $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ , ngày 2 lần ( $2\ 500\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ ) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Trị liệu kéo dài ít nhất 6 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh các liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất. Docetaxel liều  $75\ \text{mg}/\text{m}^2$  truyền tĩnh mạch trong 1 giờ sau capecitabin vào ngày đầu của chu kỳ 3 tuần. Phác đồ điều trị phối hợp được tiếp tục ít nhất 6 tuần.

**Ung thư đại tràng giai đoạn III:** Điều trị hỗ trợ trong ung thư đại tràng giai đoạn 3 sau phẫu thuật: Liều đơn trị liệu ban đầu là  $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$  ngày 2 lần ( $2\ 500\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ ) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Tổng số chu kỳ điều trị là 8 chu kỳ và thời gian điều trị là 6 tháng. Sau liều ban đầu, điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất. Nếu kết hợp với các thuốc điều trị ung thư khác thì liều capecitabin ban đầu là  $1\ 600 - 2\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ .

**Ung thư đại trực tràng di căn:** Liều đơn trị liệu capecitabin ban đầu là  $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ , ngày 2 lần ( $2\ 500\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ ) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và

theo dõi chặt chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất. Nếu kết hợp với các thuốc điều trị ung thư khác thì liều capecitabin ban đầu là  $1\ 600 - 2\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ .

**Ung thư dạ dày tiến triển (kết hợp với các thuốc kháng ung thư dẫn xuất platin):** Liều ban đầu là  $800 - 1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  ngày 2 lần trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Hoặc sử dụng liều  $625\ \text{mg}/\text{m}^2$  ngày 2 lần, dùng liên tục. Điều chỉnh liều tùy theo sự dung nạp thuốc của bệnh nhân.

**Điều chỉnh liều căn cứ theo:**

Diện tích cơ thể (Bảng 1).

**Bảng 1: Liều ban đầu khuyến dùng theo diện tích cơ thể:  $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{lần}$ ; ngày 2 lần. Liều 1 ngày trong bảng dưới đây phải được chia làm 2 liều bằng nhau.**

Diện tích cơ thể ( $\text{m}^2$ )	Liều 1 ngày (mg)
$\leq 1,25$	3 000
1,26 - 1,37	3 300
1,38 - 1,51	3 600
1,52 - 1,65	4 000
1,66 - 1,77	4 300
1,78 - 1,91	4 600
1,92 - 2,05	5 000
2,06 - 2,17	5 300
$\geq 2,18$	5 600

**Tuổi:** Một số nhà lâm sàng khuyến cáo phải giảm liều capecitabin ban đầu tới 20% ở người  $\geq 80$  tuổi nếu dùng capecitabin đơn độc. Khi dùng capecitabin phối hợp với docetaxel để điều trị ung thư vú cho người bệnh  $\geq 60$  tuổi thì liều capecitabin ban đầu phải giảm 25% (tới  $950\ \text{mg}/\text{m}^2$ ).

Độc tính và mức độ độc tính (Bảng 2), mức độ bị độc và sự mắc lại các độc tính của thuốc khi dùng capecitabin đơn độc (Bảng 2, Bảng 4) hoặc dùng kết hợp với docetaxel (Bảng 3).

Khi trị liệu bị ngưng do độc tính thì dùng thuốc tiếp tục theo các chu kỳ điều trị đã đề ra, không thay thế các liều bị bỏ do độc tính. Một khi đã giảm liều do độc tính thì sau này không được tăng liều lên nữa. Nếu trong một đợt điều trị, người bệnh không bị độc tính hoặc bị độc ở mức độ 1 thì duy trì liều này ở các đợt tiếp theo cho đến khi có biểu hiện bị độc nặng hơn.

Các bảng dưới đây hướng dẫn chi tiết cách tính liều và điều chỉnh liều: Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người suy gan nhẹ và vừa. **Người suy thận:** Không cần giảm liều ở người suy thận nhẹ; giảm 25% liều ban đầu (còn  $950\ \text{mg}/\text{m}^2$ ; ngày 2 lần) nếu suy thận vừa. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa để phòng tăng ADR.

**Người cao tuổi:** Có thể phải giảm liều tới 20 - 25%.

### Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời capecitabin với: Natalizumab, vắc xin sống. Capecitabin làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của: Các cơ chất của CYP2C9, natalizumab, phenytoin, vắc xin sống, thuốc kháng vitamin K. Cần theo dõi các chỉ số về đông máu khi dùng đồng thời capecitabin và thuốc chống đông coumarin và có thể phải giảm liều thuốc chống đông. Cần kiểm soát nồng độ phenytoin ở người dùng đồng thời capecitabin và phenytoin.

Capecitabin làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của: Các vắc xin bất hoạt. Acid folic làm tăng độc tính của capecitabin; phải giảm liều capecitabin (liều tối đa chỉ là  $2\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  chứ không phải là  $3\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) khi dùng đồng thời với acid folic.

Sovuridin và các chất cùng họ như brivudin làm tăng độc tính của

Bảng 2: Chỉ tiêu phân mức độ ngộ độc hay xảy ra với capecitabin (trừ hội chứng tay - chân) theo Viện ung thư quốc gia Canada (NCIC).

Biểu hiện	Mức độ	Chỉ tiêu
Tiêu chảy	1	2 - 3 lần/ngày, trước trị liệu.
	2	4 - 6 lần/ngày, trước trị liệu hoặc đi đại tiện ban đêm.
	3	7 - 9 lần/ngày, trước trị liệu hoặc đi ngoài và rối loạn hấp thu.
	4	> 10 lần/ngày, trước trị liệu, tiêu chảy phân sống có máu hoặc cần hỗ trợ theo đường tiêm.
Buồn nôn	1	Vẫn có thể ăn được.
	2	Ăn ít hẳn nhưng vẫn ăn thành bữa nhỏ.
	3	Hầu như không ăn được.
Nôn	1	1 lần/24 giờ
	2	2 - 5 lần/24 giờ.
	3	6 - 10 lần/24 giờ.
	4	> 10 lần/24 giờ, mất nước hoặc cần hỗ trợ theo đường tiêm.
Đau bụng	1	Đau nhưng không cần điều trị.
	2	Đau điều trị được bằng thuốc không phải opiat.
	3	Đau điều trị được bằng opiat.
	4	Đau không điều trị được.
Hội chứng bàn tay - bàn chân	1	Tê, rối loạn/giảm cảm giác, ngứa, sưng không đau, đỏ bàn tay và/hoặc bàn chân gây khó chịu nhưng vẫn hoạt động bình thường được trong cuộc sống hàng ngày.
	2	Da bàn tay và/hoặc bàn chân đỏ, đau, sưng ảnh hưởng lên hoạt động sống bình thường hàng ngày.
	3	Da ướt, bị bong, loét, phỏng rộp, đau nhiều ở bàn tay và/hoặc bàn chân, không làm được các việc bình thường trong cuộc sống hàng ngày.
Giảm bạch cầu	1	Số lượng bạch cầu 1 500 - 1 999/mm <sup>3</sup>
	2	Số lượng bạch cầu 1 000 - 1 499/mm <sup>3</sup>
	3	Số lượng bạch cầu 500 - 999/mm <sup>3</sup>
	4	Số lượng bạch cầu < 500/mm <sup>3</sup>

Bảng 3: Điều chỉnh liều do độc tính trong trị liệu với capecitabin và docetaxel.

Mức độ độc theo NCIC	Mức 2	Mức 3	Mức 4
<b>Xuất hiện lần đầu</b> Trong quá trình điều trị	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 hoặc 1. Trờ lại trị liệu với 100% liều capecitabin lúc trước; không thay các liều đã thiếu.	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 hoặc 1. Trờ lại trị liệu với 100% liều capecitabin lúc trước; không thay các liều đã thiếu.	Ngừng hẳn trị liệu hoặc nếu bắt buộc phải tiếp tục trị liệu vì lợi ích cho bệnh nhân thì đợi cho đến khi về mức 0 - 1 thì điều trị tiếp với liều bằng 50% liều đã dùng.
Điều chỉnh liều cho chu kỳ tiếp theo	Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 - 1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với liều bằng 100% liều capecitabin và docetaxel ban đầu.	Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 - 1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với liều capecitabin bằng 75% liều ban đầu và docetaxel 55 mg/m <sup>2</sup> .	
<b>Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 2</b> Trong quá trình điều trị	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với liều capecitabin bằng 75% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiếu.	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với liều capecitabin bằng 50% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiếu.	Ngừng hẳn trị liệu.
Điều chỉnh liều cho đợt tiếp theo	Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 - 1. Bắt đầu chu kỳ mới với capecitabin bằng 75% liều ban đầu và liều docetaxel 55 mg/m <sup>2</sup> .	Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 - 1. Bắt đầu chu kỳ mới với capecitabin bằng 50% liều ban đầu và ngừng dùng docetaxel.	
<b>Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 3</b> Trong quá trình điều trị	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với capecitabin bằng 50% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiếu.	Ngừng hẳn trị liệu.	
Điều chỉnh liều cho đợt tiếp theo	Nếu còn bị độc, ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với capecitabin bằng 50% liều ban đầu và ngừng dùng docetaxel.		

Mức độ độc theo NCIC	Mức 2	Mức 3	Mức 4
Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 4	Ngừng hẳn trị liệu.		

\**Chú ý:* Bao giờ cũng phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa độc tính của thuốc nếu có thể. Mọi thay đổi về liều lượng phải căn cứ vào mức bị độc nặng nhất trước đây.

Bảng 4: Điều chỉnh liều do độc tính của capecitabin trong đơn trị liệu

Mức độ độc	Số lần bị độc	Trong quá trình dùng thuốc	Liều cho chu kỳ tiếp (% của liều ban đầu)
Mức 1	Không có biểu hiện	Duy trì liều	Duy trì liều
Mức 2	Lần 1	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1.	100%
	Lần 2	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1.	75%
	Lần 3	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1.	50%
	Lần 4	Ngừng hẳn dùng thuốc.	
Mức 3	Lần 1	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1.	75%
	Lần 2	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1.	
	Lần 3	Ngừng hẳn dùng thuốc.	50%
Mức 4	Lần 1	Ngừng hẳn dùng thuốc hoặc nếu bắt buộc phải tiếp tục trị liệu vì lợi ích cho bệnh nhân thì đợi cho đến khi về mức 0 - 1	50%

\**Chú ý:* Mọi thay đổi về liều lượng phải căn cứ vào mức bị độc nặng nhất đã bị trước đây.

fluoropyrimidin lên mức nguy hiểm. Chỉ bắt đầu dùng capecitabin ít nhất là 4 tuần sau khi đã ngừng dùng các thuốc này.

Các thuốc kháng acid làm tăng nồng độ capecitabin và chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR). Uống các thuốc chống acid ít nhất là 2 giờ sau khi uống capecitabin.

Alopurinol làm giảm tác dụng của 5-fluorouracil (5-FU). Tránh dùng đồng thời capecitabin và alopurinol.

Liều capecitabin tối đa khi dùng đồng thời interferon alpha-2a (3 triệu đv/m<sup>2</sup>/ngày) là 2 000 mg/ngày chứ không phải là 3 000 mg/ngày như khi được dùng một mình.

Nếu kết hợp với xạ trị ung thư trực tràng, liều tối đa capecitabin là 2 000 mg/ngày, dùng theo phác đồ liên tục hoặc dùng hàng ngày từ thứ 2 đến thứ 6 trong đợt xạ trị kéo dài 6 tuần.

Leucovorin, levoleucovorin, trastuzumab làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của capecitabin.

Cây cúc tím châu Âu *Echinacea purpurea* làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của capecitabin.

#### Quá liều và xử trí

*Triệu chứng:* Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, kích thích và chảy máu ống tiêu hóa, suy tủy. Bệnh nhân dùng 1 657 mg/m<sup>2</sup>/ngày (chia làm 2 lần) trong 6 tuần bị hội chứng bàn tay - bàn chân (lòng bàn tay, lòng bàn chân bị đỏ và giảm cảm giác), viêm niêm mạc và tiêu chảy.

*Xử trí:* Không có thuốc đặc trị quá liều capecitabin. Xử trí quá liều chủ yếu là tạm ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp với biểu hiện ngộ độc. Lọc máu có thể lấy bớt 5'-deoxy-5-fluorouridin (DFUR) là chất chuyển hóa có phân tử lượng thấp của capecitabin. Từ tháng 5 năm 2009, FDA Hoa Kỳ coi uridin triacetat (còn được gọi là vistonuridin), một tiền chất của uridin, là chất giải độc fluorouracil, liều dùng ở người lớn là 10 g, 6 giờ một lần, dùng 20 liều ngay sau khi bị ngộ độc 5-FU. Tuy không có dữ liệu về tác dụng của uridin triacetat đối với ngộ độc capecitabin nhưng người ta cho rằng có thể có tác dụng.

*Cập nhật lần cuối:* 2018.

## CAPREOMYCIN

**Tên chung quốc tế:** Capreomycin.

**Mã ATC:** J04AB30.

**Loại thuốc:** Kháng sinh, thuốc chống lao.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm capreomycin sulfat tương đương với 1 g capreomycin base.

#### Được lực học

Capreomycin là một kháng sinh polypeptid, chiết xuất từ *Streptomyces capreolus*, có tác dụng kim khuẩn. *In vitro* và *in vivo*, thuốc có tác dụng đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* và *M. avium*; thuốc không tác dụng với *M. kansasii* vì thường bị kháng. Ở nồng độ cao, thuốc còn có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

Cơ chế tác dụng của capreomycin cho đến nay chưa được biết rõ. Mặc dù có cấu trúc khác với aminoglycosid nhưng cơ chế tác dụng của capreomycin đối với vi khuẩn hiện nay được biết là tương tự như các aminoglycosid. Thuốc ức chế sự chuyển đoạn peptidyl-tRNA và khởi động quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn.

Độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với capreomycin *in vitro* còn phụ thuộc vào môi trường và kỹ thuật nuôi cấy. Trong môi trường 7H10 hoặc Dubos, nồng độ ức chế tối thiểu của capreomycin đối với các chủng nhạy cảm từ 1 - 25 microgam/ml, nhưng trong môi trường Lowenstein-Jensen nồng độ ức chế tối thiểu đối với chủng nhạy cảm là 25 - 50 microgam/ml.

Kháng thuốc tự nhiên và kháng thuốc mắc phải của các chủng *M. tuberculosis* đối với capreomycin đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo*. *In vitro*, kháng thuốc phát triển chậm và từng bước. Trên lâm sàng, các chủng *M. tuberculosis* ban đầu nhạy cảm sẽ nhanh chóng trở thành kháng thuốc nếu capreomycin được dùng đơn độc trong điều trị. Khi capreomycin được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác thì có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm kháng thuốc. Sự kháng