

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/m²/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/m²/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 kìm 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

thuốc phát triển thường do điều trị không thích hợp hoặc không đầy đủ (liều quá thấp, thời gian điều trị quá ngắn, thuốc phối hợp quá ít, hoặc có thời gian không dùng thuốc). Cũng xảy ra kháng thuốc tự nhiên do nhiễm từ người bệnh này sang người bệnh khác.

Hay gặp kháng chéo giữa capreomycin với viomycin. Có sự kháng chéo giữa capreomycin và kanamycin hoặc neomycin ở các mức độ khác nhau. Không có bằng chứng về kháng chéo giữa capreomycin và các thuốc chống lao khác (isoniazid, acid aminosalicylic, cycloserin, streptomycin, ethionamid, ethambutol).

Dược động học

Hấp thu: Capreomycin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, do đó thuốc dùng theo đường tiêm. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt 20 - 47 microgam/ml ở thời điểm từ 1 - 2 giờ sau khi tiêm bắp liều 1 g ở người lớn khoẻ mạnh, trung bình sau 1 giờ là 28 microgam/ml, sau 2 giờ là 32 microgam/ml. AUC của capreomycin khi tiêm bắp và truyền tĩnh mạch trong 1 giờ tương tự nhau, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi truyền tĩnh mạch cao hơn so với tiêm bắp 30%.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc là $0,40 \pm 0,09$ lít/kg. Capreomycin không thấm vào dịch não tủy. Cho đến nay, chưa có thông tin về sự phân bố của capreomycin trong mô và các dịch cơ thể, cũng như thuốc có qua được nhau thai hoặc sữa mẹ hay không.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của capreomycin ở người có chức năng thận bình thường từ 4 - 6 giờ. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nửa đời thải trừ kéo dài hơn.

Capreomycin được bài tiết trong nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm bắp 1 g capreomycin ở người lớn có chức năng thận bình thường, trong vòng 12 giờ, 50 - 60% liều capreomycin được bài tiết qua nước tiểu do lọc qua cầu thận. Độ thanh thải của thuốc là $0,61 \pm 0,09$ ml/phút/kg. Một lượng nhỏ thuốc có thể được bài tiết qua mật. Thuốc có thể loại bỏ bằng lọc máu.

Chỉ định

Capreomycin là một trong những thuốc chống lao hàng hai (thuốc chống lao dạng tiêm), được dùng phối hợp với những thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao kháng thuốc do chủng *M. tuberculosis* được biết hoặc dự đoán có nhạy cảm với capreomycin, đặc biệt trong trường hợp lao đa kháng thuốc (kháng đồng thời với ít nhất rifampicin và isoniazid) hoặc không dung nạp với các thuốc chống lao hàng một, hoặc khi điều trị bằng các thuốc chống lao hàng một không có hiệu quả.

Chống chỉ định

Quá mẫn với capreomycin.

Thận trọng

Phải đánh giá chức năng thận, thính giác và tiền đình trước khi điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Ở người suy thận và suy giảm thính giác, phải cân nhắc nguy cơ tăng suy thận và tổn thương dây thần kinh sọ VIII (dây thần kinh thính giác) so với lợi ích có thể đạt được khi dùng capreomycin. Nếu nồng độ urê, creatinin huyết thanh tăng trên 30 mg/dl hoặc nếu có biểu hiện giảm chức năng thận, phải xem xét cẩn thận người bệnh và giảm liều capreomycin hoặc ngừng thuốc.

Vì giảm kali huyết có thể xảy ra trong khi điều trị với capreomycin, cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh. Cũng cần theo dõi chức năng gan (AST, ALT) mỗi tháng một lần trong khi điều trị.

Capreomycin gây phong bế thần kinh - cơ một phần khi dùng liều cao; do vậy việc sử dụng capreomycin có thể làm tăng thêm nhược

cơ. Sau khi truyền nhanh tĩnh mạch có thể gây liệt hô hấp.

Phải dùng thận trọng capreomycin ở người có tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng với thuốc.

Người cao tuổi: cần thận trọng khi lựa chọn liều capreomycin cho người già, thường bắt đầu bằng liều thấp nhất trong khoảng liều khuyến cáo do sự suy giảm chức năng gan, thận, tim mạch hay các bệnh mắc kèm cũng như các thuốc dùng kèm.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ capreomycin có qua nhau thai hay không. Trên chuột thực nghiệm với liều cao gấp 3,5 lần so với trên người, capreomycin có thể gây quái thai, do đó chỉ sử dụng capreomycin cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết và cân nhắc lợi ích đối với người mẹ trội hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Nên tránh dùng capreomycin trong thời kỳ mang thai vì có nguy cơ gây độc với thận và thính giác của thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ capreomycin có phân bố trong sữa người hay không. Nhà sản xuất khuyến cáo chỉ định rất thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng có hại với thận và với tai là những ADR nghiêm trọng nhất của capreomycin. Những tác dụng này có khả năng xảy ra nhiều nhất ở người suy thận, người cao tuổi và người đang dùng những thuốc khác độc với thận hoặc độc với tai.

Thận: Độc tính với thận chiếm khoảng 10 - 36% số bệnh nhân điều trị bằng capreomycin. Độc tính với thận biểu hiện bằng tăng urê huyết, hoại tử ống thận, giảm độ thanh thải creatinin, protein niệu, trụ niệu, hồng cầu, bạch cầu trong nước tiểu; thường hồi phục sau khi ngừng thuốc, hiếm khi xảy ra tử vong. Độc tính với thận liên quan chặt chẽ với AUC của capreomycin. Những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân rối loạn chức năng thận, hoặc mất nước, hoặc dùng đồng thời với thuốc khác độc với thận sẽ tăng nguy cơ hoại tử ống thận cấp khi điều trị bằng capreomycin.

Tai: Mất thính giác cận lâm sàng đã được ghi nhận khoảng 11%, giảm khoảng 5 - 10 dB trong khoảng 4000 - 8000 CPS, mất thính giác trên lâm sàng khoảng 3%, có thể hồi phục hoặc không hồi phục sau khi ngừng thuốc. Rối loạn tiền đình biểu hiện bằng ù tai, chóng mặt đã được ghi nhận.

Gan: Giảm chức năng gan thể hiện bằng giảm bài tiết BSP, không tăng AST, ALT; đặc biệt hay xảy ra với những bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc chống lao có tác dụng độc với gan. Cơ chế chưa được biết rõ ràng, cần kiểm tra định kỳ chức năng gan trong quá trình điều trị.

Huyết học: Tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và 1 - 10% bệnh nhân tăng bạch cầu ưa eosin mức độ nhẹ có liên quan đến liều.

Tại chỗ tiêm: Đau, có thể chảy nhiều máu vị trí tiêm.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết, calci huyết, magnesi huyết.

Chung: Quá mẫn (ban, mày đay, sốt).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng độc hại nhẹ về thận thường phục hồi sau khi ngừng capreomycin. Những trường hợp tăng bạch cầu ưa eosin vượt quá 5% nên giảm liều capreomycin xuống còn 2 - 3 g/tuần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Phối hợp với các thuốc chống lao khác trong các phác đồ điều trị cho bệnh nhân lao kháng thuốc nói chung hoặc lao đa kháng thuốc.

Có thể dùng capreomycin tiêm bắp sâu hoặc truyền tĩnh mạch.

Tiêm bắp: Hòa tan lọ 1 g capreomycin sulfat trong 2 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc nước cất pha tiêm, để khoảng 2 - 3 phút trước khi tiêm để thuốc tan hoàn toàn; dùng capreomycin sulfat đã pha tiêm bắp sâu vào một khối cơ to, vì mũi tiêm nông có thể gây đau nhiều hơn và gây áp xe vô khuẩn.

Truyền tĩnh mạch: Hòa tan capreomycin trong 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và truyền tĩnh mạch chậm trong tối thiểu 60 phút.

Sau khi pha có thể bảo quản thuốc ở 2 - 8 °C tối đa 24 giờ.

Liều lượng

Người lớn và trẻ em > 15 tuổi

Để điều trị bệnh lao, phối hợp với những thuốc chống lao khác, dùng liều capreomycin hàng ngày 15 - 20 mg/kg, hoặc đến 1 g (capreomycin base), 1 lần trong ngày.

Người lớn suy giảm chức năng thận: Cần tính liều theo độ thanh thải creatinin như sau:

Độ thanh thải creatinin (Cl _{cr}) (ml/phút)	Liều (mg/kg) theo khoảng đưa liều		
	24 giờ	48 giờ	72 giờ
0	1,29	2,58	3,87
10	2,43	4,87	7,30
20	3,58	7,16	10,7
30	4,72	9,45	14,2
40	5,87	11,7	
50	7,01	14,0	
60	8,16		
80	10,4		
100	12,7		
110	13,9		

Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ trung bình ổn định của capreomycin trong huyết tương ở mức 10 microgam/ml là phù hợp.

Người cao tuổi: Ở người cao tuổi tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận và giảm thính lực, do đó nên sử dụng liều ở giới hạn thấp của phạm vi liều. *Người > 59 tuổi:* 10 mg/kg/ngày (tối đa 750 mg/ngày) dùng hàng ngày hoặc 15 mg/kg/ngày dùng cách nhật.

Trẻ em ≤ 15 tuổi: Điều trị cho trẻ em bị bệnh lao kháng thuốc với liều hàng ngày 15 - 20 mg/kg, tối đa 1 g/ngày.

Tương tác thuốc

Việc sử dụng đồng thời hoặc dùng kế tiếp với một số thuốc gây độc với tai hoặc thận, có thể dẫn đến độc tính cộng hợp, nên tránh dùng nếu có thể, hoặc nếu dùng thì phải rất thận trọng.

Một số thuốc tương tác cụ thể xem trong bảng dưới đây:

Thuốc	Tương tác	Khuyến cáo
Aminoglycosid	Tăng nguy cơ độc với tai hoặc thận	Không khuyến cáo dùng cùng streptomycin
		Có thể phối hợp rất thận trọng với aminoglycosid khác (amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, tobramycin)

Colistimethat/ Colistin	Tăng nguy cơ độc với tai hoặc thận	Nếu phối hợp cần rất thận trọng
Các thuốc ức chế thần kinh - cơ	Tăng nguy cơ chẹn thần kinh - cơ	
Polymyxin B	Tăng nguy cơ độc với thận hoặc thần kinh	
Vancomycin	Tăng nguy cơ độc với thận hoặc thần kinh	

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, quá liều có thể biểu hiện dưới dạng các ADR, nhưng trầm trọng hơn, chủ yếu là tác dụng có hại với thận và thính giác. Giảm kali huyết, giảm calci huyết, giảm magnesi huyết và rối loạn điện giải, giống như hội chứng Bartter đã xảy ra khi quá liều capreomycin. Vì capreomycin kém được hấp thu qua đường tiêu hóa, không có khả năng bị ngộ độc cấp sau khi uống liều lớn thuốc.

Xử trí: Điều trị quá liều capreomycin bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ: Bảo vệ đường dẫn khí, thông khí hỗ trợ và truyền dịch, theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn, khí máu, các chất điện giải trong huyết thanh và duy trì ở mức có thể chấp nhận. Ngoài ra, cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước, điện giải và độ thanh thải creatinin. Người bệnh có chức năng thận bình thường cần được cung cấp nước để duy trì lượng nước tiểu 3 - 5 ml/kg/giờ. Thăm phân máu có thể làm tăng thải trừ capreomycin khỏi cơ thể, đặc biệt ở người có chức năng thận suy giảm.

Nếu trong trường hợp uống capreomycin, đầu tiên phải áp dụng các biện pháp để loại trừ thuốc chưa được hấp thu khỏi đường tiêu hóa. Trong nhiều trường hợp, than hoạt có hiệu quả hơn việc gây nôn và rửa dạ dày nên được dùng thay thế hoặc dùng cùng với việc làm sạch dạ dày. Chú ý bảo vệ đường dẫn khí của người bệnh khi làm sạch dạ dày hoặc dùng than hoạt.

Bác sĩ điều trị quá liều capreomycin cấp tính cần liên hệ với một trung tâm quản lý độc chất để có thông tin cập nhật nhất về quá liều của thuốc và cũng cần xem xét khả năng quá liều nhiều thuốc, tương tác giữa các thuốc và thay đổi dược động học của thuốc ở người bệnh.

Cập nhật lần cuối: 2021.

CAPSAICIN

Tên chung quốc tế: Capsaicin.

Mã ATC: N01BX04, M02AB01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem bôi ngoài: 0,025% (45 g), 0,075% (45 g).

Miếng dán: 8% (179 mg/miếng dán 280 cm²).

Dược lực học

Capsaicin là hoạt chất chiết từ quả chín khô của một số loài ớt (*Capsicum* spp.), thuộc họ Cà (*Solanaceae*). Capsaicin được dùng làm thuốc giảm đau tại chỗ.

Khi bôi, capsaicin gây đau rát như bỏng do hoạt hóa các thụ thể vanilloid đặc hiệu như TRPV1 (transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member 1). TRPV1 là một kênh cation không chọn lọc có chủ yếu ở các neuron cảm thụ đau và ở các mô khác như tế bào sừng của biểu bì, biểu mô bàng quang, cơ trơn và gan. Khi tiếp xúc kéo dài với capsaicin, hoạt tính của TRPV1 (thụ thể vanilloid) giảm, một hiện tượng được gọi là mất tính nhạy cảm. Capsaicin kích thích giải phóng chất P là chất trung gian hóa học