

thuốc có chứa tương ứng 1 hoặc 2 g oxacilin natri, để tạo thành dung dịch có chứa 167 mg oxacilin trong mỗi ml (250 mg/1,5 ml). Lắc kỹ lọ thuốc cho tới khi được dung dịch trong suốt.

**Đề tiêm tĩnh mạch:** Chuẩn bị dung dịch có nồng độ khoảng 100 mg/ml bằng cách thêm 10 hoặc 20 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,45% hoặc 0,9% vào lọ thuốc 1 g hoặc 2 g. Phải tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 10 phút để giảm thiểu kích ứng tĩnh mạch. Hết sức chú ý nguy cơ gây viêm tĩnh mạch huyết khối khi tiêm tĩnh mạch oxacilin cho người cao tuổi.

**Đề truyền tĩnh mạch ngắt quãng,** hoàn nguyên lọ thuốc tiêm tương tự như khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp, sau đó pha loãng với dung môi pha truyền tương hợp để tạo ra dung dịch có nồng độ 0,5 - 40 mg/ml.

Với thuốc tiêm truyền ở dạng dung dịch trong dextrose bảo quản đông lạnh, để rã đông ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh trước khi dùng, không rã đông bằng ngâm trong nước, đun cách thủy hoặc lò vi sóng. Không pha loãng thêm với bất kỳ dung dịch nào khác. Trước khi dùng cần vặn túi thuốc để kiểm tra đảm bảo không bị rò rỉ. Tuyệt đối không sử dụng túi thuốc nếu bị rò rỉ, biến màu, vẩn đục hoặc kết tủa. Cần tính toán tốc độ truyền để truyền hết tổng lượng thuốc trong thời gian thuốc còn đảm bảo độ ổn định.

#### Liều dùng

Liều lượng được tính theo oxacilin. Liều thuốc được điều chỉnh tùy theo loại và mức độ nhiễm khuẩn.

#### Người lớn:

Đường uống: 1 g/lần, 2 lần/ngày.

Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 250 - 500 mg/lần, 4 - 6 giờ/lần cho những trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và vừa; 1 g/lần, 4 - 6 giờ/lần cho nhiễm khuẩn nặng. Để điều trị các nhiễm khuẩn nặng như viêm tủy xương, hay nhiễm khuẩn liên quan đến đặt ống thông mạch (cathete) gây ra do tụ cầu, dùng oxacilin với liều 1,5 - 2 g/lần, 4 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn vết mổ: 2 g mỗi 6 giờ, tiêm tĩnh mạch.

**Trẻ em:** Trẻ em cân nặng 40 kg trở lên: Dùng như liều người lớn.

Đường uống: Trẻ từ 1 tháng đến 1 tuổi: 125 mg cho mỗi 5 kg cân nặng, 2 lần/ngày; trẻ trên 1 tuổi: 500 mg/lần, 2 lần/ngày.

Đường tiêm:

Trẻ sơ sinh dưới 1 tuần tuổi và nặng dưới 1,2 kg: 25 mg/kg mỗi 12 giờ.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tuần tuổi và cân nặng từ 1,2 - 2,0 kg: 25 - 50 mg/kg mỗi 12 giờ.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tuần tuổi và cân nặng trên 2 kg; hoặc trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi và cân nặng từ 1,2 - 2,0 kg: 25 - 50 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi và cân nặng trên 2 kg: 25 - 50 mg/kg mỗi 6 giờ.

Trẻ em trên 1 tuổi: 100 - 150 mg/kg/ngày chia 4 lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng dùng 150 - 200 mg/kg chia 4 lần.

#### Liều cho trường hợp đặc biệt

**Viêm màng trong tim do tụ cầu:**

**Người lớn:** Tiêm tĩnh mạch 2 g/lần, mỗi 4 giờ trong 4 - 6 tuần. Có thể phối hợp điều trị với gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (liều 1 mg/kg, 8 giờ/lần) trong 3 - 5 ngày đầu điều trị với oxacilin.

Trường hợp người bệnh có van tim nhân tạo hoặc vật liệu nhân tạo khác, dùng liều tiêm tĩnh mạch 2 g/lần, mỗi 4 giờ, kéo dài từ 6 tuần trở lên và phối hợp với rifampicin (uống 300 mg/lần, 8 giờ/lần, kéo dài từ 6 tuần trở lên), gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (liều 1 mg/kg, 8 giờ/lần) trong 2 tuần đầu điều trị với oxacilin. Tuy nhiên, các chủng tụ cầu không sinh coagulase gây viêm màng trong tim ở người bệnh có van tim nhân tạo thường đề kháng với các penicilin kháng penicilinase (đặc biệt là viêm màng trong tim xảy ra trong vòng 1 năm sau thay van), do đó, các trường hợp này nên

lựa chọn kháng sinh khác thay thế trừ khi kết quả *in vitro* cho thấy vi khuẩn vẫn còn nhạy cảm với thuốc.

**Trẻ em:** Tiêm tĩnh mạch 200 mg/kg/ngày chia làm 4 - 6 giờ/lần (tối đa 12 g/ngày), dùng trong 6 tuần. Có thể phối hợp thêm gentamicin (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, liều 1 mg/kg, 8 giờ/lần) trong 3 - 5 ngày đầu điều trị với oxacilin.

Trường hợp người bệnh có van tim nhân tạo hoặc vật liệu nhân tạo khác, dùng liều tiêm tĩnh mạch 200 mg/kg/ngày chia làm 4 - 6 giờ/lần, kéo dài 6 tuần trở lên, phối hợp với rifampicin (uống 20 mg/kg/ngày, chia đều làm 3 lần, dùng kéo dài từ 6 tuần trở lên), gentamicin (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 mg/kg mỗi 8 giờ/lần) trong 2 tuần đầu điều trị với oxacilin.

**Người bệnh suy thận:** Thông thường không cần phải điều chỉnh liều dùng ở người bệnh suy giảm chức năng thận, tuy nhiên, nên sử dụng mức liều thấp 1 g, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 4 - 6 giờ cho người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

**Độ dài đợt điều trị:** Tùy thuộc vào loại và mức độ nặng của nhiễm khuẩn, được xác định tùy theo đáp ứng điều trị lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn. Trong điều trị nhiễm tụ cầu nghiêm trọng, dùng oxacilin trong ít nhất 1 - 2 tuần. Khi điều trị viêm tủy xương hoặc viêm màng trong tim, thời gian dùng thuốc kéo dài hơn.

#### Tương tác thuốc

**Hiệp đồng tác dụng với aminosid:** Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy, hai thuốc có tác dụng diệt khuẩn hiệp đồng trên các chủng tụ cầu vàng sinh hoặc không sinh penicilinase. Hiệp đồng tác dụng cũng được ghi nhận giữa oxacilin liều cao và aminosid trên các chủng tụ cầu kháng methicilin.

**Probenecid:** Uống probenecid ngay trước hoặc đồng thời với oxacilin làm chậm bài xuất oxacilin, dẫn tới nồng độ thuốc trong huyết thanh cao hơn và kéo dài hơn.

**Rifampin:** Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy, dùng đồng thời oxacilin với rifampin có thể xảy ra tác dụng đối kháng trên chủng tụ cầu vàng, ở nồng độ cao của oxacilin. Ngược lại, ở nồng độ thấp có thể xảy ra tác dụng hiệp đồng. Mặc dù một số nhà lâm sàng đề nghị không sử dụng đồng thời 2 thuốc, nhưng sử dụng đồng thời 2 thuốc có thể làm chậm hoặc ngăn ngừa phát sinh các chủng tụ cầu kháng rifampin và các thuốc này đã được sử dụng đồng thời mà không thấy làm giảm tác dụng.

**Tetracyclin:** Tetracyclin có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của oxacilin nên phải tránh sử dụng đồng thời.

#### Tương kỵ

Oxacilin tương kỵ vật lý, hóa học với một số thuốc bao gồm các aminosid, tetracyclin. Tuy nhiên, khả năng tương hợp còn phụ thuộc vào một số yếu tố như: nồng độ, dung môi, pH và nhiệt độ. Khi sử dụng đồng thời oxacilin với aminosid, không được trộn chung các thuốc và phải sử dụng đường truyền riêng biệt. Oxacilin cũng có thể bất hoạt aminosid trong mẫu huyết thanh *in vitro* của người bệnh dùng đồng thời 2 thuốc nên có thể ảnh hưởng đến kết quả định lượng aminosid.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## OXALIPLATIN

**Tên chung quốc tế:** Oxaliplatin.

**Mã ATC:** L01XA03.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư, dẫn chất platin.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc bột pha dung dịch tiêm truyền: 50 mg, 100 mg.

Dung dịch tiêm truyền: 5 mg/ml (10 ml, 20 ml, 40 ml).

**Dược lực học**

Oxaliplatin là một thuốc chống ung thư chứa platin, thuộc nhóm thuốc alkyl hóa. Thuốc là một phức hợp platin hữu cơ, gồm một nguyên tử platin phức hợp với 1,2-diamino-cyclohexan (DACH) và một phối tử (ligand) oxalat. Trong tế bào, oxalat trong oxaliplatin được thay thế bởi phân tử nước để tạo ra phức hợp platin mang điện tích dương. Phức hợp này phản ứng với các vị trí ái nhân trên DNA tạo các liên kết chéo giữa các nucleotid trong cùng một sợi hoặc giữa hai sợi của phân tử DNA. Các liên kết chéo này ức chế DNA sao chép và phiên mã dẫn đến tổn thương DNA và sai lệch sự mã hóa. Tổn thương DNA và sai lệch sự mã hóa có thể dẫn đến tế bào chết theo chương trình.

**Dược động học**

Sau khi vào trong cơ thể, phần lớn oxaliplatin được chuyển hóa nhanh thành các chất chuyển hóa trung gian nên các thông số sau đây thể hiện dược động học của tất cả phức hợp chứa platin (cả oxaliplatin và các chất chuyển hóa trung gian).

**Phân bố:** Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ, khoảng 15% platin tồn tại trong tuần hoàn chung, 85% phân bố nhanh vào các tổ chức trong cơ thể và thải trừ qua nước tiểu. Hơn 90% platin trong tuần hoàn chung gắn không thuận nghịch với protein huyết tương (chủ yếu với albumin và  $\gamma$ -globulin). Hiện tại chưa rõ oxaliplatin và các chất chuyển hóa của nó có phân bố vào sữa mẹ hay không.

**Chuyển hóa:** Phần lớn thuốc được chuyển hóa nhanh mà không cần enzym xúc tác. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy hệ thống enzym cytochrom P450 không tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc. Trong huyết tương của người dùng oxaliplatin đã xác định được 17 chất chuyển hóa chứa gốc platin, trong đó có một số dẫn chất gây độc tế bào như, monocloro 1,2-diaminocyclohexan (DACH) platin, dicloro DACH platin, monoquo DACH platin, diaquo DACH platin và một số dẫn chất không gây độc tế bào.

**Thải trừ:** Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Độ thanh thải thận của platin dạng tự do tỷ lệ thuận với tốc độ lọc cầu thận (GFR). Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ một liều duy nhất, các dẫn chất platin thải trừ qua nước tiểu và qua phân với tỷ lệ tương ứng khoảng 54% và 2% trong vòng 5 ngày. Các dẫn chất platin phân bố và thải trừ theo 3 pha. Trong đó có 2 pha phân bố ngắn với nửa đời thải trừ lần lượt là 0,43 giờ và 16,8 giờ và 1 pha thải trừ dài với nửa đời thải trừ khoảng 391 giờ.

**Chỉ định**

Ung thư đại trực tràng di căn.

Ung thư đại tràng giai đoạn III (liệu pháp bổ trợ)

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Suy giảm chức năng thần kinh ngoại biên.

**Thận trọng**

Do độc tính của thuốc chống ung thư nên phải thận trọng khi tiếp xúc với thuốc và chất thải từ thuốc (bơm kim tiêm, lọ đựng...). Sử dụng găng tay, mặt nạ hoặc kính bảo hộ khi tiếp xúc với thuốc. Oxaliplatin phải do bác sĩ chuyên khoa, có kinh nghiệm giám sát sử dụng.

Do oxaliplatin nằm trong phác đồ phối hợp với fluorouracil và leucovorin nên cần xem xét thông tin liên quan (thận trọng, cảnh báo và chống chỉ định) của các thuốc này.

Điều trị bằng oxaliplatin thường đi kèm với hai loại rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên sơ cấp. Thời gian và mức độ trầm trọng của bệnh gia tăng theo liều. Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên xảy ra đối với 92% số người dùng phác đồ phối hợp oxaliplatin với fluorouracil và leucovorin để điều trị bổ trợ ung thư đại tràng. Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên cấp tính được báo cáo trên 56%

số người dùng phác đồ phối hợp với các biểu hiện dị cảm, loạn cảm, giảm cảm giác ở bàn tay, bàn chân, vùng quanh miệng hoặc họng, cứng hàm, rối loạn vị giác, rối loạn vận ngôn, đau mắt và cảm giác tức ngực. Các triệu chứng này xuất hiện trong vòng vài giờ cho đến 1 - 2 ngày sau khi dùng thuốc, có thể phục hồi được (trong vòng 14 ngày) và có thể tái phát ở những liều kế tiếp. Do các triệu chứng này thường tăng nặng khi tiếp xúc với nhiệt độ lạnh (bao gồm cả loạn cảm hầu - họng - thanh quản) nên cần tư vấn cho bệnh nhân tránh đồ ăn, thức uống lạnh, tránh tiếp xúc với nhiệt độ lạnh, đi găng tay khi cầm các vật lạnh. Khi truyền oxaliplatin, không được chườm lạnh để dự phòng viêm niêm mạc. Có thể kéo dài thời gian truyền thuốc để làm giảm tỷ lệ loạn cảm hầu - họng - thanh quản. Loại rối loạn thần kinh cảm giác dai dẳng đã được báo cáo trên 48% số người dùng phác đồ phối hợp, triệu chứng dai dẳng hơn (trên 14 ngày), thường ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày (như viết, cài áo, nuốt, đi lại), những triệu chứng này có thể cải thiện nếu ngừng thuốc. Các biện pháp phòng ngừa để làm giảm tỷ lệ và mức độ độc tính trên thần kinh của oxaliplatin bao gồm dùng chế độ liều oxaliplatin cách quãng và các thuốc điều biến thần kinh (như amifostin, carbamazepin, gabapentin, glutathion) cho đến nay vẫn chưa đủ bằng chứng. Truyền tĩnh mạch calci gluconat và magesi sulfat trước và sau khi truyền oxaliplatin có thể làm giảm độc tính thần kinh nhưng cũng có thể có tác dụng âm tính đối với đáp ứng lâm sàng và hoạt tính chống ung thư.

Thuốc có thể gây xơ hóa phổi. Nếu thấy các biểu hiện hô hấp không giải thích được (như ho khan, khó thở, thâm nhiễm trên X-quang phổi), phải tạm ngừng thuốc cho tới khi loại được xơ hóa phổi.

Thuốc có thể gây độc gan (bao gồm suy gan và viêm gan). Xem xét khả năng rối loạn mạch gan (bao gồm cả tắc tĩnh mạch), đặc biệt trên những người tăng huyết áp kịch phát hoặc tăng enzym gan. Trước mỗi chu trình điều trị bằng oxaliplatin nên làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

Người sử dụng phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin thường hay gặp giảm tiểu cầu và chảy máu hơn so với phác đồ chỉ gồm fluorouracil và leucovorin. Cần xét nghiệm công thức máu (ví dụ công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu) và sinh hóa máu (bao gồm ALT, AST, bilirubin và creatinin) trước mỗi chu trình điều trị. Bệnh nhân sử dụng đồng thời phác đồ chứa oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với thuốc chống đông máu đường uống cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và INR.

Sử dụng thận trọng đối với người suy thận vì thuốc có thể tăng độc tính trên đối tượng này.

Khi truyền liên tục, nên dùng dẫn xuất taxan (docetaxel, paclitaxel) trước các dẫn xuất platin (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin) để hạn chế nguy cơ suy tủy và gia tăng hiệu lực tác dụng.

Sử dụng đồng thời oxaliplatin với 5-fluorouracil có thể làm tăng nguy cơ ADR trên gan và đường tiêu hóa.

Bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm hơn với một số ADR của thuốc bao gồm tiêu chảy, mất nước, hạ kali huyết, giảm bạch cầu, mệt mỏi, ngất.

Hiệu lực và tính an toàn của oxaliplatin đối với trẻ em chưa được thiết lập.

**Thời kỳ mang thai**

Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm với mức liều bằng một phần mười liều dùng trên người cho thấy, thuốc làm giảm khối lượng thai, giảm cốt hóa và làm tăng tỷ lệ chết phôi thai. Chưa có nghiên cứu trên người mang thai. Nên tư vấn cho phụ nữ tránh mang thai, sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian dùng thuốc và cho tới 4 tháng sau khi điều trị bằng oxaliplatin. Nếu dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, phải cảnh báo nguy cơ tổn hại đến thai nhi.

Đối với nam giới, tránh có con trong thời gian dùng thuốc và cho

tới 6 tháng sau khi điều trị bằng oxaliplatin. Thuốc có thể gây vô sinh vĩnh viễn ở nam giới. Trước khi khởi đầu điều trị, bác sĩ cần tư vấn cho nam giới muốn có con theo hướng lưu giữ tinh trùng.

#### Thời kỳ cho con bú

Không rõ oxaliplatin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nên ngừng nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian dùng thuốc.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Thường gặp

Tiêu hóa: táo bón, tiêu chảy, chán ăn, bệnh đường tiêu hóa, nôn và buồn nôn, viêm miệng, thay đổi vị giác.

Huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, chảy máu, nhiễm trùng huyết.

Hô hấp: khó thở, ho.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, rối loạn thần kinh, rối loạn thần kinh ngoại vi, trầm cảm, viêm màng não, rối loạn cảm giác.

Cơ và xương: đau khớp.

Tim mạch: tăng huyết áp, tắc mạch máu và huyết khối.

Da, niêm mạc: rụng tóc, đỏ bừng da, bệnh về móng, phản ứng da, viêm niêm mạc.

Toàn thân: suy nhược, ớn lạnh, sốt, tăng nguy cơ nhiễm trùng, hoại tử, thay đổi cân nặng, mất nước.

Khác: quá mẫn, đau mắt đỏ, mất cân bằng điện giải, tăng đường huyết, tăng tiết mồ hôi, rối loạn tiết niệu, rối loạn nhìn, nấc cụt.

##### Ít gặp

Nhiễm acid chuyển hóa, lo âu, giảm thính giác.

##### Hiếm gặp

Thận, tiết niệu: suy thận cấp, hoại tử ống thận cấp, viêm kẽ thận cấp.

Gan, tụy: bệnh về gan, viêm tụy.

Tim mạch: hội chứng đông máu nội mạch rải rác, hội chứng tắc mạch máu ở gan.

Huyết học: giảm tiểu cầu tự miễn, thiếu máu tan huyết.

Khác: viêm đại tràng liên quan kháng sinh, điếc, rối loạn ngôn ngữ, nốt tăng sinh tái tạo, bệnh về hô hấp, mất thị lực (hồi phục sau khi dùng thuốc), hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có hồi phục (PRES).

##### Chưa xác định được tần suất

Thiếu máu bất sản tự miễn, tức ngực, khó nuốt, hoại tử thoát mạch, đáng đi không bình thường, viêm mạch quá mẫn, bệnh về vận động, đau cơ, cơ không tự chủ, kéo dài khoảng QT, tiêu cơ, đau họng.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ và các phản ứng mẫn cảm khác (cấp độ 3 hoặc 4) xảy ra đối với 2 - 3% bệnh nhân. Phản ứng dị ứng với các biểu hiện như co thắt phế quản, ban da, hạ huyết áp, ngứa, đỏ da và/hoặc mày đay có thể xảy ra sau khi dùng thuốc vài phút và ở bất kỳ chu trình điều trị nào. Kiểm soát bằng các biện pháp điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng bằng adrenalin, corticosteroid và kháng histamin. Nếu cần, phải ngừng điều trị.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Oxaliplatin được dùng theo đường truyền tĩnh mạch trong thời gian 2 giờ. Hoàn nguyên và pha loãng dạng thuốc bột pha tiêm và pha loãng chế phẩm dạng dung dịch ngay trước khi sử dụng. Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc các loại dung dịch có chứa clorid để hòa tan và pha loãng. Không dùng kim tiêm và bộ dụng cụ tiêm truyền bằng nhôm vì nhôm có khả năng phá hủy dẫn chất platin.

Cho 10 ml (vào lọ thuốc chứa 50 mg oxaliplatin) hoặc 20 ml (vào lọ thuốc chứa 100 mg oxaliplatin) nước cất pha tiêm hoặc dung

dịch dextrose để được dung dịch thuốc có nồng độ 5 mg/ml. Thuốc đã hoàn nguyên có thể bảo quản trong tủ lạnh lên đến 24 giờ. Có thể dùng chế phẩm dạng dung dịch có nồng độ 5 mg/ml. Trước khi dùng, lấy liều thuốc đã tính toán từ dung dịch nồng độ 5 mg/ml và pha loãng vào 250 - 500 ml dung dịch dextrose 5%. Dung dịch đã pha loãng có thể bảo quản trong tủ lạnh lên tới 24 giờ và ở nhiệt độ phòng khoảng 6 giờ. Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cảm quan trước khi tiêm, bỏ lọ thuốc nếu thấy có vẩn hoặc chuyển màu. Không được trộn lẫn hoặc đưa chung các thuốc khác vào cùng dây truyền tĩnh mạch với oxaliplatin. Trước khi truyền oxaliplatin hoặc các thuốc dùng đồng thời, phải làm sạch dây truyền tĩnh mạch bằng dung dịch dextrose 5%.

Tránh tiếp xúc trực tiếp với thuốc trong quá trình pha chế. Nếu dung dịch thuốc tiếp xúc với da, niêm mạc phải rửa sạch da bằng xà phòng và nước, rửa niêm mạc bằng cách xả nhiều nước.

##### Liều dùng

Ung thư đại trực tràng di căn (kết hợp với fluorouracil và leucovorin): 85 mg/m<sup>2</sup>/lần, 1 lần/2 tuần đến khi bệnh tiến triển hoặc xảy ra độc tính nặng cần phải dừng thuốc.

Ung thư đại tràng giai đoạn III (điều trị bổ trợ): 85 mg/m<sup>2</sup>/lần, 1 lần/2 tuần (kết hợp với fluorouracil và leucovorin) trong 6 tháng.

##### Liều điều chỉnh để giảm độc tính

Có thể phải thay đổi liều hoặc thời gian truyền oxaliplatin để hạn chế một số ADR của thuốc (như độc tính trên thần kinh cảm giác, tiêu hóa và hệ tạo máu). Tăng thời gian truyền oxaliplatin từ 2 giờ lên 6 giờ có thể giảm thiểu độc tính cấp; không cần điều chỉnh thời gian truyền của fluorouracil hoặc leucovorin.

##### Độc tính với thần kinh cảm giác:

Nếu độc tính dai dẳng (> 7 ngày) cấp độ 2 thì giảm liều oxaliplatin xuống còn 75 mg/m<sup>2</sup> khi điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III và giảm xuống còn 65 mg/m<sup>2</sup> khi điều trị ung thư đại trực tràng di căn. Cần nhắc dừng thuốc nếu sau khi giảm liều vẫn xảy ra độc tính kéo dài > 7 ngày.

Nếu độc tính dai dẳng (> 7 ngày) cấp độ 3 thì cần nhắc dừng thuốc.

Độc tính với đường tiêu hóa cấp độ 3 và 4 sau khi đã điều trị dự phòng: Dừng thuốc đến khi hết độc tính rồi dùng liều 75 mg/m<sup>2</sup> khi điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III và liều 65 mg/m<sup>2</sup> khi điều trị ung thư đại trực tràng di căn.

Độc tính huyết học (giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4, giảm bạch cầu trung tính kèm sốt, hoặc giảm tiểu cầu cấp độ 3 và 4): Dừng thuốc tới khi bạch cầu trung tính  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $\geq 75.000/\text{mm}^3$  rồi giảm liều đến 75 mg/m<sup>2</sup> khi điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III và liều 65 mg/m<sup>2</sup> khi điều trị ung thư đại trực tràng di căn.

Độc tính với hệ hô hấp (các triệu chứng hô hấp không thể giải thích được như ho khan, khó thở, ran phổi, thâm nhiễm phổi): Dừng thuốc đến khi được khẳng định bệnh nhân không bị bệnh phổi kẽ hoặc xơ phổi.

Tiêu cơ vân: tạm thời dừng thuốc để theo dõi dấu hiệu/triệu chứng của tiêu cơ vân.

Nhiễm trùng huyết hoặc sốt nhiễm khuẩn: Dừng thuốc.

Người suy thận có  $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$  ml/phút: dùng liều 65 mg/m<sup>2</sup>.

Người suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều đối với người cao tuổi (trên 65 tuổi) dùng phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin trong phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng di căn.

##### Tương tác thuốc

Oxaliplatin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp oxaliplatin với natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có oxaliplatin) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Dùng phác đồ oxaliplatin kết hợp với fluorouracil và leucovorin đồng thời với các thuốc chống đông máu có khả năng kéo dài thời gian prothrombin và INR. Bệnh nhân sử dụng đồng thời phác đồ chứa oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với thuốc chống đông máu đường uống cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và INR.

Phối hợp oxaliplatin với aminoglycosid, polymyxin, capreomycin, thuốc lợi tiểu có thể làm gia tăng nguy cơ độc thận và độc tính trên tai.

Trastuzumab có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của oxaliplatin.

Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của oxaliplatin.

#### Tương kỵ và tương hợp

Oxaliplatin được hoàn nguyên và pha loãng bằng nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5%.

Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc các loại dung dịch có chứa clorid để hòa tan và pha loãng. Không dùng kim tiêm, bộ dụng cụ tiêm truyền chứa nhôm để hoàn nguyên và pha loãng vì nhôm có khả năng phá hủy dẫn chất platin.

Oxaliplatin không tương hợp với các dung dịch và thuốc có tính kiềm (ví dụ fluorouracil) nên không được trộn lẫn hoặc đưa chung các thuốc này vào cùng dây truyền tĩnh mạch với oxaliplatin. Trước khi đưa các thuốc khác vào, phải làm sạch dây truyền tĩnh mạch bằng dung dịch dextrose 5%.

Oxaliplatin nồng độ 0,5 mg/ml kết hợp với diazepam nồng độ 5 mg/ml tạo tủa trắng đục ngay sau khi phối hợp.

#### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Ngoài giảm tiểu cầu, các triệu chứng quá liều có thể là phản ứng mẫn cảm, ức chế tủy xương, rối loạn tiêu hóa, độc thần kinh.

**Xử trí:** Chưa có thuốc giải độc. Cần theo dõi người bệnh và điều trị triệu chứng. Liều tối đa oxaliplatin đã cho truyền một liều duy nhất lên tới 825 mg.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

## OXAMNIQUIN

**Tên chung quốc tế:** Oxamniquin.

**Mã ATC:** P02BA02.

**Loại thuốc:** Thuốc trị giun sán.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Nang: 250 mg; sirô: 250 mg/5 ml.

#### Dược lực học

Oxamniquin là thuốc trị sán máng bán tổng hợp có tác dụng trên cả dạng trưởng thành và chưa trưởng thành của *Schistosoma mansoni*, nhưng không có tác dụng diệt ấu trùng và không có tác dụng đối với các loài *Schistosoma* khác.

Cơ chế diệt sán chưa được làm sáng tỏ, có thể thuốc tác dụng bằng ức chế tổng hợp DNA. Sán máng ấu trùng trưởng thành dễ bị thuốc tác động hơn sán cái. Thuốc làm sán máng di chuyển từ các tĩnh mạch mạc treo ruột vào gan. Sán ấu trùng hấp thụ thuốc nhiều và chết ở gan, còn sán cái đơn lẻ sống sót có thể trở về mạc treo ruột, nhưng không có khả năng đẻ trứng. Kháng thuốc có thể xảy ra. Hiện nay, praziquantel thường được dùng hơn vì có kháng oxamniquin ở một số vùng (Nam Mỹ) và oxamniquin đôi chút kém hiệu quả hơn praziquantel. Sau một liều điều trị thích hợp, tỷ lệ khỏi ít nhất 60%, thường đạt trên 90%. Trứng trong phân tìm thấy ở người không khỏi có thể giảm trên 80%, thường giảm trên 90% sau 1 năm điều trị.

#### Dược động học

Oxamniquin được hấp thu tốt sau khi uống. Hấp-thu thuốc giảm khi có thức ăn. Nồng độ dinh huyết tương của oxamniquin đạt được khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thường dùng, nửa đời thải trừ của thuốc là 1 - 2,5 giờ.

Sự phân bố oxamniquin trong mô và dịch cơ thể chưa được xác định. Chưa biết được oxamniquin có đi qua nhau thai hoặc vào sữa không.

Thuốc được chuyển hóa rộng rãi thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu là dẫn chất 6-carboxy được bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 70% liều oxamniquin được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa 6-carboxy trong vòng 12 giờ. Một lượng rất nhỏ chất chuyển hóa 2-carboxy cũng phát hiện được trong nước tiểu.

#### Chỉ định

Nhiễm sán máng *S. mansoni* ở tất cả các giai đoạn, kể cả giai đoạn cấp và mạn tính, với các biểu hiện ở gan và lách.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Phụ nữ mang thai.

Động kinh, tiền sử động kinh và rối loạn tâm thần.

#### Thận trọng

Thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu, co giật. Không nên lái xe hoặc vận hành máy khi đang sử dụng thuốc.

Phải thận trọng khi dùng oxamniquin cho người có tiền sử co giật. Nên cân nhắc cho thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

#### Thời kỳ mang thai

Oxamniquin qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có đủ bằng chứng về tác hại của oxamniquin trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy oxamniquin gây độc cho phôi thai thỏ và chuột thí nghiệm ở liều cao gấp 10 lần liều dùng cho người. Nên hoãn điều trị bằng oxamniquin cho người mang thai cho đến sau khi sinh, trừ khi cần thiết phải điều trị ngay.

#### Thời kỳ cho con bú

Chưa biết oxamniquin có bài tiết vào sữa mẹ không, tốt hơn là không nên dùng cho người đang cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở liều điều trị, oxamniquin nói chung dung nạp tốt. Tỷ lệ và mức độ ADR liên quan đến liều dùng chưa được rõ. Tuy nhiên, ADR xảy ra nhiều hơn ở người bệnh dùng liều cao. ADR liên quan đến điều trị oxamniquin thường thoáng qua và từ nhẹ đến trung bình.

#### Thường gặp

Thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu (khoảng 30 - 50% người bệnh dùng thuốc).

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, cơn đau bụng.

Da: ngứa, mề đay.

#### Ít gặp

Mất ngủ, khó ở, ảo giác, thay đổi hành vi.

Nước tiểu đổi màu cam hoặc đỏ, protein niệu, huyết niệu vi thể và giảm nhất thời bạch cầu và lympho bào.

#### Hiếm gặp

Cơn động kinh (thường xảy ra trong vòng vài giờ sau khi uống thuốc), hầu hết gặp ở những người có tiền sử động kinh.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những người bệnh có tiền sử động kinh, phải theo dõi cẩn thận và có các phương tiện sẵn sàng để xử lý các cơn động kinh có thể xảy ra khi điều trị bằng oxamniquin. Cân nhắc dùng thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

#### Liều lượng và cách dùng

Liều oxamniquin cho từng người tùy thuộc vùng địa lý nơi nhiễm