

mỗi tháng và clofazimin 50 mg cách 2 ngày 1 lần và 150 mg uống 1 lần mỗi tháng. Uống trong 12 tháng. Trẻ em dưới 10 tuổi: Dapson 25 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampin 300 mg tháng uống 1 lần và clofazimin 50 mg mỗi tuần uống 2 lần và 100 mg mỗi tháng uống 1 lần. Uống trong 12 tháng. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo cần phải giám sát liều lượng một số thuốc trong phác đồ (thí dụ liều uống mỗi tháng 1 lần). Phác đồ 12 tháng thường đáp ứng với đa số người bệnh bị phong nhiều vi khuẩn. Nhưng nếu không hiệu quả (bệnh nặng lên) sau khi hoàn thành 12 tháng điều trị, có thể thêm một liệu trình 12 tháng nữa. Nếu có ADR nặng liên quan đến dapson, phải ngừng dapson, nhưng vẫn tiếp tục điều trị các thuốc còn lại với liều như cũ.

Dự phòng lây nhiễm cho những người tiếp xúc gần gũi với người bệnh phong nhiều vi khuẩn: Dapson 50 mg/ngày, trong 3 năm đối với người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên; 25 mg/ngày, trong 3 năm, cho trẻ em từ 6 - 12 tuổi; 25 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi; 12 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ từ 6 - 23 tháng tuổi; và 6 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Để loại bỏ hoàn toàn vi khuẩn phong, đề phòng tái phát, cần phải uống thuốc đủ thời gian, ngay cả khi người bệnh cảm thấy tốt hơn sau vài tuần hoặc vài tháng điều trị; thời gian dùng thuốc có thể kéo dài 3 năm hoặc suốt cuộc đời. Nếu ngừng dùng thuốc sớm, bệnh có thể tái phát. Cần uống thuốc vào đúng giờ qui định hàng ngày.

**Viêm da dạng Herpes:** Liều lượng phải điều chỉnh theo từng người bệnh để tìm liều hàng ngày có hiệu quả nhất kiểm soát được ngứa và tổn thương trên da; sau đó, liều hàng ngày phải giảm tối đa đến liều duy trì tối thiểu có tác dụng. Liều ban đầu uống 50 mg/ngày, có thể tăng lên đến 300 mg/ngày, nếu không kiểm soát hoàn toàn được triệu chứng. Nên giảm liều, càng sớm càng tốt, xuống tới liều duy trì thấp nhất có hiệu quả. Đối với trẻ em, liều phải thấp hơn.

**Sốt rét:**

Ngăn chặn và phòng sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin: Uống dapson 100 mg/lần/tuần phối hợp với pyrimethamin 12,5 mg/lần/tuần.

Trẻ em: Để phòng sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin, uống dapson 2 mg/kg/tuần/1 lần phối hợp với pyrimethamin 0,25 mg/kg/tuần/1 lần. Dùng liên tục và tiếp thêm 6 tuần sau khi rời nơi có dịch sốt rét.

**Viêm phổi do Pneumocystis jiroveci (trước đây là P. carinii):**

Điều trị: Dapson 100 mg/ngày/1 lần, phối hợp với trimethoprim 5 mg/kg, uống 3 lần mỗi ngày; dùng trong 21 ngày.

Dự phòng: Uống dapson 50 mg/lần, ngày uống 2 lần hoặc 100 mg ngày uống 1 lần. Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Uống 1 mg/kg cho tới 100 mg hàng ngày.

**Nhiễm Toxoplasma:**

Dự phòng tiên phát nhiễm *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV: Dapson 50 mg ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 50 mg mỗi tuần uống 1 lần và với leucovorin 25 mg uống mỗi tuần 1 lần. Dự phòng tiên phát nhiễm *toxoplasma* ở trẻ em nhiễm HIV từ 1 tháng tuổi trở lên: Dapson 2 mg/kg hoặc 15 mg/m<sup>2</sup> (tối đa 25 mg) mỗi ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 1 mg/kg, ngày uống 1 lần, và với leucovorin 5 mg, cách 3 ngày uống 1 lần.

**Tương tác thuốc**

Tác dụng kìm khuẩn của dapson bị giảm khi dùng đồng thời dapson với aminobenzoat. Sử dụng đồng thời dapson với dideoxinosin (ddI) làm giảm hấp thu dapson. Nồng độ thuốc trong máu của cả dapson và trimethoprim tăng lên khi sử dụng chúng đồng thời. Rifampicin và clofazimin làm giảm nồng độ huyết thanh của dapson từ 7 - 10 lần khi sử dụng chúng đồng thời; tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều dapson vì nồng độ dapson vẫn cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế.

Thuốc gây ADR về huyết học: Vì các thuốc có các ADR về huyết học tương tự, dùng đồng thời một thuốc kháng acid folic (thí dụ như pyrimethamin) với dapson, có thể làm tăng nguy cơ ADR về huyết học. Phải giám sát huyết học thường xuyên hơn khi phối hợp pyrimethamin với dapson.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Buồn nôn, nôn, sốt, kích thích, methemoglobin huyết. Co giật, xanh tím nặng. Huyết tán có thể xảy ra 7 - 14 ngày sau khi ngộ độc cấp.

**Xử trí:** Rửa dạ dày, dùng than hoạt. Khi người bệnh không thiếu hụt G6PD và bị methemoglobin huyết nặng, tiêm tĩnh mạch xanh methylen (1 - 2 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm). Tác dụng thường hoàn toàn hết trong vòng 30 phút, nhưng có thể phải tiêm lại nếu methemoglobin trở lại. Thăm tách máu có thể thúc đẩy việc thải trừ dapson và dẫn chất.

*Cập nhật lần cuối: 2016.*

## DAPTOMYCIN

**Tên chung quốc tế:** Daptomycin.

**Mã ATC:** J01XX09.

**Loại thuốc:** Kháng sinh tự nhiên, nhóm lipopeptid vòng.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc bột pha tiêm: 350 mg, 500 mg.

**Dược lực học**

**Phổ tác dụng**

Daptomycin có hoạt tính diệt khuẩn trên nhiều vi khuẩn Gram dương nhưng không có tác dụng diệt khuẩn đối với vi khuẩn Gram âm. Tác dụng diệt khuẩn của daptomycin được chứng minh trên cả *in vitro* và lâm sàng đối với các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương bao gồm *Enterococcus faecalis* (chúng nhạy với vancomycin), *Staphylococcus aureus* (gồm cả chủng kháng vancomycin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* và *Streptococcus pyogenes*.

Tác dụng diệt khuẩn của daptomycin chỉ được chứng minh trên *in vitro* đối với các vi khuẩn Gram dương bao gồm *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* (chủng kháng vancomycin), *Enterococcus faecium* (gồm cả chủng kháng vancomycin), *Staphylococcus epidermidis* (gồm cả chủng kháng methicilin) và *Staphylococcus haemolyticus*.

**Cơ chế tác dụng**

Tác dụng diệt khuẩn của daptomycin liên quan đến khả năng gắn vào màng tế bào vi khuẩn (khi có mặt ion calci) và gây khử cực màng tế bào, làm gián đoạn quá trình tổng hợp DNA, RNA và protein của tế bào vi khuẩn.

Daptomycin có tác dụng diệt khuẩn nhanh và phụ thuộc nồng độ. Trong các mô hình nghiên cứu trên động vật, các chỉ số AUC/MIC và C<sub>max</sub>/MIC có liên quan đến hiệu quả diệt khuẩn *in vivo* của daptomycin ở mức liều tương đương với liều dùng trên người. Theo Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của châu Âu (EUCAST), điểm gãy (breakpoint) nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của daptomycin trên *Staphylococcus* và *Streptococcus* (ngoại trừ *Streptococcus pneumoniae*) là nhạy khi MIC ≤ 1 mg/lít và kháng khi MIC > 1 mg/lít.

**Tác dụng hiệp đồng**

Daptomycin có tác dụng hiệp đồng trên *in vitro* với các kháng sinh aminoglycosid, beta-lactam và rifampicin trên một số chủng vi khuẩn *Staphylococcus* (gồm cả chủng kháng methicilin) và enterococci (gồm cả chủng kháng vancomycin).



**Kháng thuốc**

Các chủng vi khuẩn giảm nhạy cảm với daptomycin được ghi nhận chủ yếu trên những bệnh nhân mắc các nhiễm khuẩn nặng và/hoặc dùng daptomycin trong thời gian kéo dài. Đáng lưu ý là đã ghi nhận trường hợp thất bại điều trị với daptomycin trên nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* và *Enterococcus faecium*. Cơ chế kháng daptomycin của vi khuẩn hiện vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ.

**Dược động học**

Dược động học của daptomycin là tuyến tính và phụ thuộc liều ở mức liều 4 - 12 mg/kg. Nồng độ thuốc đạt trạng thái ổn định sau liều thứ 3.

**Hấp thu:** Các nghiên cứu trên động vật cho thấy daptomycin không được hấp thu qua đường uống.

**Phân bố:** Sau khi vào hệ tuần hoàn, daptomycin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương, chủ yếu gắn với albumin, tỷ lệ gắn phụ thuộc liều. Tỷ lệ thuốc gắn với protein trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường và bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ đến vừa là 90 - 93%. Trên bệnh nhân suy thận nặng ( $Cl_{cr} < 30$  ml/phút), tỷ lệ thuốc gắn protein huyết tương là 88%. Trên bệnh nhân lọc máu và lọc màng bụng liên tục (CAPD), tỷ lệ này lần lượt là 86% và 84%.

$V_d$  trên người lớn khỏe mạnh là 0,1 lít/kg. Trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nội tâm mạc và nhiễm khuẩn huyết,  $V_d$  của thuốc là 0,21 lít/kg. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận,  $V_d$  của thuốc dao động trong khoảng 0,08 - 0,2 lít/kg. Ở trẻ sơ sinh,  $V_d$  của daptomycin khoảng 0,21 lít/kg trong khi ở trẻ 3 - 12 tháng tuổi là 0,13 lít/kg, trẻ em 13 - 24 tháng là 0,12 lít/kg và ở trẻ 2 - 17 tuổi,  $V_d$  dao động trong khoảng 0,11 - 0,14 lít/kg.

**Chuyển hóa:** Theo các nghiên cứu *in vitro*, daptomycin hầu như không được chuyển hóa qua gan.

**Thải trừ:** Phần lớn daptomycin trong cơ thể được thải trừ qua thận, khoảng 78%, trong đó lượng daptomycin ở dạng không đổi tương đương 50% liều thuốc. Khoảng 5% lượng thuốc được thải trừ qua phân. Tốc độ thải trừ daptomycin ở người có chức năng thận bình thường khoảng 8 - 9 ml/giờ/kg, người suy giảm chức năng thận khoảng 6 - 10 ml/giờ/kg và bệnh nhân lọc máu khoảng 3 - 4 ml/giờ/kg. Ở người cao tuổi, tốc độ thải trừ thuốc giảm 35% so với người trẻ và ở bệnh nhân béo phì, tốc độ này giảm 15 - 23% so với người không béo phì. Tốc độ thải trừ của thuốc ở trẻ sơ sinh khoảng 21 ml/giờ/kg và ở trẻ nhỏ khoảng 11 - 20 ml/giờ/kg.

Nửa đời thải trừ ( $t_{1/2}$ ) của daptomycin ở người lớn khỏe mạnh khoảng 8 giờ.  $T_{1/2}$  trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận các mức độ nhẹ, vừa và nặng lần lượt là 11, 15 và 28 giờ, trên bệnh nhân lọc máu và lọc màng bụng liên tục là 19 - 46 giờ. Ở trẻ em,  $t_{1/2}$  khoảng 4 - 7 giờ.

**Chỉ định**

Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng ở người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên, do vi khuẩn Gram dương nhạy cảm bao gồm *Staphylococcus aureus* (gồm cả chủng kháng methicilin), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* và *Enterococcus faecalis* (chỉ chủng nhạy với vancomycin).

Nhiễm khuẩn huyết ở người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên, do *Staphylococcus aureus*, cả chủng nhạy và kháng methicilin. Ở người lớn, chỉ định này bao gồm cả trường hợp nhiễm khuẩn huyết kết hợp nhiễm khuẩn nội tâm mạc bên phải hoặc nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng. Ở trẻ em, bao gồm cả trường hợp nhiễm khuẩn huyết kết hợp nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng.

Nhiễm khuẩn nội tâm mạc bên phải ở người lớn do *Staphylococcus aureus*.

Daptomycin chỉ có hoạt tính trên vi khuẩn Gram dương. Trường hợp nhiễm khuẩn hỗn hợp nghi ngờ do cả vi khuẩn Gram âm và/hoặc vi khuẩn kỵ khí, cần phối hợp daptomycin với các kháng sinh khác.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với daptomycin.

**Thận trọng**

Không khuyến cáo sử dụng daptomycin cho trẻ dưới 1 tuổi, do nguy cơ gặp ADR trên cơ, thần kinh - cơ và TKTW.

Trường hợp nghi ngờ phản ứng quá mẫn, phản vệ do daptomycin, cần ngừng thuốc và thay bằng liệu pháp kháng sinh khác.

Không sử dụng daptomycin để điều trị viêm phổi. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng daptomycin không có hiệu quả trong điều trị bệnh lý này.

Trường hợp bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy nghi ngờ do *Clostridium difficile*, cần ngừng thuốc.

Daptomycin có thể ảnh hưởng đến kết quả một số xét nghiệm đông máu. Đã ghi nhận trường hợp daptomycin có liên quan đến kéo dài thời gian prothrombin (PT) và tăng INR giả khi sử dụng một số thuốc thử thromboplastin tái tổ hợp trong xét nghiệm này.

Tăng creatin phosphatase (CK) huyết thanh kết hợp với đau cơ, yếu cơ và trường hợp viêm cơ, thiếu máu cục bộ cơ, tiêu cơ vân đã ghi nhận được trong thời gian dùng daptomycin. Cần giám sát nồng độ CK khi bắt đầu dùng và trong thời gian dùng thuốc, ít nhất 1 tuần/lần. Giám sát nồng độ CK thường xuyên hơn (mỗi 2 - 3 ngày 1 lần, trong 2 tuần đầu điều trị) trên bệnh nhân có nguy cơ cao với bệnh cơ, như bệnh nhân suy thận, bệnh nhân cần lọc máu hoặc lọc màng bụng liên tục, bệnh nhân dùng các thuốc có thể dẫn đến bệnh về cơ như thuốc ức chế HMG-CoA reductase, fibrat và ciclosporin. Cần giám sát thường xuyên các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ trong thời gian dùng thuốc. Nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rút, cần giám sát nồng độ CK mỗi 2 ngày 1 lần. Trường hợp xuất hiện các triệu chứng của bệnh cơ đồng thời nồng độ CK cao hơn 5 lần giới hạn bình thường trên thì cần dừng thuốc.

Viêm phổi tăng bạch cầu ưa acid đã được ghi nhận trên bệnh nhân đang dùng daptomycin. Nếu xuất hiện triệu chứng của bệnh thì cần ngừng thuốc và điều trị bằng liệu pháp corticoid.

Cần giám sát triệu chứng của bệnh lý thần kinh ngoại biên trong thời gian dùng thuốc. Nếu bệnh nhân xuất hiện triệu chứng của bệnh, cần dừng thuốc.

Trường hợp xuất hiện nhiễm khuẩn khác ngoài nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng hoặc nhiễm khuẩn nội tâm mạc bên phải trong thời gian dùng daptomycin, cần cân nhắc liệu pháp kháng sinh khác đảm bảo có hiệu quả trên nhiễm khuẩn mới xác định.

Đối với nhiễm khuẩn nội tâm mạc bên phải, hiệu quả của thuốc chưa được ghi nhận ở trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi.

Daptomycin không được chỉ định trong điều trị viêm nội tâm mạc bên trái do *Staphylococcus aureus* vì hiệu quả kém. Hiệu quả của daptomycin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân viêm nội tâm mạc do nhiễm trùng trên van nhân tạo.

Daptomycin là thuốc có nguy cơ gây độc trên thận, cần giám sát chức năng thận thường xuyên trong quá trình dùng thuốc. Cần hiệu chỉnh liều daptomycin trên bệnh nhân người lớn có  $Cl_{cr} < 30$  ml/phút. Chế độ liều của daptomycin trên trẻ em có suy giảm chức năng thận chưa được thiết lập.

**Thời kỳ mang thai**

Dữ liệu trên động vật không ghi nhận bằng chứng về nguy cơ của daptomycin với bào thai chuột và thỏ. Dữ liệu trên người về an



toàn của daptomycin trong thời kỳ mang thai chưa đầy đủ. Không thể loại trừ nguy cơ gây hại của thuốc cho thai. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ của thuốc trong thời kỳ mang thai trước khi sử dụng.

#### Thời kỳ cho con bú

Daptomycin có thể vào sữa mẹ, liều tương đối của trẻ bú mẹ khoảng 0,1% liều dùng của mẹ. Dữ liệu về an toàn của thuốc đối với trẻ trong thời kỳ mẹ cho con bú hiện chưa đầy đủ. Không thể loại trừ nguy cơ gây hại của thuốc cho trẻ. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ của thuốc trước khi dùng trong thời kỳ cho con bú.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Thường gặp

Nhiễm trùng: nhiễm nấm, nhiễm nấm *Candida*, nhiễm trùng tiết niệu.

Máu và bạch huyết: thiếu máu.

Tâm thần: lo lắng, mất ngủ.

Thần kinh: hoa mắt, đau đầu.

Mạch máu: tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: đau bụng, nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, trướng bụng.

Gan mật: bất thường trên các xét nghiệm chức năng gan như tăng ALT, AST, alkaline phosphatase.

Da và mô mềm: phát ban, ngứa.

Cơ - xương và mô liên kết: đau các chi, tăng creatin phosphokinase huyết thanh.

Khác: sốt, suy nhược.

##### Ít gặp

Nhiễm trùng: nhiễm nấm máu.

Máu và bạch huyết: tăng tiểu cầu nguyên phát, tăng bạch cầu ưa acid, tăng INR, tăng bạch cầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm sự thèm ăn, tăng đường huyết, rối loạn điện giải.

Thần kinh: dị cảm, rối loạn vị giác, run rẩy, kích ứng mắt.

Tim: nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu.

Mạch máu: đờ cứng

Tiêu hóa: khó tiêu, viêm lưỡi.

Da và mô mềm: mề đay.

Cơ - xương và mô liên kết: viêm cơ, tăng myoglobin, yếu cơ, đau cơ, đau khớp, tăng lactat dehydrogenase (LDH) huyết thanh, chuột rút cơ.

Thận và tiết niệu: suy giảm chức năng thận, tăng creatinin huyết thanh.

Hệ sinh sản: viêm âm đạo.

##### Hiếm gặp

Máu và bạch huyết: thời gian prothrombin (PT) kéo dài.

Gan mật: vàng da.

##### Chưa xác định được tần suất

Nhiễm trùng: tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*.

Máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu.

Thần kinh: bệnh thần kinh ngoại biên.

Hô hấp: viêm phổi tăng bạch cầu ưa acid, ho.

Da và mô mềm: hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).

Cơ - xương và mô liên kết: tiêu cơ vân.

Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn như phù mạch, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân (DRESS), hội chứng tăng bạch cầu ưa acid trên bệnh phổi, phát ban kèm mụn nước, cảm giác sưng hầu họng; phản ứng phản vệ bao gồm các triệu chứng nhịp tim nhanh, khó thở, sốt, rết run, đờ cứng toàn thân, choáng, ngất, miệng có vị kim loại.

Khác: mệt, đau môi.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng thuốc trong các trường hợp sau: Nghi ngờ bệnh nhân

gặp phản ứng quá mẫn, phản vệ, tiêu chảy nghi ngờ do *Clostridium difficile*, xuất hiện triệu chứng của bệnh lý ngoại biên. Trường hợp xuất hiện triệu chứng của bệnh cơ kèm nồng độ CK cao hơn 5 lần giới hạn bình thường trên, nghi ngờ bệnh phổi do tăng bạch cầu ưa acid.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Ở người lớn, daptomycin được dùng theo đường truyền tĩnh mạch trong thời gian 30 phút hoặc tiêm tĩnh mạch trong 2 phút. Đối với trẻ em, daptomycin chỉ được khuyến cáo dùng đường truyền tĩnh mạch, thời gian truyền đối với trẻ em 7 - 17 tuổi là 30 phút, trẻ em 1 - 6 tuổi là 60 phút.

Daptomycin dạng bột pha tiêm được bào chế từ 2 công thức khác nhau: dạng bột đông khô pha tiêm có chứa sucrose và bột đông khô pha tiêm không chứa sucrose. Dạng bột đông khô không chứa sucrose được hoàn nguyên bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Đối với dạng bột đông khô có chứa sucrose, hoàn nguyên bằng nước cất pha tiêm, không nên sử dụng natri clorid để hoàn nguyên vì sẽ làm tăng áp lực thẩm thấu của dung dịch sau hoàn nguyên. Dung dịch thuốc có nồng độ sau khi hoàn nguyên là 50 mg/ml được dùng để tiêm tĩnh mạch, hoặc tiếp tục được pha loãng bằng dung dịch natri clorid 0,9% đến nồng độ không quá 20 mg/ml để truyền tĩnh mạch.

##### Liều lượng

###### Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng

Trường hợp nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng không kết hợp nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus*, liều dùng như sau: Người lớn: 4 mg/kg mỗi 24 giờ, trong 7 - 14 ngày hoặc cho đến khi hết nhiễm khuẩn.

Trẻ em: trẻ em từ 1 đến dưới 2 tuổi: 10 mg/kg mỗi 24 giờ, trẻ em 2 - 6 tuổi: 9 mg/kg mỗi 24 giờ, trẻ em 7 - 11 tuổi: 7 mg/kg mỗi 24 giờ, trẻ em 12 - 17 tuổi: 5 mg/kg mỗi 24 giờ. Thời gian điều trị tới 14 ngày.

Trường hợp nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng kết hợp nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus*, xem liều dùng đối với nhiễm khuẩn huyết.

###### Nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* ở người lớn

Liều dùng: 6 mg/kg mỗi 24 giờ, trong 2 - 6 tuần. Trường hợp nhiễm khuẩn huyết do MRSA không biến chứng, thời gian điều trị tối thiểu là 2 tuần, trường hợp có biến chứng thì thời gian điều trị là 4 - 6 tuần. Khi nhiễm khuẩn huyết kết hợp viêm nội tâm mạc nhiễm trùng trên van tự nhiên do MRSA, thời gian dùng là 6 tuần, có thể dùng liều cao hơn, tối đa là 8 - 10 mg/kg mỗi 24 giờ.

###### Nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* ở trẻ em

Liều dùng: trẻ em 1 - 6 tuổi: 12 mg/kg mỗi 24 giờ; trẻ em 7 - 11 tuổi: 9 mg/kg mỗi 24 giờ và trẻ em 12 - 17 tuổi: 7 mg/kg mỗi 24 giờ. Thời gian điều trị cần kéo dài hơn 2 tuần tùy thuộc nguy cơ biến chứng của từng bệnh nhân, có thể kéo dài tới 6 tuần.

###### Nhiễm khuẩn nội tâm mạc bên phải ở người lớn do *Staphylococcus aureus*

Liều dùng: 6 mg/kg mỗi 24 giờ. Thời gian điều trị có thể tới 6 tuần.

Ở người lớn suy thận: Cần hiệu chỉnh liều daptomycin trên bệnh nhân có  $Cl_{cr} < 30$  ml/phút. Đối với nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng không kết hợp nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus*, liều hiệu chỉnh là 4 mg/kg mỗi 48 giờ. Đối với nhiễm khuẩn nội tâm mạc bên phải hoặc nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus*, liều hiệu chỉnh là 6 mg/kg mỗi 48 giờ. Trên bệnh nhân lọc máu và lọc màng bụng liên tục, dùng liều hiệu chỉnh như trên sau khi lọc, tốt nhất là dùng thuốc vào đúng những ngày lọc. Cần bổ sung thêm 50% liều nếu khoảng cách giữa các lần lọc là 72 giờ.

Ở người suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều daptomycin trên bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và vừa (Child-Pugh B). Không có dữ liệu



trên bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C), nên cần thận trọng khi dùng daptomycin trên những bệnh nhân này.

#### Tương tác thuốc

Daptomycin hầu như không được chuyển hóa qua gan. Thuốc cũng không gây cảm ứng hay ức chế các isoenzym như 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 của cytochrom P450, do đó không có nguy cơ tương tác được động học của daptomycin với các thuốc được chuyển hóa qua các isoenzym này.

Kháng sinh aminoglycosid: Daptomycin và kháng sinh aminoglycosid có thể có tác dụng hiệp đồng trên vi khuẩn *Staphylococcus* và *Enterococcus*.

Kháng sinh beta-lactam: Daptomycin và các kháng sinh penicilin (ampicilin, oxacilin, ampicilin và sulbactam, piperacilin và tazobactam, ticarcilin và acid clavulanic), kháng sinh cephalosporin (cefepim, ceftriaxon), aztreonam, imipenem có thể có tác dụng hiệp đồng trên vi khuẩn *Staphylococcus* và *Enterococcus*.

Kháng sinh rifampicin: Daptomycin và rifampicin có thể có tác dụng hiệp đồng trên vi khuẩn *Staphylococcus* và *Enterococcus*, bao gồm cả *Enterococcus* kháng vancomycin.

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase: Cả daptomycin và thuốc ức chế HMG-CoA reductase đều gây bệnh về cơ, nên sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh cơ và tiêu cơ vân khi phối hợp. Dữ liệu về việc dùng kết hợp daptomycin với các thuốc này là hạn chế. Tuy nhiên đã ghi nhận một số trường hợp nồng độ CK tăng đáng kể kèm các triệu chứng tiêu cơ vân trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase cùng lúc với daptomycin. Do vậy, cần ngừng các thuốc có ADR trên cơ trong thời gian dùng daptomycin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Trường hợp không dùng được, cần giám sát thường xuyên nồng độ CK và các dấu hiệu của bệnh cơ.

Các thuốc làm giảm độ lọc cầu thận (như các thuốc NSAID và ức chế COX-2): Daptomycin được thải trừ chủ yếu qua quá trình lọc ở cầu thận, do đó nồng độ daptomycin trong huyết tương có thể tăng nếu dùng kèm các thuốc làm giảm độ lọc cầu thận. Hơn nữa, khi phối hợp daptomycin với các thuốc này, còn có nguy cơ tương tác dược lực học gây độc tính hiệp đồng trên thận. Vì vậy, cần thận trọng khi phối hợp daptomycin với bất kỳ thuốc nào làm giảm độ lọc cầu thận.

Warfarin: Sử dụng đồng thời daptomycin và warfarin không làm thay đổi tác dụng và dược động học của cả hai thuốc. Tuy nhiên, khi dùng đồng thời với warfarin, daptomycin có thể làm ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm thời gian prothrombin (PT) và INR nên cần thận trọng khi phiên giải kết quả các xét nghiệm này trong quá trình theo dõi điều trị warfarin.

#### Tương kỵ

Daptomycin tương kỵ với các dung dịch chứa glucose hay dextrose, do đó không được pha daptomycin trong các dung dịch chứa glucose. Do dữ liệu về tương kỵ của daptomycin với các thuốc khác còn ít, nên không trộn chung daptomycin với các thuốc khác. Nếu nhiều thuốc được dùng qua đường truyền tĩnh mạch thì cần tráng dây truyền bằng dung môi tương hợp trước và sau khi truyền daptomycin.

#### Quá liều và xử trí

Trường hợp quá liều daptomycin, cần kết hợp điều trị hỗ trợ và duy trì độ lọc cầu thận. Daptomycin được thải trừ rất chậm khi lọc máu (khoảng 15% liều được loại ra khỏi cơ thể sau 4 giờ lọc) hay lọc màng bụng liên tục (khoảng 11% liều được loại sau 48 giờ lọc). Sử dụng màng lọc thông lượng cao trong 4 giờ lọc có thể tăng tỷ lệ thuốc được thải trừ so với màng lọc thông lượng thấp.

Cập nhật lần cuối: 2019.

## DAUNORUBICIN (Daunomycin)

**Tên chung quốc tế:** Daunorubicin.

**Mã ATC:** L01DB02.

**Loại thuốc:** Chống ung thư/Kháng sinh loại anthracyclin glycosid.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo daunorubicin base.

Bột pha tiêm: Lọ 20 mg (dạng daunorubicin hydroclorid), kèm ống dung môi 4 ml.

Dung dịch tiêm: Lọ 20 mg/4 ml và 50 mg/10 ml (dạng daunorubicin hydroclorid).

Thuốc tiêm liposom: Lọ 50 mg/25 ml (dạng liposom daunorubicin citrat).

#### Dược lực học

Daunorubicin là một kháng sinh có tác dụng chống ung thư thuộc dẫn chất anthracyclin glycosid, do *Streptomyces coeruleorubidus* sản sinh ra nhưng không dùng như một thuốc kháng khuẩn. Daunorubicin có tác dụng mạnh nhất đến pha S trong chu trình phân chia tế bào nhưng không đặc hiệu theo pha. Cơ chế chống ung thư của thuốc là gắn kết với DNA xen vào giữa các cặp base và ức chế tổng hợp DNA và RNA, làm rối loạn mẫu sao chép và ngăn cản phiên bản. Do đó, tác dụng chống ung thư tối đa được thực hiện ở pha tổng hợp DNA (pha S) của chu trình phân bào. Ngoài ra thuốc còn có tác dụng kháng khuẩn và ức chế miễn dịch.

#### Dược động học

Daunorubicin hydroclorid kích ứng mạnh các mô của cơ thể nên phải dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch. Thuốc được phân bố nhanh vào trong cơ thể, đặc biệt là lách, thận, gan, phổi và tim. Thuốc qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu - não. Thuốc hấp thu vào tế bào và gắn với các thành phần của tế bào, đặc biệt là acid nucleic.

Khi dùng daunorubicin theo đường tiêm tĩnh mạch,  $V_d$  là 1 006 - 1 055 lít/kg. Khoảng 63% thuốc gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Trong huyết tương, nửa đời phân bố của daunorubicin dạng thông thường trung bình là 45 phút (trong pha phân bố) và 18,5 giờ (trong pha chuyển hóa cuối). Chuyển hóa sinh học ở gan xảy ra nhanh (trong vòng 1 giờ), tạo thành một chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có hoạt tính chống ung thư với nửa đời trong huyết tương khoảng 26,7 giờ.

Daunorubicin được chuyển hóa nhanh (trong vòng một giờ) và rộng ở gan và một số mô của cơ thể, chủ yếu bởi aldoketo reductase trong bào tương tạo thành một chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có hoạt tính chống ung thư. Sau khi dùng daunorubicin 30 phút, khoảng 40% lượng thuốc trong huyết tương là daunorubicinol và đạt 60% sau 4 giờ.

Daunorubicin và các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và mật, trong đó 23 - 25% thải trừ ở dạng hoạt tính qua nước tiểu, khoảng 40% được thải trừ qua mật. Nửa đời trong huyết tương của daunorubicin dạng thông thường ở giai đoạn đầu là 45 phút, ở giai đoạn cuối là 18,5 giờ. Sau khi tiêm daunorubicin dạng thông thường 1 giờ thì ở trong huyết tương, chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có nửa đời cuối cùng trung bình 26,7 giờ.

Daunorubicin citrat ở dạng liposom được bào chế với mục đích làm giảm phân bố thuốc vào các khoang ngoại vi, tăng phân bố vào các tổn thương sarcom Kaposi. Dược động học dạng bào chế liposom vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Thành phần gồm có lớp màng kép phospholipid, distearol phosphatidylcholin (DSPC) và cholesterol. Sau khi tiêm tĩnh mạch daunorubicin citrat dạng liposom liều đơn 40 mg/m<sup>2</sup>, sau 30 - 60 phút, trung bình nồng độ đỉnh khoảng