

Người lớn

Dạng thuốc tiêm: Thuốc tiêm flecainid chỉ nên sử dụng khi cần có hiệu quả tức thì về mặt lâm sàng. Flecainid có thể được tiêm trong trường hợp khẩn cấp hoặc để có tác dụng nhanh bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm với liều 2 mg/kg trong ít nhất 10 phút. Thuốc có thể được pha loãng trong dung dịch glucose 5% và truyền qua bơm tiêm điện. Ở người suy thận nặng ($Cl_{cr} \leq 35$ ml/phút/1,73 m²) cần giảm nửa liều.

Loạn nhịp trên thất:

Uống, liều khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg cứ 12 giờ một lần, tăng liều với lượng tăng thêm 50 mg × 2 lần/ngày, cứ 4 ngày tăng một lần cho đến khi đạt được hiệu quả; liều uống tối đa là 300 mg/ngày.

Loạn nhịp thất:

Uống, liều khởi đầu được khuyến cáo là 100 mg, cứ 12 giờ một lần, tăng liều với lượng tăng thêm 50 mg × 2 lần/ngày, cứ 4 ngày tăng một lần cho đến khi đạt được hiệu quả. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng tốt với liều duy trì 150 mg mỗi 12 giờ (300 mg/ngày). Liều uống tối đa là 400 mg/ngày.

Bệnh nhân điều trị ổn định với flecainid liều 200 mg/ngày ở dạng giải phóng tức thì có thể chuyển sang dùng dạng giải phóng có điều chỉnh.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu tối đa hàng ngày nên là 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg/lần, 2 lần/ngày) vì tốc độ đào thải flecainid khỏi huyết tương có thể giảm ở người cao tuổi. Điều này cần được lưu ý khi điều chỉnh liều. Liều cho bệnh nhân cao tuổi không được vượt quá 300 mg mỗi ngày (hoặc 150 mg/lần, 2 lần/ngày).

Người suy thận: Với người suy thận nặng ($Cl_{cr} \leq 35$ ml/phút/1,73 m²), dùng liều bắt đầu 100 mg, ngày một lần, hoặc 50 mg, cứ 12 giờ một lần. Với người bệnh bị suy thận nhẹ hơn, dùng liều bắt đầu 100 mg cứ 12 giờ một lần. Nồng độ thuốc trong huyết tương cần được theo dõi thường xuyên. Tùy thuộc vào tác dụng và khả năng dung nạp, liều có thể được điều chỉnh sau 6 - 7 ngày. Một số bệnh nhân suy thận nặng có thể thanh thải flecainid rất chậm và do đó nửa đời thải trừ kéo dài (60 - 70 giờ).

Người suy gan: Cần theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan. Liều dùng không được vượt quá 100 mg mỗi ngày (hoặc 50 mg/lần, 2 lần/ngày).

Trẻ em**Loạn nhịp trên thất:**

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 200 mg/ngày với dạng thuốc uống giải phóng có điều chỉnh.

Nhịp nhanh trên thất vào lại kháng trị, nhịp nhanh thất, loạn nhịp liên quan đến con đường dẫn truyền phụ (ví dụ: hội chứng Wolff-Parkinson-White), rung nhĩ kịch phát:

Uống dạng bào chế giải phóng tức thì.

12 - 17 tuổi: Khởi đầu 50 - 100 mg/lần, 2 lần/ngày, tăng lên tới 300 mg/ngày nếu cần thiết, tối đa 400 mg/ngày trong các loạn nhịp thất ở trẻ to lớn.

Bệnh nhân điều trị ổn định với flecainid liều 200 mg/ngày ở dạng giải phóng tức thì có thể chuyển sang dùng dạng giải phóng có điều chỉnh.

Tương tác thuốc

Các chất làm tăng độ acid nước tiểu có thể làm tăng thải trừ, và các chất làm tăng độ kiềm nước tiểu có thể làm giảm thải trừ flecainid; có thể cần phải hiệu chỉnh liều flecainid.

Thuốc chống loạn nhịp khác: có thể gây tác dụng hiệp đồng trên tim; nhịp nhanh thất/rung thất không hồi phục đã xảy ra ở người có nhịp nhanh thất có huyết áp thấp.

Amiodaron: gây tăng nồng độ flecainid trong huyết tương; phải giảm 50% liều flecainid và theo dõi cẩn thận nồng độ flecainid trong huyết tương.

Quinin: gây ức chế chuyển hóa flecainid làm giảm thải trừ và kéo dài nửa đời thải trừ.

Thuốc chẹn beta: có thể gây tác dụng hiệp đồng giảm sức cơ cơ. Ngoài ra, dùng đồng thời propranolol làm tăng nồng độ cả hai thuốc trong huyết tương.

Digoxin: gây tăng nhất thời nồng độ digoxin trong huyết tương; không thấy có tác dụng không mong muốn.

Sữa: làm giảm hấp thu flecainid.

Cimetidin: làm tăng sinh khả dụng của flecainid, có thể do làm giảm chuyển hóa flecainid.

Thuốc lợi tiểu, corticosteroid, thuốc nhuận tràng: có thể làm giảm kali huyết.

Thuốc chống trầm cảm: fluoxetin, paroxetin và các thuốc chống trầm cảm khác làm tăng nồng độ flecainid huyết tương; tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim với thuốc chống trầm cảm ba vòng; nhà sản xuất reboxetin khuyến nên thận trọng.

Thuốc chống động kinh: Dữ liệu hạn chế ở những bệnh nhân sử dụng các chất gây cảm ứng enzym đã biết (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) cho thấy tốc độ thải trừ flecainid tăng 30%.

Thuốc chống loạn thần: Clozapin - tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Thuốc kháng histamin: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất với mizolastin và terfenadin (tránh sử dụng đồng thời).

Thuốc kháng virus: Nồng độ trong huyết tương tăng do ritonavir, lopinavir và indinavir (tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất) (tránh sử dụng đồng thời).

Tác nhân hỗ trợ cai thuốc lá: Nên thận trọng khi phối hợp bupropion với các thuốc được chuyển hóa bởi isoenzym CYP2D6 bao gồm flecainid. Nếu bupropion được thêm vào chế độ điều trị của bệnh nhân đã dùng flecainid, cần phải xem xét giảm liều thuốc gốc.

Tương kỵ

Dung dịch glucose 5% là dung dịch duy nhất được khuyến nghị sử dụng để pha loãng thuốc tiêm flecainid. Không nên sử dụng dung dịch kiềm hoặc dung dịch chứa clorid làm chất pha loãng vì có thể xảy ra kết tủa.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tăng các khoảng PR, QRS, QT và biên độ sóng T; giảm tần số tim và sức cơ cơ tim; rối loạn dẫn truyền; hạ huyết áp; và chết do suy hô hấp hoặc suy tim.

Xử trí: Thường là điều trị triệu chứng và hồi sức. Làm sạch dạ dày ngay bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Dùng than hoạt có thể có thêm tác dụng ngăn cản hấp thu flecainid. Điều trị hồi sức gồm tiêm tĩnh mạch thuốc tăng sức cơ cơ tim, hoặc kích thích tim (ví dụ, dopamin, dobutamin, isoproterenol), hỗ trợ tuần hoàn, hô hấp nhân tạo bằng máy và đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Vì flecainid có nửa đời thải trừ dài, cần điều trị quá liều trong thời gian dài.

Thẩm tách máu không phải là cách hữu hiệu để loại flecainid ra khỏi cơ thể. Đào thải flecainid sẽ chậm hơn nếu nước tiểu rất kiềm (pH bằng hoặc trên 8), vì vậy về lý thuyết, acid hóa nước tiểu để thúc đẩy đào thải thuốc có thể có hiệu quả trong những trường hợp quá liều có nước tiểu rất kiềm. Không có bằng chứng là acid hóa nước tiểu có pH bình thường làm tăng đào thải thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2020.

FLUCLOXACILIN

Tên chung quốc tế: Flucloxacillin.

Mã ATC: J01CF05.

Loại thuốc: Kháng sinh, nhóm penicilin kháng penicilinase, dẫn chất isoxazolyl penicilin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Flucloxacilin dùng đường uống và tiêm, dưới dạng muối natri hoặc magnesi, liều lượng được tính theo flucloxacilin base khan; 1,18 g flucloxacilin magnesi hoặc 1,09 g flucloxacilin natri tương đương với 1 g flucloxacilin.

Viên nang: 250 mg và 500 mg.

Dung dịch uống: 125 mg/5 ml (100 ml), 250 mg/5 ml (100 ml).

Bột pha hỗn dịch uống: flucloxacilin dạng muối magnesi kết hợp với ampicilin, hàm lượng 125 mg/125 mg/5 ml - 100 ml.

Thuốc bột pha dung dịch tiêm: 250 mg, 500 mg và 1 g.

Dược lực học

Flucloxacilin là một kháng sinh bán tổng hợp, thuộc nhóm các penicilin, không bị mất hoạt tính bởi penicilinase (penicilin kháng penicilinase). Flucloxacilin diệt khuẩn theo cơ chế giống như benzylpenicilin: ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn, tăng cường vỡ thành tế bào vi khuẩn, liên kết với protein gắn penicilin (PBP). Thuốc có tác dụng với các chủng tụ cầu có hoặc không sinh ra penicilinase, nồng độ ức chế tối thiểu khoảng 0,25 đến 0,5 microgam/ml.

Tác dụng của flucloxacilin đối với liên cầu như *S. pneumoniae* và *S. pyogenes* kém hơn so với benzylpenicilin nhưng đủ để diệt những vi khuẩn này khi chúng cùng có mặt với tụ cầu kháng penicilin. Flucloxacilin hầu như không có tác dụng đối với *Enterococcus faecalis*.

Cơ chế kháng flucloxacilin và các penicilin kháng penicilinase khác của tụ cầu tương tự như với methicilin. Các tụ cầu kháng thuốc là do thay đổi protein gắn penicilin mà không phụ thuộc vào việc sản sinh penicilinase. Có sự kháng chéo giữa flucloxacilin với các penicilin khác, gồm các penicilin kháng penicilinase như cloxacilin, dicloxacilin, nafcilin, oxacilin và các cephalosporin.

Dược động học

Hấp thu: Flucloxacilin được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn cloxacilin nhưng thức ăn trong dạ dày làm giảm sự hấp thu của thuốc. Sau khi uống lúc đói một liều từ 20 mg đến 1 g, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương sau 1 giờ đạt 5 - 15 microgam/ml. Sinh khả dụng đường uống của thuốc đạt khoảng 79%. Sau khi tiêm bắp, nồng độ trong máu cũng đạt tương tự, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 30 phút. Tăng liều lên gấp đôi có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương lên gấp đôi. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn 500 mg, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được sau 30 phút và 2 giờ tương ứng là 38 và 7,5 mg/lit.

Phân bố: Khoảng 95% flucloxacilin trong hệ tuần hoàn gắn với protein huyết tương. Flucloxacilin có nửa đời thải trừ khoảng 1 giờ, kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh. Flucloxacilin phân bố trong các mô và dịch cơ thể tương tự như cloxacilin. Thuốc được phân bố rộng khắp các mô, qua nhau thai, bài tiết vào sữa mẹ, nhưng ít khuếch tán vào dịch não tủy, trừ khi màng não bị viêm. Có thể đạt được nồng độ điều trị trong dịch màng phổi, hoạt dịch và xương.

Chuyển hóa: Flucloxacilin ít bị chuyển hóa.

Thải trừ: Thuốc ở dạng nguyên vẹn và các sản phẩm chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu theo cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Khoảng 66% liều uống và 76% liều tiêm được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 8 giờ; chỉ một lượng nhỏ được bài xuất vào dịch mật. Flucloxacilin không bị thải trừ qua lọc máu và thẩm phân màng bụng. Nồng độ flucloxacilin trong huyết tương sẽ tăng nếu dùng cùng với probenecid.

Chỉ định

Flucloxacilin được dùng chủ yếu để điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu kháng benzylpenicilin, bao gồm nhiễm khuẩn xương khớp, viêm màng trong tim, viêm phổi, nhiễm khuẩn da (bao gồm cả mô mềm),

hội chứng sốc nhiễm độc và dự phòng nhiễm khuẩn ngoại khoa. Ngoài ra, ở trẻ em và trẻ sơ sinh, flucloxacilin được sử dụng trong điều trị viêm tai ngoài, chốc lở, viêm tế bào, viêm màng não do tụ cầu và áp xe não; điều trị và dự phòng nhiễm khuẩn phổi ở bệnh nhân xơ nang.

Chống chỉ định

Quá mẫn với flucloxacilin hoặc bất kỳ một penicilin nào khác.

Người bệnh có tiền sử rối loạn chức năng gan/vàng da liên quan đến sử dụng flucloxacilin từ trước.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị với flucloxacilin cần tìm hiểu kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh, đặc biệt là các phản ứng quá mẫn với penicilin và cephalosporin.

Vàng da ứ mật và viêm gan có thể gặp khi điều trị với flucloxacilin, thậm chí có thể xảy ra trong vòng 2 tháng sau khi ngừng thuốc. Nguy cơ tăng lên ở người cao tuổi hoặc dùng thuốc kéo dài hơn 2 tuần. Đã có trường hợp tử vong, thường ở người bệnh sẵn có tiền sử rối loạn chức năng gan liên quan đến flucloxacilin. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh bị suy gan.

Đã có các báo cáo hiếm gặp về hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) liên quan đến sử dụng flucloxacilin. Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính liên quan đến sử dụng các thuốc isoxazolyl penicilin như flucloxacilin cũng đã được báo cáo mặc dù rất hiếm. Thiếu máu tan huyết cũng đã được ghi nhận. Có thể xảy ra viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm.

Hết sức thận trọng khi dùng liều cao flucloxacilin, đặc biệt là ở người bệnh suy thận do nguy cơ độc tính trên thận và thần kinh. Cần thận trọng với lượng natri trong thành phần của thuốc khi dùng cho người bệnh suy thận hoặc suy tim. Cần định kỳ theo dõi chức năng gan, thận và công thức máu khi điều trị kéo dài với flucloxacilin. Dùng thuốc kéo dài có thể làm biến đổi hệ vi khuẩn thông thường và dẫn đến bội nhiễm các vi khuẩn không nhạy cảm. Nếu người bệnh bị tiêu chảy nghiêm trọng hoặc kéo dài, cần cân nhắc đến viêm đại tràng giả mạc và ngừng điều trị với flucloxacilin. Thận trọng khi điều trị cho người bệnh nhiễm xoắn khuẩn (bị giang mai hay leptospira) do phản ứng Jarisch-Herxheimer có thể xảy ra sớm sau khi bắt đầu điều trị với một penicilin.

Khi dùng liều cao đường tĩnh mạch có thể gây tích lũy điện giải. Ở trẻ sơ sinh cần thận trọng do có nguy cơ tăng bilirubin huyết. Dùng thuốc liều cao đường tiêm có thể gây ra vàng da nhân não trên trẻ sơ sinh đang bị vàng da. Ngoài ra, do tốc độ bài xuất qua thận kém, thuốc có thể đạt nồng độ cao trong huyết tương trẻ sơ sinh nên cũng cần lưu ý.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, chỉ nên sử dụng khi không có lựa chọn thay thế khác an toàn hơn.

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng thuốc gây quái thai ở động vật thực nghiệm hoặc có những tác dụng không mong muốn trên người. Tuy nhiên, chỉ sử dụng flucloxacilin cho phụ nữ mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng rất nhỏ thuốc vào trong sữa. Chưa biết về tác dụng độc của thuốc đối với trẻ bú mẹ, nhưng cần lưu ý về nguy cơ phản ứng quá mẫn hoặc thay đổi hệ vi khuẩn ở ruột trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của flucloxacilin là

trên đường tiêu hóa, phản ứng dạ dày - ruột xảy ra ở khoảng 5%.

Ít gặp:

Ban đỏ, mày đay, ban xuất huyết.

Rất hiếm gặp

Rối loạn hệ tạo máu và lympho: Giảm bạch cầu (bao gồm mất bạch cầu hạt) và giảm tiểu cầu. Các tác dụng này sẽ phục hồi sau khi ngừng thuốc. Thiếu máu tan huyết. Tăng bạch cầu ưa acid.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ (ngoại trừ dùng đường uống), phù mạch thần kinh.

Rối loạn da và mô dưới da: hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Viêm đại tràng giả mạc.

Rối loạn gan - mật: viêm gan, vàng da tắc mật. Rối loạn chức năng gan.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: đau cơ, đau khớp có thể xảy ra sau 48 giờ điều trị.

Rối loạn chức năng thận và tiết niệu: viêm thận kẽ. Có thể phục hồi sau khi ngừng điều trị.

Sốt sau 48 giờ dùng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng xảy ra, cần ngừng thuốc ngay và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp (ví dụ sử dụng epinephrin, corticosteroid, duy trì đường thở, thở oxygen).

Nếu xảy ra viêm đại tràng giả mạc cần ngừng kháng sinh và điều trị bằng biện pháp phù hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Flucloxacilin có thể dùng đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm, truyền tĩnh mạch ngắt quãng hoặc tiêm tại chỗ như tiêm vào trong khớp, tiêm vào khoang màng phổi hoặc khí dung.

Uống trước bữa ăn ít nhất 30 phút đến 1 giờ do thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu thuốc. Hỗn dịch thuốc phải lắc kỹ trước khi uống. Tiêm tĩnh mạch: Hòa tan 250 - 500 mg flucloxacilin trong 5 - 10 ml hoặc 1 g trong 15 - 20 ml nước cất pha tiêm. Tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 4 phút.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Pha loãng dung dịch đã hoàn nguyên trong dịch truyền tĩnh mạch như natri clorid 0,9%; glucose 5%; natri clorid 0,18% trong glucose 4%. Truyền tĩnh mạch trong 30 - 60 phút.

Tiêm bắp: Thêm 1,5 ml hoặc 2 ml nước cất pha tiêm tương ứng vào lọ thuốc 250 mg hoặc 500 mg.

Tiêm vào khoang màng phổi: Hòa tan 250 mg flucloxacilin trong 5 - 10 ml nước cất pha tiêm.

Tiêm vào khớp: Hòa tan 250 - 500 mg trong tối đa 5 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 0,5%.

Dung dịch khí dung: Hòa tan 125 - 250 mg thuốc trong 3 ml nước cất pha tiêm.

Liều dùng

Người lớn

Uống hoặc tiêm bắp: Thông thường 250 mg mỗi 6 giờ.

Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Thông thường từ 250 mg đến 1 g mỗi 6 giờ.

Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng các liều trên có thể tăng gấp đôi.

Một số bệnh cụ thể khuyến cáo liều như sau:

Viêm tủy xương: Có thể dùng tới 8 g/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Viêm màng trong tim: Có thể cho dùng tới 8 g/ngày, chia làm 4 lần cho người bệnh có cân nặng tới 85 kg và 12 g/ngày chia làm 6 lần cho người bệnh có cân nặng trên 85 kg.

Dự phòng phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch 1 - 2 g flucloxacilin 30 phút trước khi phẫu thuật, thủ thuật. Sau đó

có thể dùng 500 mg mỗi 6 giờ, tối đa 4 liều nếu cần thiết với các thủ thuật có nguy cơ cao bằng đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch.

Người bệnh suy thận: Thông thường không phải giảm liều, tuy nhiên với người bệnh suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) nên giảm liều hoặc giãn khoảng cách đưa thuốc. Không cần bổ sung thêm thuốc trong hoặc sau khi chạy thận nhân tạo.

Flucloxacilin có thể cho dùng theo đường khác kết hợp với điều trị toàn thân: Tiêm trong khớp: 250 - 500 mg/ngày; tiêm trong màng phổi: 250 mg/ngày; khí dung: 125 - 250 mg mỗi 6 giờ.

Trẻ em

Viêm tai ngoài, viêm phổi, chốc lở, viêm mô tế bào do tụ cầu sinh beta-lactamase:

Uống:

Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 25 mg/kg mỗi 12 giờ

Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi: 25 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg mỗi 6 giờ.

Trẻ em 1 tháng tuổi - dưới 2 tuổi: 62,5 - 125 mg mỗi 6 giờ

Trẻ em 2 - dưới 10 tuổi: 125 - 250 mg mỗi 6 giờ.

Trẻ em 10 - 18 tuổi: 250 - 500 mg mỗi 6 giờ.

Tiêm bắp:

Trẻ em 1 tháng - 18 tuổi: 12,5 - 25 mg/kg (tối đa 500 mg) mỗi 6 giờ

Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền:

Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 25 mg/kg mỗi 12 giờ, có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ sơ sinh 7 - dưới 21 ngày tuổi: 25 mg/kg mỗi 8 giờ, có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg mỗi 6 giờ.

Trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 12,5 - 25 mg/kg (tối đa 1 g) mỗi 6 giờ, có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.

Viêm xương tủy, áp xe não, viêm màng não do tụ cầu khuẩn:

Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg mỗi 12 giờ

Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg mỗi 6 giờ

Trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g) mỗi 6 giờ

Viêm màng trong tim: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch, trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), mỗi 6 giờ.

Phòng nhiễm trùng phổi do tụ cầu trong bệnh xơ nang (nhày nhợt):

Dự phòng tiên phát, trẻ sơ sinh: Uống 125 mg, mỗi 12 giờ; trẻ em 1 tháng - 3 tuổi: uống 125 mg, mỗi 12 giờ. Dự phòng thứ phát: trẻ em từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 1 g), cách mỗi 12 giờ.

Điều trị nhiễm trùng phổi do tụ cầu trong bệnh xơ nang (nhày nhợt):

Uống: 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 25 mg/kg (tối đa 1 g), 4 lần/ngày; tổng liều hàng ngày có thể chia làm 3 lần (8 giờ/lần).

Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 1 tháng tuổi - 18 tháng tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), mỗi 6 giờ.

Trẻ em suy thận nặng ($Cl_{cr} < 10$ ml/phút): Dùng liều bình thường không quá 3 lần/ngày.

Nếu nhiễm khuẩn nặng, liều dùng có thể tăng gấp đôi.

Chú ý: Flucloxacilin thường dùng phối hợp với các kháng sinh khác, bao gồm ampicilin để có phổ tác dụng rộng hơn.

Nếu dùng phối hợp với một aminoglycosid, không được trộn lẫn với nhau.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc của flucloxacilin tương tự như của benzylpenicilin. Các thuốc kháng khuẩn khác: Các thuốc kim khuẩn như cloramphenicol, tetracyclin có thể ảnh hưởng đến tác dụng diệt khuẩn của penicilin trong điều trị viêm màng não hoặc các trường

hợp nhiễm khuẩn khác cần phải diệt khuẩn nhanh. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời.

Methotrexat: Penicilin làm giảm thải trừ methotrexat, làm tăng nguy cơ độc tính của thuốc.

Flucloxacilin làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai đường uống có chứa oestrogen.

Nếu dùng chung flucloxacilin với thuốc chống đông máu đường uống như warfarin có thể làm giảm tác dụng chống đông và cần tăng liều của thuốc chống đông warfarin.

Probenecid làm chậm thải trừ flucloxacilin nên làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương do cạnh tranh bài tiết ở ống thận.

Tương kỵ

Tương tự như các penicilin khác, flucloxacilin tương kỵ với các aminoglycosid. Tương kỵ cũng đã được báo cáo với nhiều thuốc đường tiêm khác bao gồm các thuốc kháng khuẩn như ciprofloxacin, erythromycin lactobionat và ofloxacin; các thuốc tim mạch như amiodaron, atropin sulfat, dobutamin hydroclorid và verapamil hydroclorid; các thuốc khác bao gồm: buprenorphin, calci gluconat, clorpromazin hydroclorid, diazepam, metoclopramid hydroclorid, morphin sulfat, papaverin, pethidin hydroclorid, prochlorperazin edisilat, promethazin hydroclorid.

Không nên trộn lẫn flucloxacilin với chế phẩm máu hoặc các dịch có protein hoặc với nhũ tương lipid tiêm truyền khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Độc tính thần kinh (co giật, bệnh não), rối loạn hệ máu (giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tan huyết, kéo dài thời gian chảy máu, rối loạn chức năng tiểu cầu) hoặc rối loạn điện giải có thể xảy ra.

Xử trí: Chỉ điều trị triệu chứng. Thuốc không bị loại trừ qua lọc máu.

Cập nhật lần cuối: 2017.

FLUCONAZOL

Tên chung quốc tế: Fluconazole.

Mã ATC: D01AC15, J02AC01.

Loại thuốc: Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml.

Dung dịch tiêm truyền (chỉ dùng để truyền tĩnh mạch): 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch dextrose 5%; 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch natri clorid 0,9%.

Dược lực học

Cơ chế tác dụng: Fluconazol là thuốc chống nấm nhóm triazol, có tác dụng chống nấm do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (ví dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (ví dụ purin và pyrimidin là các tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế chọn lọc enzym phụ thuộc cytochrom P450 lanosterol 14-alpha-demethylase (enzym chuyển dạng lanosterol thành ergosterol), dẫn đến tích lũy lanosterol nhưng giảm nồng độ ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm.

Fluconazol và các triazol chống nấm khác (như itraconazol) có ái lực mạnh với enzym P450 của nấm và chỉ có ái lực yếu với enzym P450 của động vật có vú (tuy nhiên cũng đủ để gây ra nhiều tương tác thuốc) và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu hệ thống cytochrom P450 của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazol (như ketoconazol). Thuốc không có tác dụng lên sự tổng hợp cholesterol

trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú.

Phổ tác dụng: Fluconazol có hoạt tính kháng nhiều loại nấm, bao gồm nấm men và nấm da. Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn.

Fluconazol có hoạt tính *in vitro* và lâm sàng đối với *Candida albicans*, *Candida glabrata* (nhiều chủng nhạy trung gian), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*.

Fluconazol có hoạt tính *in vitro* nhưng chưa rõ hiệu quả trên lâm sàng đối với *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*.

Fluconazol có rất ít hoặc không có tác dụng trên các chủng *Aspergillus*, *Zygomycetes* (bao gồm *Mucor* và *Rhizopus*), *Microsporium* và *Trichophyton*

Kháng thuốc: Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*, bao gồm *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitanae*, *C. norvegensis*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis*. Các chủng *Cryptococcus neoformans* giảm nhạy cảm với fluconazol cũng đã phân lập được. Sử dụng fluconazol đường uống kéo dài hoặc ngắt quãng trên bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch được coi như yếu tố chính làm tăng tính kháng fluconazol của *Candida*.

Một số cơ chế kháng fluconazol bao gồm giảm tích lũy thuốc trong tế bào nấm do thiếu hụt thành phần lipid hay sterol trên màng tế bào hoặc hoạt hóa bơm tống thuốc, hay biến dị enzym đích 4-alpha-demethylase của nấm dẫn đến làm giảm ái lực của thuốc với enzym đích. *Candida albicans* kháng fluconazol thông qua ức chế con đường sinh tổng hợp ergosterol. *Candida glabrata* kháng thuốc liên quan đến sự biến đổi các gen qui định bơm tống thuốc. Kháng thuốc ở các chủng *Cryptococcus neoformans* xảy ra theo các cơ chế tương tự và có thể liên quan đến việc tiếp xúc với các thuốc kháng nấm azol trước đó. *Candida kruisei* được coi là đã kháng fluconazol, liên quan đến giảm tính nhạy cảm với enzym đích.

Đã ghi nhận một số trường hợp bội nhiễm *Candida* (ngoài *C. albicans*) thường không nhạy cảm với fluconazol (ví dụ *Candida kruisei*). Những trường hợp này cần dùng liệu pháp kháng nấm khác. Các chủng nấm kháng fluconazol có thể kháng chéo với các thuốc kháng nấm khác (ví dụ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol).

Dược động học

Các đặc tính dược động học của fluconazol đường uống và truyền tĩnh mạch tương tự nhau.

Hấp thu: Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Không có bằng chứng fluconazol được chuyển hóa lần đầu qua gan. Sinh khả dụng đường uống khoảng hơn 90%. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 5 - 10 ngày, sau khi uống liều 50 - 400 mg fluconazol, ngày 1 lần. Không giống như một vài thuốc chống nấm imidazol (như ketoconazol), hấp thu fluconazol không chịu ảnh hưởng bởi pH dịch vị.

Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều thuốc. Sau khi dùng liều fluconazol 200 mg, nồng độ đỉnh đạt được khoảng 4,6 mg/lít và nồng độ ổn định trong huyết tương sau 15 ngày là khoảng 10 mg/lít. Sau khi dùng liều fluconazol 400 mg, nồng độ đỉnh là khoảng 9 mg/lít và nồng độ ổn định sau 15 ngày là khoảng 18 mg/lít.

Phân bố: Thể tích phân bố biểu kiến của fluconazol xấp xỉ tổng lượng nước trong cơ thể, khoảng 0,7 - 1 lít/kg. Không giống với các dẫn chất kháng nấm azol khác (như itraconazol, ketoconazol, miconazol), tỉ lệ gắn fluconazol với protein thấp, chỉ khoảng 11 - 12%. Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nồng độ thuốc