

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

trong nước tiểu và da cao gấp khoảng 10 lần so với nồng độ thuốc trong huyết tương; nồng độ thuốc trong nước bọt, đờm, móng, mô âm đạo tương tự nồng độ thuốc trong huyết tương. Nồng độ thuốc trong dịch âm đạo đạt khoảng 40 - 86% so với trong huyết tương. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt từ 50% đến 90% nồng độ thuốc trong huyết tương bất kể mức độ viêm. Không rõ fluconazol có qua hàng rào nhau thai ở người không, nhưng thuốc qua được hàng rào nhau thai trên chuột. Nồng độ thuốc trong nước ối, nhau thai, bào thai và gan của bào thai chuột xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết tương của chuột mẹ. Fluconazol phân bố vào sữa mẹ với nồng độ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết tương.

**Chuyển hóa:** Fluconazol được chuyển hóa rất ít.

**Thải trừ:** Fluconazol thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, 80% ở dạng không chuyển hóa và 11% ở dạng chuyển hóa. Chỉ một lượng nhỏ được thải trừ qua phân. Tốc độ thải trừ thuốc qua thận trung bình là 0,27 ml/phút ở người lớn có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người lớn có chức năng thận bình thường là khoảng 30 giờ (dao động 20 - 50 giờ) và kéo dài ở người bệnh suy thận. Nửa đời thải trừ của thuốc ở trẻ từ 9 tháng đến 15 tuổi dao động 15 - 25 giờ và kéo dài ở trẻ sinh non. Thuốc được thải loại nhờ thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc.

### Chỉ định

**Điều trị nhiễm nấm ở người lớn:**

Viêm màng não do *Cryptococcus*.

Nấm *Coccidioides*.

Nấm *Candida* toàn thân, gồm cả *Candida* lan tỏa, *Candida* huyết, *Candida* phổi.

Nấm *Candida* niêm mạc, bao gồm *Candida* hầu - họng, thực quản.

Nấm *Candida* đường niệu.

Nấm *Candida* phúc mạc.

Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo, cấp tính hoặc tái phát, khi liệu pháp tại chỗ không hiệu quả.

Nấm *Candida* bao qui đầu, khi liệu pháp tại chỗ không hiệu quả.

Nấm da, bao gồm nấm da chân, nấm da thân, nấm bẹn, lang ben.

Nấm móng, khi các thuốc khác không hiệu quả.

**Dự phòng nhiễm nấm ở người lớn:**

Dự phòng tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trên bệnh nhân nguy cơ tái nhiễm cao.

Dự phòng tái phát *Candida* hầu - họng, thực quản trên bệnh nhân nhiễm HIV do nguy cơ tái nhiễm cao.

Dự phòng để giảm tần suất tái phát *Candida* âm đạo (từ 4 đợt trở lên/năm).

Dự phòng *Candida* trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, bao gồm bệnh nhân ung thư máu đang hóa trị hoặc cấy tế bào gốc tào máu.

Dự phòng *Candida* trên bệnh nhân ghép tủy.

**Điều trị nhiễm nấm ở trẻ em từ 0 - 17 tuổi:**

Viêm màng não do *Cryptococcus*.

Nấm *Candida* toàn thân, gồm cả *Candida* lan tỏa, *Candida* huyết, *Candida* phổi.

Nấm *Candida* niêm mạc, bao gồm *Candida* hầu - họng, thực quản, phế quản phổi không xâm lấn.

**Dự phòng nhiễm nấm ở trẻ em từ 0 - 17 tuổi:**

Dự phòng *Candida* trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Phòng tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trên bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.

### Chống chỉ định

Quá mẫn với fluconazol.

Phối hợp với terfenadin nếu bệnh nhân dùng fluconazol đa liều với liều hàng ngày 400 mg hoặc cao hơn.

Phối hợp với các thuốc có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua enzym CYP3A4, bao gồm cisaprid, astemizol, erythromycin, pimozid và quinidin.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

### Thận trọng

**Độc tính trên gan:** Độc tính nghiêm trọng trên gan, bao gồm cả tử vong, đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng fluconazol. Độc tính trên gan hồi phục được sau khi dùng điều trị. Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tổn thương gan nặng lên. Nên dùng fluconazol nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy bệnh gan tiến triển (suy nhược, chán ăn, nôn, buồn nôn và vàng da dai dẳng).

**Kháng thuốc:** Dùng fluconazol có thể gây ra phát triển quá mức các chủng *Candida* không nhạy cảm (ngoài *C. albicans*) như *C. krusei*. Trường hợp bội nhiễm các chủng *Candida* không nhạy cảm với fluconazol, bệnh nhân cần dùng thuốc chống nấm khác thay thế.

**Độc tính trên tim mạch:** Đã ghi nhận trường hợp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng fluconazol. Cần sử dụng fluconazol thận trọng trên bệnh nhân tiềm ẩn nguy cơ loạn nhịp tim, bao gồm có tiền sử kéo dài khoảng QT, bệnh cơ tim, nhịp xoang chậm, rối loạn nhịp tim, rối loạn điện giải. Cần điều chỉnh tình trạng rối loạn điện giải trước khi khởi đầu điều trị fluconazol. Chống chỉ định phối hợp fluconazol với các thuốc có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua CYP3A4.

**Các phản ứng trên da:** Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy, các phản ứng trên da đe dọa tính mạng như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc khi dùng fluconazol trên bệnh nhân nặng. Với các bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV), nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, cần giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

**Dạng hỗn dịch:** Chế phẩm fluconazol hỗn dịch chứa sucrose, không sử dụng trên bệnh nhân không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose và thiếu hụt sucrase-isomaltase.

**Vận hành máy móc:** Bệnh nhân lái xe hay vận hành máy móc trong thời gian sử dụng fluconazol cần được lưu ý rằng thuốc có thể gây chóng mặt, co giật.

### Thời kỳ mang thai

Hiện chưa đầy đủ bằng chứng về việc dùng fluconazol trong thời kỳ mang thai, tuy nhiên đã có báo cáo về ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi. Một nghiên cứu quan sát cho thấy nguy cơ sảy thai tăng nếu dùng fluconazol trong 3 tháng đầu. Đã có các báo cáo về nhiều dị dạng bẩm sinh ở trẻ khi mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg/ngày) trong ít nhất 3 tháng để điều trị nấm do *Coccidioides*, tuy nhiên mối liên quan giữa thuốc và nguy cơ dị tật là chưa rõ. Nghiên cứu trên động vật cũng ghi nhận ảnh hưởng tương tự trên thai.

Không dùng fluconazol trong thời gian ngắn trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết. Không dùng fluconazol dài ngày trong thời kỳ mang thai trừ trường hợp đe dọa tính mạng. Trường hợp fluconazol liều cao liên tục là lựa chọn điều trị duy nhất trong giai đoạn mang thai 3 tháng đầu, cần thông báo với bệnh nhân về nguy cơ có thể xảy ra cho thai.

### Thời kỳ cho con bú

Fluconazol được bài tiết vào sữa ở nồng độ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết tương. Chưa rõ nguy cơ của fluconazol lên trẻ sơ sinh bú mẹ, nhưng an toàn của thuốc đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh. Trường hợp dùng fluconazol 1 liều duy nhất 200 mg hoặc thấp hơn, có thể duy trì việc cho con bú. Không nên dùng fluconazol đa liều và liều cao trong thời kỳ cho con bú.

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

Thần kinh: đau đầu.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Gan mật: tăng các enzym alkaline phosphatase, ASAT, ALAT.

Da: ban đỏ.

**Ít gặp**

Máu: thiếu máu.

Tâm thần: mất ngủ, ngủ gà.

TKTW: co giật, choáng váng, loạn cảm, thay đổi cảm giác.

Thính giác: chóng mặt.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm thèm ăn.

Tiêu hóa: khó tiêu, đầy hơi, chán ăn, táo bón, khô miệng.

Thận và tiết niệu: thay đổi xét nghiệm chức năng thận.

Gan mật: ứ mật, tổn thương tế bào gan, vàng da, tăng đáng kể bilirubin toàn phần.

Da và mô dưới da: nổi ban, ngứa, tăng tiết mồ hôi.

Cơ xương: đau cơ.

Khác: mệt mỏi, suy nhược, sốt.

**Hiếm gặp**

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: phản ứng phản vệ, ngứa.

TKTW: run.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng cholesterol huyết, triglycerid huyết, hạ kali huyết.

Tim: Rối loạn nhịp thất (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh).

Gan mật: hoại tử gan, suy gan, viêm gan.

Da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), rụng tóc, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phù mắt.

**Rất hiếm gặp**

Miễn dịch: phù mạch.

Chưa xác định được tần suất:

Mày đay.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Thuốc được dùng theo đường uống (dạng hỗn dịch hoặc viên nén, viên nang) hoặc truyền tĩnh mạch. Do hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa nên liều uống cũng bằng liều truyền tĩnh mạch. Chỉ nên truyền tĩnh mạch fluconazol cho bệnh nhân không dung nạp hoặc không thể dùng đường uống. Nên chuyển dạng tiêm sang uống ngay khi có thể.

Thời điểm uống fluconazol không liên quan đến bữa ăn.

Truyền tĩnh mạch fluconazol với tốc độ tối đa 10 ml/phút. Ở trẻ em, tốc độ truyền không quá 5 ml/phút. Đối với trẻ sinh non, thời gian truyền không dưới 15 phút. Trên bệnh nhân cần hạn chế natri hoặc dịch, cần lưu ý chế phẩm fluconazol chứa muối cần truyền dài hơn. Liều dùng và thời gian điều trị tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Điều trị phải liên tục cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm cho bệnh tái phát.

**Liều dùng**

Liều dùng cho người lớn:

Chỉ định	Đường dùng	Liều dùng	Thời gian điều trị
<b>Điều trị nhiễm nấm</b>			
Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Uống; truyền tĩnh mạch	Ngày đầu 400 mg; những ngày sau 200 - 400 mg, ngày 1 lần. Trường hợp đe dọa tính mạng, có thể tăng liều đến 800 mg.	Ít nhất 6 - 8 tuần. Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc Mỹ (FDA) khuyến cáo 10 - 12 tuần sau khi cấy dịch não tủy cho kết quả âm tính.
Nhiễm nấm <i>Coccidioides</i>	Uống	200 - 400 mg, ngày 1 lần. Cần nhắc liều 800 mg, ngày 1 lần cho trường hợp bệnh màng não.	1 - 2 năm hoặc kéo dài hơn tùy thuộc bệnh cảnh.
<i>Candida</i> toàn thân	Uống; truyền tĩnh mạch	Ngày đầu 800 mg; những ngày sau 400 mg, ngày 1 lần.	Chưa được thiết lập đầy đủ. Đối với <i>Candida</i> huyết: ít nhất 2 tuần sau khi mẫu máu đầu tiên cho kết quả âm tính và hết triệu chứng
<i>Candida</i> thực quản	Uống; truyền tĩnh mạch	Ngày đầu 200 - 400 mg; những ngày sau 100 - 200 mg, ngày 1 lần	14 - 30 ngày, hoặc đến khi hết triệu chứng. Thời gian dùng có thể kéo dài hơn trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch nghiêm trọng
<i>Candida</i> đường niệu	Uống; truyền tĩnh mạch	200 - 400 mg, ngày 1 lần.	7 - 21 ngày, hoặc có thể kéo dài hơn trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch nghiêm trọng.
<i>Candida</i> phúc mạc	Uống; truyền tĩnh mạch	50 - 200 mg, ngày 1 lần.	
<i>Candida</i> âm hộ - âm đạo	Uống	Cấp tính: 150 mg, 1 liều duy nhất. Tái phát: uống 150 mg, cách mỗi 3 ngày, 3 lần (ngày 1, 4 và 7).	
<i>Candida</i> bao qui đầu	Uống	150 mg, 1 liều duy nhất	
Nấm da chân, nấm da thân, nấm bẹn	Uống	50 mg, ngày 1 lần, hoặc 150 mg, tuần 1 lần	2 - 4 tuần. Nấm da chân có thể kéo dài đến 6 tuần
Lang ben	Uống	300 - 400 mg, tuần 1 lần trong 1 - 3 tuần; hoặc 50 mg, ngày 1 lần trong 2 - 4 tuần	
Nấm móng	Uống	150 mg, tuần 1 lần	Nấm móng tay: khoảng 3 - 6 tháng; nấm móng chân: khoảng 6 - 12 tháng

<b>Dự phòng nhiễm nấm</b>			
Dự phòng tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> trên bệnh nhân có nguy cơ tái nhiễm cao	Uống; truyền tĩnh mạch	200 mg, ngày 1 lần	
Dự phòng tái phát <i>Candida</i> hầu - họng, thực quản trên bệnh nhân nhiễm HIV	Uống; truyền tĩnh mạch	100 - 200 mg, ngày 1 lần hoặc 200 mg, tuần 3 lần	
Dự phòng để giảm tần suất tái phát <i>Candida</i> âm đạo	Uống	150 mg mỗi tuần 1 lần.	6 tháng.
Dự phòng <i>Candida</i> trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính	Uống; truyền tĩnh mạch	200 - 400 mg, ngày 1 lần	Bắt đầu dự phòng vài ngày trước khi giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục đến 7 ngày sau khi lượng bạch cầu trung tính đã vượt quá 1 000/mm <sup>3</sup> .
Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> trên bệnh nhân ghép tủy	Uống; truyền tĩnh mạch	200 - 400 mg, ngày 1 lần	Bắt đầu dự phòng vài ngày trước khi giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục đến 7 ngày sau khi lượng bạch cầu trung tính vượt quá 1 000/mm <sup>3</sup> .

**Liều dùng cho trẻ em:**

Liều dùng tối đa hàng ngày ở trẻ em không vượt quá 400 mg. Dùng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch các mức liều sau:

<b>Chỉ định</b>	<b>Trẻ em 12 - 17 tuổi</b>	<b>Trẻ em 4 tuần tuổi - 11 tuổi</b>	<b>Trẻ sơ sinh (0 - 4 tuần tuổi)</b>
Điều trị viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	3, 6, 12 mg/kg tương ứng với các mức liều 100, 200, 400 mg ở người lớn	6 - 12 mg/kg, ngày 1 lần.	Mức liều theo cân nặng tương tự liều cho trẻ 4 tuần tuổi - 11 tuổi. Khoảng cách liều là 72 giờ đối với trẻ 2 tuần đầu sau khi sinh; 48 giờ đối với trẻ 2 - 4 tuần sau khi sinh.
Điều trị <i>Candida</i> toàn thân		6 - 12 mg/kg, ngày 1 lần	
Điều trị <i>Candida</i> niêm mạc		Ngày đầu 6 mg/kg; những ngày sau 3 mg/kg, ngày 1 lần.	
Dự phòng <i>Candida</i> trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch		3 - 12 mg/kg, ngày 1 lần	
Dự phòng tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>		6 mg/kg, ngày 1 lần	

**Bệnh nhân suy thận:**

Không cần hiệu chỉnh liều trong trường hợp dùng 1 liều duy nhất. Trường hợp dùng đa liều fluconazol, dùng liều đầu giữ nguyên theo khuyến cáo, các liều sau được hiệu chỉnh dựa theo độ thanh thải creatinin như sau:

<b>Độ thanh thải creatinin (ml/phút)</b>	<b>Tỷ lệ % so với liều khuyến cáo</b>
> 50	100%
< 50 và không kèm thâm tách máu	50%
Người bệnh thâm tách máu	100% sau mỗi lần thâm tách; vào ngày không thâm tách, dùng 50% liều khuyến cáo nếu Cl <sub>cr</sub> < 50 ml/phút.

**Bệnh nhân suy gan:**

Dữ liệu dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế, do đó cần thận trọng khi sử dụng fluconazol trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

**Tương tác thuốc****Tương tác làm tăng nồng độ và độc tính của thuốc dùng đồng thời với fluconazol**

Fluconazol là chất ức chế mạnh CYP2C9 và ức chế trung bình CYP3A4, nên có thể làm tăng nồng độ của các chất chuyển hóa qua các isoenzym này khi dùng đồng thời. Tác dụng ức chế enzym của fluconazol kéo dài 4 - 5 ngày sau khi ngừng fluconazol do nửa đời thải trừ của fluconazol dài.

**Tương tác chống chỉ định hoặc tránh phối hợp:**

**Astemizol (cơ chất của CYP3A4):** Fluconazol có thể làm giảm thải trừ dẫn đến tăng nồng độ astemizol trong huyết tương khi dùng đồng thời, có thể gây kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này (tuy nhiên, astemizol hiện nay không còn được lưu hành trên thị trường).

**Cisaprid (cơ chất của CYP3A4):** Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng phụ nguy hiểm trên tim (bao gồm cả xoắn đỉnh). Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

**Pimozid:** Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa của pimozid và làm tăng nồng độ của pimozid trong huyết tương, dẫn đến kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

**Quinidin:** Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa của quinidin và làm tăng nồng độ của quinidin trong huyết tương, dẫn đến kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

**Terfenadin (cơ chất của CYP3A4):** Đã ghi nhận rối loạn nhịp tim nghiêm trọng do kéo dài khoảng QT trên bệnh nhân dùng đồng thời thuốc kháng nấm azol và terfenadin. Dùng fluconazol liều hàng ngày từ 400 mg trở lên làm tăng đáng kể nồng độ terfenadin khi dùng đồng thời. Chống chỉ định phối hợp fluconazol liều từ 400 mg trở lên với terfenadin. Cần giám sát cẩn thận khi phối hợp fluconazol liều hàng ngày thấp hơn 400 mg với terfenadin.

**Voriconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4):** Tránh dùng đồng thời voriconazol và fluconazol. Nếu voriconazol được bắt đầu trong vòng 24 giờ sau liều fluconazol cuối cùng, cần giám sát độc tính liên quan đến voriconazol.

**Tương tác thận trọng khi phối hợp:**

**Alcaloid dừa cạn:** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của alcaloid dừa cạn (như vincristin và vinblastin), dẫn đến độc tính trên thần kinh, có thể do fluconazol ức chế chuyển hóa các thuốc này qua CYP3A4.

**Alfentanil (cơ chất của CYP3A4):** Fluconazol có thể làm giảm thanh thải và kéo dài nửa đời thải trừ của alfentanil khi dùng đồng thời. Hiệu chỉnh liều alfentanil nếu cần.

**Amitriptylin, nortriptylin (cơ chất của CYP2D6):** Fluconazol có thể làm tăng tác dụng của amitriptylin và nortriptylin khi dùng đồng thời. Hiệu chỉnh liều amitriptylin và nortriptylin nếu cần.

**Các chất ức chế HMG-CoA reductase (cơ chất của CYP2C9 hoặc CYP3A4):** Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi fluconazol dùng đồng thời với các thuốc ức chế HMG-CoA chuyển hóa qua CYP3A4 như atorvastatin và simvastatin, hoặc chuyển hóa qua CYP2C9 như fluvastatin. Trường hợp phải dùng phối hợp fluconazol và các thuốc này, cần giám sát triệu chứng bệnh cơ và tiêu cơ vân, đồng thời giám sát nồng độ creatinin kinase. Dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase nếu nồng độ creatinin kinase tăng cao hoặc nghi ngờ bệnh cơ hay tiêu cơ vân.

**Các thuốc NSAID:** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ của các thuốc NSAID chuyển hóa qua CYP2C9 (ví dụ naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Cần giám sát thường xuyên độc tính của các NSAID và hiệu chỉnh liều của NSAID nếu cần.

**Carbamazepin (cơ chất của CYP3A4):** Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của carbamazepin, tăng độc tính. Hiệu chỉnh liều carbamazepin nếu cần thông qua theo dõi nồng độ carbamazepin.

**Celecoxib (cơ chất của CYP2C9):** Dùng đồng thời fluconazol và celecoxib có thể làm tăng nồng độ đỉnh (68%) và AUC (134%) của celecoxib. Giảm nửa liều celecoxib khi dùng đồng thời với fluconazol nếu cần.

**Chẹn kênh calci (cơ chất của CYP3A4):** Một số thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin (nifedipin, isradipin, amlodipin và felodipin) được chuyển hóa qua CYP3A4, do đó fluconazol có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này khi dùng đồng thời. Cần giám sát thường xuyên tác dụng không mong muốn của các thuốc này khi dùng đồng thời với fluconazol.

**Ciclosporin (cơ chất của CYP3A4):** Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đặc biệt ở người ghép thận. Cần theo dõi cẩn thận creatinin huyết thanh và nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang dùng điều trị bằng fluconazol và hiệu chỉnh liều dùng ciclosporin nếu cần thiết (dựa vào nồng độ ciclosporin).

**Dẫn chất benzodiazepin (cơ chất của CYP3A4):** Fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ của midazolam, triazolam, làm tăng tác dụng trên tâm thần vận động của benzodiazepin. Tác dụng lên midazolam mạnh hơn nếu fluconazol dùng đường uống so với fluconazol dùng đường tĩnh mạch. Cần nhắc giảm liều benzodiazepin và giám sát bệnh nhân cẩn thận.

**Fentanyl:** Fluconazol có thể làm chậm thải trừ fentanyl, dẫn đến tăng nồng độ của fentanyl, có thể gây suy hô hấp, thậm chí tử vong khi dùng đồng thời 2 thuốc này.

**Halofantrin:** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do fluconazol ức chế CYP3A4.

**Losartan (cơ chất của CYP2C9):** Fluconazol ức chế chuyển hóa của losartan và chất chuyển hóa khi dùng đồng thời. Cần giám sát liên tục huyết áp của bệnh nhân.

**Methadon:** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ của methadon. Có thể cần hiệu chỉnh liều methadon.

**Phenytoin (cơ chất của CYP2C9):** Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương dẫn đến ngộ độc phenytoin. Phải giám sát thận trọng khi dùng đồng thời phenytoin và fluconazol.

**Prednison:** Đã ghi nhận trường hợp bệnh nhân ghép gan được điều trị bằng prednison xuất hiện suy thượng thận cấp sau khi ngừng fluconazol sau 3 tháng sử dụng đồng thời. Việc dùng fluconazol có thể gây tăng hoạt tính của CYP3A4, dẫn đến tăng chuyển hóa prednison. Bệnh nhân điều trị kéo dài bằng fluconazol phối hợp với prednison cần được giám sát cẩn thận nguy cơ suy thượng thận cấp khi ngừng fluconazol.

**Rifabutin (cơ chất của CYP3A4):** Dùng đồng thời fluconazol và rifabutin sẽ làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết tương. Cần giám sát bệnh nhân cẩn thận khi phối hợp 2 thuốc này.

**Saquinavir:** Fluconazol có thể làm tăng AUC (50%) và nồng

độ đỉnh (55%) của saquinavir, và làm giảm thanh thải (50%) saquinavir do ức chế chuyển hóa của saquinavir qua CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Hiệu chỉnh liều saquinavir nếu cần.

**Sirolimus (cơ chất của CYP3A4):** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của sirolimus do ức chế chuyển hóa của sirolimus qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Hiệu chỉnh liều sirolimus dựa vào nồng độ của thuốc trong máu nếu cần.

**Theophyllin:** Fluconazol làm tăng nồng độ theophyllin trong huyết thanh và có thể dẫn đến ngộ độc. Do đó phải theo dõi nồng độ theophyllin trên bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và theophyllin.

**Thuốc chống đông máu nhóm coumarin:** Thời gian prothrombin có thể tăng khi bệnh nhân dùng fluconazol đồng thời với thuốc chống đông nhóm coumarin (như warfarin). Đã có các báo cáo xuất huyết (như bầm tím, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, tiêu ra máu, đi ngoài phân đen) liên quan đến tăng thời gian prothrombin trên bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và warfarin. Cần theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin khi dùng phối hợp này.

**Thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurê (cơ chất của CYP2C9):** Fluconazol có thể làm giảm chuyển hóa và do đó làm tăng nồng độ các thuốc tolbutamid, glyburid hoặc glipizid, dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết. Đã ghi nhận trường hợp tử vong do hạ đường huyết liên quan đến phối hợp fluconazol và glyburid. Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylurê nào khác, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu và phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường khi cần.

**Thuốc tránh thai đường uống (cơ chất của CYP3A4):** Fluconazol liều hàng ngày từ 200 mg trở lên làm tăng AUC và của ethinyl estradiol và levonorgestrel. Fluconazol đa liều ở mức liều này dường như không ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc tránh thai phối hợp.

**Tofacinib:** Nồng độ và tác dụng của tofacinib tăng lên khi dùng cùng lúc với fluconazol. Cần giảm liều tofacinib (từ 5 mg, ngày 2 lần xuống 5 mg, ngày 1 lần).

**Vitamin A:** Đã có báo cáo về bệnh nhân dùng đồng thời acid retinoid và fluconazol xuất hiện độc tính trên thần kinh trung ương (đau đầu giả u não), tác dụng này mất đi sau khi ngừng fluconazol.

**Tacrolimus (cơ chất của CYP3A4):** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của tacrolimus đường uống lên 5 lần do ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 ở ruột, có thể gây độc tính trên thận. Dược động học của tacrolimus đường tiêm không thay đổi. Nếu dùng đồng thời fluconazol và tacrolimus đường uống, cần giảm liều tacrolimus dựa vào nồng độ thuốc trong huyết tương.

**Zidovudin:** Fluconazol làm tăng nồng độ đỉnh, AUC của zidovudin đường uống khoảng 84% và 74% do làm giảm thanh thải của zidovudin. Cần giám sát phản ứng có hại của zidovudin, cần nhắc giảm liều zidovudin. Tương tác làm giảm nồng độ và tác dụng của fluconazol.

**Rifampicin (gây cảm ứng CYP450):** Rifampicin làm tăng chuyển hóa của fluconazol khi dùng đồng thời. Cần nhắc tăng liều fluconazol khi dùng phối hợp với rifampicin.

#### **Tương tác làm tăng nồng độ và tác dụng của fluconazol**

**Hydrochlorothiazid:** Dùng đồng thời hydrochlorothiazid đa liều và fluconazol trên người tình nguyện có thể làm tăng nồng độ của fluconazol 40%. Ảnh hưởng này không nhất thiết phải hiệu chỉnh liều của fluconazol.

#### **Tương tác làm tăng độc tính của fluconazol và thuốc phối hợp**

**Erythromycin:** Dùng đồng thời fluconazol và erythromycin có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh), thậm chí tử vong. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

**Cyclophosphamid:** Dùng đồng thời fluconazol và cyclophosphamid có thể gây tăng nồng độ bilirubin và creatinin trong huyết thanh. Cần lưu ý đến nguy cơ này khi phối hợp hai thuốc.

**Tương kỵ**

Fluconazol tương kỵ với nhiều thuốc, bao gồm amphotericin, ampicilin, calci gluconat, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim, cloramphenicol natri succinat, clindamycin phosphat, co-trimoxazol, diazepam, digoxin, furosemid, imipenem/cilastatin, pantoprazol.

Không được pha trộn fluconazol với các thuốc khác để truyền tĩnh mạch, trừ các dung dịch tiêm truyền sau: glucose 20%, Ringer's, Hartmann's, natri clorid 0,9%, natri carbonat 4,2%, kali clorid.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Quá liều fluconazol có thể xuất hiện khó chịu đường tiêu hóa và các phản ứng trên da (ban, ngứa). Đã ghi nhận trường hợp bệnh nhân quá liều fluconazol xuất hiện ảo giác và hoang tưởng. Trên chuột nhất và chuột cống dùng fluconazol liều rất cao, xuất hiện giảm cử động và hô hấp, tiểu ra máu, tăng tiết nước bọt, tiểu không kiểm soát, mất cân bằng, tím tái, co giật dẫn đến tử vong.

**Xử trí:** Điều trị triệu chứng và rửa dạ dày nếu cần. Thẩm tách máu trong 3 giờ có thể làm giảm 50% nồng độ fluconazol trong máu.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

**FLUCYTOSIN**

**Tên chung quốc tế:** Flucytosine.

**Mã ATC:** D01AE21; J02AX01.

**Loại thuốc:** Thuốc chống nấm toàn thân, dẫn chất fluoropyrimidin.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 250 mg, 500 mg.

Dịch truyền: 2,5 g/250 ml dung dịch natri clorid 0,9%.

**Dược lực học**

Flucytosin là một chất kháng chuyển hóa dẫn chất fluoropyrimidin có tác dụng kìm nấm hay diệt nấm nhạy cảm tùy theo nồng độ thuốc. Cơ chế tác dụng của flucytosin gồm có 2 khả năng: Flucytosin được hấp thu vào trong tế bào nấm nhạy cảm thông qua tác dụng của cytosin permease đặc hiệu của nấm. Trong tế bào nấm, flucytosin được chuyển thành fluorouracil (5-FU) nhờ enzym cytosin deaminase và sau một vài lần chuyển hóa trung gian được chuyển thành 5-fluorouridin triphosphat (FUTP); FUTP sát nhập vào RNA nấm và ngăn cản tổng hợp protein. 5-FU cũng được chuyển thành 5-fluorodeoxyuridin monophosphat nhờ uracil phosphoribosyltransferase. Chất này ức chế một cách không cạnh tranh thymidylat synthetase và cản trở tổng hợp DNA.

**Phổ tác dụng:** Flucytosin có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống một số chủng nấm *Candida* và *Cryptococcus*. Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với một số chủng *Chromomycosis*, *Aspergillus*.

**Kháng thuốc:** Một số chủng *Candida* hoặc *Cryptococcus* kháng flucytosin đã được phân lập ở một số người bệnh chưa bao giờ được điều trị bằng flucytosin và một số chủng *Candida*, *C. neoformans* hoặc *cladosporum* kháng thuốc cũng đã xuất hiện ở người bệnh đang dùng flucytosin uống đơn độc hay phối hợp với amphotericin tiêm tĩnh mạch. Kháng thuốc có thể xuất hiện khi điều trị kéo dài flucytosin đơn độc. Tỷ lệ *Candida* kháng thuốc biến thiên từ 4 - 15,5% trong một số nghiên cứu, có thể tới 50% ở một số nghiên cứu khác.

Kháng thuốc có thể có liên quan đến đột biến tác động đến sản xuất các enzym (như uridin monophosphat pyrophosphorylase, cytosin permease, cytosin deaminase) cần thiết để thuốc có tác dụng. Kháng thuốc cũng có thể do đột biến làm tăng sản xuất pyrimidin. Không có kháng chéo giữa flucytosin và amphotericin B tiêm tĩnh mạch.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Flucytosin được hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường

uống. Thức ăn làm giảm tốc độ nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sinh khả dụng khoảng 78 - 89%. Nồng độ đỉnh trong máu 30 - 40 microgam/ml, đạt trong vòng 2 giờ sau khi cho người bình thường uống liều 2 g và có thể kéo dài 4 - 6 giờ trên bệnh nhân suy thận.

Ở trẻ sơ sinh dùng flucytosin uống với liều 25 mg, 50 mg hoặc 100 mg/kg/ngày để điều trị nhiễm *Candida* toàn thân, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh sau 5 ngày điều trị là 19,6; 27,7 và 83,9 microgam/ml, tương ứng, và thời gian trung bình đạt được nồng độ đỉnh là 2,5 giờ. Có thay đổi nhiều giữa nồng độ trong huyết thanh của các bệnh nhi, không tương quan với tuổi thai. Một số trẻ sơ sinh có nồng độ flucytosin huyết thanh lớn hơn 100 microgam/ml.

Ở người suy thận, nồng độ đỉnh flucytosin huyết thanh cao hơn, kéo dài hơn và chậm đạt được mức tối đa hơn so với người có chức năng thận bình thường. Ở người suy thận, nồng độ đỉnh có thể cao hơn 50% so với người có chức năng thận bình thường.

Nồng độ flucytosin huyết thanh đã được khuyến cáo phải lớn hơn 25 microgam/ml để ngăn chặn xuất hiện các chủng kháng thuốc, nhưng không được vượt quá 100 microgam/ml để tránh nhiễm độc.

**Phân bố:** Flucytosin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể (gan, thận, lách, tim, dịch thể và dịch phế quản). Thể tích phân bố của thuốc trong khoảng 0,5 - 1,0 lít/kg. Tỷ lệ gắn thuốc với protein huyết tương thấp (< 5%).

**Chuyển hóa:** Chỉ một lượng nhỏ flucytosin được chuyển hóa. Vi khuẩn đường ruột có thể có vai trò trong chuyển hóa flucytosin thành 5-fluorouracil (5-FU). Ngoài ra, 5-FU còn được giải phóng từ các tế bào nấm bị chết. Tỷ lệ AUC của 5-FU so với nồng độ flucytocin trong huyết tương là 4%.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của flucytosin dao động từ 2,4 - 6 giờ ở người có chức năng thận bình thường. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nửa đời thải trừ trung bình là 85 giờ (từ 29,9 - 250 giờ).

Khoảng 90% liều uống được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Flucytosin không hấp thu thải trừ vào phân. Flucytosin được loại bỏ ngay khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc.

**Chỉ định**

Nhiễm nấm toàn thân nặng do các chủng nhạy cảm bao gồm *Candida*, *Cryptococcus*, *Chromomycosis*, *Aspergillus*:

*Candida:* Nhiễm trùng huyết, viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng tiết niệu.

*Cryptococcus:* Viêm màng não, nhiễm trùng phổi, ít dữ liệu trên nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng đường tiết niệu.

Trong điều trị viêm màng não do *Cryptococcus* và nhiễm *Candida* toàn thân nặng, flucytosin được khuyến cáo phối hợp với amphotericin B. Phối hợp này còn có thể để điều trị các nhiễm trùng nặng và kéo dài do các chủng khác. Trường hợp điều trị viêm màng não do *Cryptococcus* có xuất hiện độc tính của amphotericin B, có thể phối hợp flucytocin với fluconazol, tuy nhiên phối hợp này ít dùng hơn phối hợp flucytocin và amphotericin B.

**Chống chỉ định**

Đị ứng với flucytosin.

Phối hợp với các thuốc kháng virus cấu trúc nucleoside như ganciclovir và valganciclovir, brivudin, sorivudin và các thuốc tương tự (ức chế không hồi phục enzym dihydropyrimidin dehydrogenase).

Phụ nữ cho con bú.

**Thận trọng**

Nên giám sát nồng độ flucytosin huyết thanh và điều chỉnh liều để nồng độ thuốc trong huyết thanh dưới 100 microgam/ml.

Phải hết sức thận trọng khi dùng flucytosin cho người suy giảm chức năng thận vì thuốc bài xuất chủ yếu qua thận và thương tổn