

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

thận có thể dẫn đến tích lũy thuốc. Cần điều chỉnh liều cho người suy thận.

Không nên cho người suy thận dùng flucytosin nếu không có phương tiện để theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Chỉ định phải rất thận trọng đối với người suy tủy hoặc rối loạn tạo máu. Người bệnh có thể dễ bị suy tủy hơn nếu: Bị mắc bệnh về máu, đang điều trị bằng tia xạ hay các thuốc ức chế tủy xương, có tiền sử điều trị từ trước bằng các thuốc đó hoặc tia xạ.

Trước và trong quá trình điều trị, cần tiến hành làm công thức máu và các xét nghiệm chức năng gan, thận và chất điện giải (vì có thể gây hạ kali huyết). Các xét nghiệm này được thực hiện ít nhất hàng tuần ở bệnh nhân suy thận hoặc rối loạn tạo máu.

Khi tính lượng dịch và chất điện giải cho người suy thận, suy tim hoặc mất cân bằng điện giải, phải khấu trừ thể tích và hàm lượng natri của dịch truyền flucytosin.

Flucytosin được chuyển hóa 1 phần thành 5-flourouracil có thể gây độc tính trên sinh sản. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần phải sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong thời gian điều trị và 1 tháng sau điều trị. Nam giới (hoặc bạn tình của nữ giới trong độ tuổi sinh sản) phải sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị hoặc 3 tháng sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có khả năng gây quái thai trên chuột nhắt và chuột cống ở liều bằng 0,27 lần liều tối đa dùng cho người. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về sử dụng flucytosin ở phụ nữ mang thai. Thuốc chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích trị liệu vượt trội so với khả năng gây hại cho thai. Trường hợp thuốc được sử dụng trong thời kỳ mang thai, cần giám sát trước sinh và sau sinh. Nếu dùng thuốc đến gần lúc sinh, cần theo dõi (huyết học và chức năng gan) của trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về dùng flucytosin trong thời gian cho con bú và về số lượng thuốc bài tiết qua sữa. Tuy nhiên do khả năng có thể gây ra ADR cho trẻ đang bú mẹ. Không dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú, hoặc không cho con bú nếu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phổ biến nhất của flucytosin là ức chế các mô tăng sinh nhanh, đặc biệt tủy xương và niêm mạc đường tiêu hóa. Nguy cơ nhiễm độc tủy xương tăng khi nồng độ thuốc cao (như 100 microgam/ml hoặc hơn) và kéo dài, đặc biệt ở người có suy thận hoặc suy giảm miễn dịch. Suy tủy có thể không hồi phục và tử vong.

Thường gặp

Tiêu hóa: ỉa chảy, buồn nôn và nôn.

Da: phát ban da.

Biểu hiện khác: hạ đường huyết, hạ kali huyết.

Ít gặp

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt, lơ mơ, co giật.

Tâm thần: lú lẫn, ảo giác.

Hiếm gặp

Tim mạch: ngừng tim, nhiễm độc cơ tim, rối loạn tâm thất.

Hô hấp: ngừng hô hấp, đau ngực, khó thở.

Da: ngứa, phát ban, nhạy cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: nôn, đau bụng, chán ăn, khô miệng, loét hành tá tràng, xuất huyết đường tiêu hóa, tổn thương gan cấp có thể gây tử vong ở những người bệnh suy nhược, rối loạn chức năng gan, vàng da, tăng bilirubin, viêm đại tràng thể loét.

Sinh dục - tiết niệu: tăng nitơ huyết, tăng creatinin, đái ra tinh thể, suy thận.

Huyết học: thiếu máu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm cả 3 dòng tế bào máu.

Thần kinh: mất điều hòa, giảm sức nghe, dị cảm, liệt rung, viêm dây thần kinh ngoại vi, sốt, chóng mặt, an thần, loạn tâm thần.

Khác: mệt mỏi, yếu, dị ứng, hội chứng Lyell.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi chức năng thận (nồng độ creatinin huyết thanh), các chỉ số huyết học và chức năng gan (phosphatase kiềm, GOT, GPT) thường xuyên, ít nhất 1 lần 1 tuần trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc rối loạn tạo máu. Ngừng thuốc nếu nghi ngờ có độc tính của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

Viên nang: 50 - 150 mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ, uống cách nhau 6 giờ. Dùng liều thấp hơn nếu có ure hay creatinin huyết tăng, hoặc có những dấu hiệu suy thận khác.

Tiêm - truyền: 200 mg/kg/ngày, chia thành 4 liều. Ở những người bệnh đáp ứng tốt, có thể chỉ cần 100 - 150 mg/kg/ngày là đủ. Dung dịch 1% cần truyền trong 20 - 40 phút. Dùng dụng cụ truyền có bộ phận lọc 15 micron. Có thể truyền trực tiếp vào tĩnh mạch, qua cathete tĩnh mạch trung tâm hay truyền qua màng bụng. Thông thường, tiêm truyền rất ít khi quá 1 tuần; trừ trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus*, khi đó phải tiếp tục ít nhất trong 4 tháng. Phải điều chỉnh liều flucytosin để có nồng độ thuốc thấp nhất trong huyết thanh 25 - 50 microgam/ml. Điều này đặc biệt quan trọng đối với người bị AIDS vì dễ bị nhiễm độc tủy.

Suy thận:

Đường uống: Liều ban đầu có thể thấp hơn mức liều khuyến cáo, sau đó hiệu chỉnh liều để tránh tích lũy thuốc.

Hiệu chỉnh liều tiêm truyền theo Cl_{cr} : Từ 20 - 40 ml/phút: 50 mg/kg, 12 giờ/lần; từ 10 - 20 ml/phút: 50 mg/kg, 24 giờ/lần; dưới 10 ml/phút: Liều khởi đầu là 50 mg/kg, những liều tiếp theo phải tính toán tùy theo kết quả theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong huyết thanh. Khoảng nồng độ thuốc trong huyết thanh có tác dụng là 25 - 50 microgam/ml, không được vượt quá 80 microgam/ml. Người bệnh chạy thận nhân tạo cách 48 - 72 giờ/lần, có thể cho 1 liều 20 - 50 mg/kg sau mỗi lần chạy thận nhân tạo.

Người cao tuổi

Liều giống như đối với người lớn; cần chú ý đặc biệt đến chức năng thận.

Trẻ em

Liều uống hay truyền tĩnh mạch trong 20 - 40 phút đối với trẻ sơ sinh là 50 mg/kg mỗi 12 giờ; đối với trẻ trên 1 tháng tuổi là 50 mg/kg mỗi 6 giờ, trường hợp nhạy cảm có thể dùng liều 25 - 37,5 mg mỗi 6 giờ. Trong phác đồ phối hợp để điều trị viêm màng não do *Cryptococcus*, liều khuyến cáo là 25 mg/kg mỗi 6 giờ.

Liều dùng trong một số chỉ định

Nhiễm *Candida* ở hệ TKTW: Uống 25 mg/kg, 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch trong vài tuần, tiếp theo là uống fluconazol đơn độc. Điều trị chống nấm phải tiếp tục cho tới khi các dấu hiệu, triệu chứng bất thường của hệ TKTW và X-quang hết.

Trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm HIV bị nhiễm *Candida* toàn thân (bao gồm cả viêm não, màng não): Uống 100 - 150 mg/kg/ngày, chia làm 4 liều bằng nhau, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch. Điều trị phải được tiếp tục trong 2 - 3 tuần, sau khi chứng minh được không còn *Candida* trong máu, hết các triệu chứng do nấm và không còn giảm bạch cầu trung tính.

Viêm đường tiết niệu do *Candida*:

Điều trị viêm bàng quang có triệu chứng do *Candida* đã kháng fluconazol: Uống 25 mg/kg, 4 lần/ngày trong 7 - 10 ngày.

Viêm thận - bể thận do *Candida* kháng fluconazol: Uống 25 mg/kg, 4 lần/ngày đơn độc hoặc phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh

mạch trong 2 tuần. Điều trị tiếp tục cho tới khi hết các triệu chứng và cấy nước tiểu âm tính đối với *Candida*.

Viêm nội nhãn do *Candida* nặng: Uống 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch. Thời gian điều trị ít nhất 4 - 6 tuần, cần kiểm tra nhiều lần xem có hết tổn thương không.

Viêm nội tâm mạc do *Candida*: Uống 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch. Nếu viêm nội tâm mạc do *Candida* nhạy cảm với fluconazol, có thể chuyển sang fluconazol đơn độc qua đường uống sau khi bệnh nhân ổn định và lâm sàng không còn *Candida* trong máu nữa.

Nhiễm *Cryptococcus*: Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, trẻ em nhiễm HIV: Liệu pháp cảm ứng: Flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp với amphotericin B tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, cho tới khi có chứng cứ rõ ràng có cải thiện lâm sàng và cấy dịch não tủy âm tính đối với nấm. Sau đó, củng cố bằng fluconazol đơn độc qua đường uống trong ít nhất 8 tuần.

Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, nhiễm HIV nhưng không dung nạp được amphotericin B tĩnh mạch: Liệu pháp cảm ứng: Flucytosin uống 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp cùng với fluconazol uống, trong 4 - 6 tuần (đối với trẻ em, có thể tiêm tĩnh mạch fluconazol hoặc uống ít nhất trong 2 tuần), sau đó củng cố bằng fluconazol đơn độc uống hoặc tĩnh mạch trong ít nhất 8 tuần.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa hệ TKTW ở trẻ em: Liệu pháp cảm ứng: Flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, phối hợp cùng với amphotericin B tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, sau đó củng cố bằng fluconazol uống duy nhất trong ít nhất 8 tuần.

Đối với trẻ em không nhiễm HIV và không ghép cơ quan, liệu pháp cảm ứng phải tiếp tục ít nhất trong 4 tuần (6 tuần đối với người có biến chứng thần kinh) trước khi bắt đầu liệu pháp củng cố.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa (không vào hệ TKTW) hoặc nhiễm phổi nặng ở trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm HIV: Uống 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần, cùng với amphotericin B tiêm tĩnh mạch. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng, vị trí và mức độ nặng.

Tương tác thuốc

Phối hợp làm giảm tác dụng của flucytosin: Cytosin arabinosid (cytarabin) là một thuốc chống ung thư gây mất tác dụng chống nấm của flucytosin do cơ chế ức chế cạnh tranh.

Phối hợp làm tăng tác dụng của flucytosin: Các thuốc làm suy giảm chức năng lọc cầu thận có thể kéo dài nửa đời sinh học của flucytosin. Đã có thông báo về tác dụng hiệp đồng chống nấm giữa flucytosin với các kháng sinh loại polyen, đặc biệt là amphotericin B.

Tương kỵ

Không được cho thêm hoặc trộn bất cứ chất nào vào dịch truyền flucytosin. Dịch truyền flucytosin có thể dùng đồng thời với các dịch truyền thông thường khác như dịch truyền muối, glucose hay glucose/muối.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều có thể gây những ADR trên lâm sàng. Nồng độ thuốc trong máu vượt quá 100 microgam/ml trong thời gian dài có thể gây tăng độc tính, đặc biệt là với đường tiêu hóa (ỉa chảy, buồn nôn và nôn), máu (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu) và gan (viêm gan).

Xử trí: Trường hợp quá liều nên rửa dạ dày ngay hoặc dùng thuốc gây nôn. Duy trì bù dịch thích hợp, nếu cần thiết truyền theo đường tĩnh mạch. Cần thường xuyên theo dõi cẩn thận các chỉ số về huyết học, chức năng gan và thận. Mọi bất thường xảy ra ở những người bệnh này đều phải có biện pháp điều trị thích hợp. Cần nhắc thăm phân máu vì có thể dễ dàng loại bỏ thuốc ở những người bệnh vô niệu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

FLUDARABIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Fludarabine phosphate

Mã ATC: L01BB05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột đông khô để pha tiêm: 50 mg.

Dung dịch tiêm: 50 mg/2 ml.

Viên nén: 10 mg.

Dược lực học

Khi vào máu, fludarabin phosphat bị chuyển hóa thành fludarabin và được vận chuyển vào tế bào. Tại đây, enzym deoxycytidin kinase xúc tác làm chuyển hóa fludarabin thành 2-fluoroarabino-furanosyladenin triphosphat (2-fluoro-ara-ATP, FATP). FATP được cho là có tác dụng độc tế bào. Trong các tế bào khỏe mạnh, tỷ lệ vận chuyển thuốc qua màng tế bào ít hơn trong các tế bào ung thư. Mặc dù cơ chế chính xác của fludarabin chưa được chứng minh cụ thể, tuy nhiên fludarabin triphosphat (FATP) cho thấy ức chế các enzym alpha-DNA polymerase, ribonucleotid reductase, DNA-primase bằng cách cạnh tranh với các cơ chất sinh học như deoxyadenosin triphosphat, kết quả là ức chế tổng hợp DNA. Cũng có bằng chứng khác cho thấy dạng phosphoryl có hoạt tính của thuốc có thể gắn kết vào sợi DNA đang phát triển như một nucleotid giả, làm cản trở sợi kéo dài thêm nên chấm dứt quá trình tổng hợp DNA, hoặc cản trở tổng hợp RNA và protein bằng cách giảm sự kết hợp uridin và leucin vào RNA và protein tương ứng. Tuy nhiên, để ức chế quá trình tổng hợp RNA và protein cần nồng độ thuốc cao hơn so với ức chế tổng hợp DNA.

Mặc dù cả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy tác dụng độc tế bào trên tế bào T nhạy cảm hơn tế bào B, nhưng thuốc vẫn có tác dụng mạnh đối với tế bào B ở bệnh nhân rối loạn tăng lympho, kể cả bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu mạn dòng lympho. Ngoài ra, tác dụng tiêu tế bào của thuốc thậm chí còn tương đối nhanh trên khối u ở bệnh bạch cầu mạn dòng lympho được đặc trưng bởi tốc độ tăng sinh thấp.

Mặc dù fludarabin có thể hiện hoạt tính kháng virus trong ống nghiệm (ví dụ: HSV-1 và HSV-2), thuốc lại hầu như không thể hiện hoạt tính kháng virus trên lâm sàng ở liều ít hơn liều gây độc với người.

Thuốc có tác dụng trên bệnh bạch cầu mạn dòng tủy hoặc lympho tái phát ở trẻ em, bệnh Waldenstrom, điều trị chống tái ghép trong ghép tế bào gốc. Thuốc đang nghiên cứu sử dụng trong điều trị u lympho non-Hodgkin độ ác tính thấp kháng thuốc hoặc thất bại với điều trị bước 1.

Dược động học

Đường tiêm

Sau khi được tiêm truyền tĩnh mạch, fludarabin phosphat nhanh chóng chuyển thành fludarabin trong 2 đến 5 phút, dạng monophosphat còn lại có nồng độ ở mức không thể phát hiện. Do đó, mặc dù thuốc được đưa vào dưới dạng fludarabin phosphat (dạng monophosphat), liều dùng và các thông số dược động học đều được tính theo fludarabin và fludarabin triphosphat.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch 25 mg/m² trong 30 phút mỗi ngày, thuốc tích lũy vừa phải trong máu với nồng độ đạt tăng gấp 2 lần sau 5 ngày điều trị. C_{max} đạt được khoảng 2 giờ sau khi tiêm truyền. AUC của fludarabin trong máu và fludarabin triphosphat trong nguyên bào tỷ lệ với liều. Lượng fludarabin liên hợp với acid nucleic và lượng fludarabin triphosphat tích lũy nội bào được ghi nhận có tương quan trực tiếp và tỷ lệ thuận với nhau. Ở bệnh nhân không bị ung thư bạch cầu, sự giảm số lượng bạch cầu tỷ lệ với nồng độ