

cơ nặng và tiêu cơ vân. Cần giám sát enzym CPK ở bệnh nhân trên 70 tuổi, nghiện rượu, suy giáp, suy giảm chức năng thận, hoặc bệnh nhân có tiền sử bán thân hoặc gia đình bị các rối loạn về cơ.

**Thời kỳ mang thai**

Gemfibrozil qua nhau thai. Chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng dùng gemfibrozil cho phụ nữ mang thai; không nên dùng gemfibrozil trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích không vượt trội so với nguy cơ cho mẹ và thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Không biết gemfibrozil có phân bố vào trong sữa người hay không. Vì gemfibrozil có khả năng gây những ADR nghiêm trọng trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ, nên tránh không cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

ADR của gemfibrozil nói chung ít gặp và nhẹ, tuy nhiên, vì có những điểm giống nhau về hóa học, dược lý và lâm sàng với clofibrat, nên gemfibrozil có thể có cùng ADR như clofibrat. Những ADR thường gặp của gemfibrozil ở đường tiêu hóa đôi khi khá nặng đến mức phải ngừng thuốc.

*Thường gặp*

Tiêu hóa: khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, táo bón, đầy hơi. Gan: sỏi mật.

TKTW: mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Da: eczema, ban da.

*Ít gặp*

Tim mạch: rung nhĩ.

*Hiếm gặp*

TKTW: tăng cảm, chóng mặt, ngủ lơ mơ, buồn ngủ, trầm cảm, xuất huyết não.

Tiêu hóa: viêm túi mật, viêm ruột thừa cấp tính, viêm tụy cấp, vàng da ứ mật, viêm gan, sỏi mật, bất thường chức năng gan.

Sinh dục: suy giảm chức năng tinh dục, rối loạn cương dương.

Thần kinh, cơ và xương: dị cảm, tiêu cơ vân, viêm cơ, yếu cơ, đau tay chân, chậm phát triển xương.

Mắt: nhìn mờ, đục thủy tinh thể.

Hô hấp: phù thanh quản.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Những ADR nặng về tiêu hóa có thể cần phải ngừng dùng gemfibrozil. Khi người bệnh đang dùng gemfibrozil than phiền về đau cơ, sờ ấn đau, hoặc yếu cơ, cần phải đánh giá nhanh chóng về viêm cơ; qua xác định nồng độ creatin kinase. Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán có viêm cơ, phải ngừng dùng gemfibrozil.

Phải làm những xét nghiệm chẩn đoán thích hợp nếu xuất hiện những dấu hiệu nghi là có liên quan với hệ gan mật. Thăm dò chức năng gan và làm công thức máu 3 - 6 tháng sau khi bắt đầu liệu pháp gemfibrozil rồi sau đó làm xét nghiệm hàng năm. Phải ngừng dùng gemfibrozil và không tiếp tục dùng lại nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng đều đặn hoặc tăng quá mức, hoặc có những bất thường đáng kể; những kết quả xét nghiệm bất thường nói chung hồi phục được. Nếu thấy có sỏi mật, phải ngừng dùng gemfibrozil.

**Liều lượng và cách dùng**

Gemfibrozil được dùng uống. Liều thường dùng cho người lớn là 600 mg/lần, ngày 2 lần, uống 30 phút trước các bữa ăn sáng và chiều. Phải ngừng thuốc sau 3 tháng nếu nồng độ lipoprotein huyết thanh không tốt lên đáng kể.

Trên bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (tốc độ lọc cầu thận từ 30 - 80 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) nên bắt đầu bằng liều 900 mg/ngày.

**Tương tác thuốc**

*Dasabuvir*: Chống chỉ định phối hợp với gemfibrozil.

*Repaglinid*: Người đang dùng gemfibrozil không được bắt đầu

dùng repaglinid và ngược lại, vì sự phối hợp có thể làm tăng và kéo dài tác dụng hạ glucose huyết của repaglinid. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

*Thuốc chống đông, dẫn xuất coumarin hoặc indandion*: Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông của những thuốc này; cần phải hiệu chỉnh liều thuốc chống đông dựa trên xét nghiệm thời gian prothrombin thường xuyên.

*Acid chenodesoxycholic hoặc acid ursodesoxycholic*: Tác dụng có thể giảm khi dùng đồng thời những thuốc này với gemfibrozil, là chất có xu hướng làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

*Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (như lovastatin)*: Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân; tăng đáng kể nồng độ creatin kinase và myoglobin niệu dẫn đến suy thận cấp; có thể phát hiện sớm là 3 tuần và muộn là vào tháng sau khi bắt đầu liệu pháp phối hợp; theo dõi creatin kinase không dự phòng được bệnh cơ nặng hoặc thương tổn thận. Simvastatin chống chỉ định kết hợp với gemfibrozil.

*Rosiglitazol*: Thận trọng khi phối hợp.

*Bexaroten*: Không nên dùng đồng thời gemfibrozil với bexaroten.

Một kết quả phân tích ở bệnh nhân ung thư hạch tế bào T ở da cho thấy khi dùng cùng gemfibrozil đã làm tăng đáng kể nồng độ bexaroten trong huyết tương.

*Chất gắn với acid mật*: Sinh khả dụng của gemfibrozil có thể giảm khi dùng đồng thời với các thuốc dạng hạt nhựa như colestipol. Nên dùng các sản phẩm cách nhau ít nhất 2 giờ.

*Colchicin*: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng khi dùng đồng thời colchicin và gemfibrozil. Nguy cơ này có thể tăng ở người già và bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận. Cần theo dõi lâm sàng và sinh học, đặc biệt khi bắt đầu điều trị kết hợp.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng*: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, tăng enzym CPK, đau xương khớp.

*Xử trí*: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp quá liều gemfibrozil cấp tính, phải làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày.

*Cập nhật lần cuối*: 2018.

**GEMIFLOXACIN**

**Tên chung quốc tế**: Gemifloxacin.

**Mã ATC**: J01MA15.

**Loại thuốc**: Thuốc kháng sinh, nhóm fluoroquinolon.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc được dùng dưới dạng gemifloxacin mesylat. Hàm lượng và liều dùng tính theo gemifloxacin.

Viên nén bao phim: 320 mg.

**Dược lực học**

Gemifloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolon, dẫn xuất từ naphthyridin. Gemifloxacin có fluor tại vị trí C6 tương tự như các fluoroquinolon khác. Tuy nhiên, khác với một số fluoroquinolon, gemifloxacin chứa nhân naphthyridin. Vòng pyrolidin tại vị trí C7 và 8-methoxyamino trên nhân naphthyridin của gemifloxacin giúp gia tăng hoạt tính *in vitro* của kháng sinh này đối với vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, tuy nhiên hoạt tính đối với *Pseudomonas aeruginosa* bị giảm xuống.

Gemifloxacin có hoạt tính *in vitro* và trên lâm sàng đối với các chủng *Streptococcus pneumoniae* (kể cả chủng đa kháng thuốc),

*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) và *Mycoplasma pneumoniae*. Gemifloxacin cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Staphylococcus aureus* (chỉ các chủng nhạy cảm với oxacilin [nhạy cảm với methicilin]), *S. pyogenes* (liên cầu beta tan huyết nhóm A), *Acinetobacter lwoffii*, *K. oxytoca*, *Legionella pneumophila* và *Proteus vulgaris*; tuy nhiên, tính an toàn và hiệu lực của thuốc đối với nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này vẫn chưa được xác lập. Mặc dù gemifloxacin có tác dụng *in vitro* đối với *Mycobacterium tuberculosis*, kháng sinh này vẫn bị coi là có hoạt tính trên mycobacteria kém hơn so với một số fluoroquinolon khác (ví dụ: ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin). Gemifloxacin có hoạt tính *in vitro* kháng lại *S. pneumoniae* (kể cả chủng kháng penicilin và macrolid) cao hơn các fluoroquinolon khác (ví dụ, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Mặc dù gemifloxacin có tác dụng *in vitro* tương đương hoặc cao hơn các fluoroquinolon khác trên nhiều vi khuẩn Gram âm (ví dụ, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) và các vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình (ví dụ, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella*), gemifloxacin vẫn được coi là có hoạt tính *in vitro* thấp hơn ciprofloxacin trên *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Mỗi tương quan giữa dữ liệu chống vi khuẩn *in vitro* và điều trị nhiễm khuẩn trên lâm sàng vẫn đang được xác định.

Gemifloxacin ức chế tổng hợp DNA của vi khuẩn nhạy cảm thông qua tác dụng ức chế DNA topoisomerase II (DNA gyrase) và topoisomerase IV. DNA gyrase là enzym thiết yếu của tế bào vi khuẩn, giúp duy trì cấu trúc siêu xoắn của DNA. Ức chế DNA gyrase sẽ ngăn cản quá trình sao chép, phiên mã của DNA, quá trình sửa chữa, tái tổ hợp và chuyển vị của DNA. Ức chế topoisomerase IV sẽ can thiệp vào quá trình phân chia và sao chép DNA nhiễm sắc thể để tạo thành tế bào con tương ứng. Trên nhiều vi khuẩn Gram dương, các quinolon chủ yếu ức chế topoisomerase IV. Ngược lại, trên vi khuẩn Gram âm, DNA gyrase là đích tác dụng chính của quinolon. Không giống như các fluoroquinolon khác, gemifloxacin tác dụng vào cả DNA gyrase và topoisomerase IV của *S. pneumoniae* nhạy cảm. Mặc dù có thể xảy ra sự kháng chéo giữa gemifloxacin với các fluoroquinolon khác, gemifloxacin vẫn có thể tác dụng lên một số chủng *S. pneumoniae* kháng với ciprofloxacin và các fluoroquinolon khác.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Gemifloxacin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng theo đường uống của thuốc khoảng 71%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 0,5 - 2 giờ sau khi uống. Thức ăn nhiều mỡ làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC khoảng 12 và 3%, theo thứ tự, nhưng không quan trọng về lâm sàng.

**Phân bố:** Thuốc phân bố rộng vào khắp các mô và dịch cơ thể. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 60 - 70%. Thuốc có phân bố vào sữa mẹ trên chuột cống trắng.

**Chuyển hóa:** Gemifloxacin ít chuyển hóa ở gan, không bị chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom.

**Thải trừ:** Khi dùng theo đường uống, thuốc thải trừ qua phân khoảng 61% liều và qua nước tiểu khoảng 36% liều dưới dạng không đổi và dạng đã chuyển hóa. Gemifloxacin thải trừ qua nước tiểu theo cơ chế bài tiết tích cực qua ống thận và bị probenecid làm giảm thải trừ. Nửa đời thải trừ của thuốc trung bình khoảng 7 giờ (dao động từ 4 - 12 giờ).

Dược động học của thuốc ở người cao tuổi tương tự như ở người bình thường.

**Người suy gan:** Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng 25% ở người suy gan nhẹ và trung bình, tăng 41% trên người suy gan nặng, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tương ứng là 34% và 45%.

**Người suy thận:** Độ thanh thải giảm và nửa đời thải trừ kéo dài, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng khoảng 70%.

#### Chỉ định

Đợt nhiễm khuẩn cấp trong viêm phế quản mạn tính do *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae* nhạy cảm (bao gồm cả chủng đa kháng), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*), hoặc *Klebsiella pneumoniae*.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với gemifloxacin, các kháng sinh quinolon.

#### Thận trọng

Khi sử dụng fluoroquinolon, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ đối với từng người bệnh. Đa số người dùng dung nạp được thuốc nhưng có thể xảy ra các ADR nghiêm trọng (ví dụ, tác dụng trên TKTW, kéo dài khoảng QT, tiêu chảy do *Clostridium difficile*, tổn thương gan, thận, xương...).

Chỉ điều trị bằng gemifloxacin đối với các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm để hạn chế kháng thuốc và duy trì được hiệu lực tác dụng của thuốc.

Fluoroquinolon có thể gây tổn hại đến phát triển sụn. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng thường qui kháng sinh nhóm này cho trẻ em dưới 18 tuổi. Fluoroquinolon, trong đó có gemifloxacin, có thể gây gia tăng viêm gân và đứt gân ở mọi lứa tuổi. Nguy cơ này càng tăng ở người cao tuổi (trên 60 tuổi), những người dùng corticosteroid đồng thời, người bệnh ghép thận, tim, phổi. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm hoạt động thể lực mạnh, suy thận, có rối loạn gân cơ trước đó như viêm khớp dạng thấp. Viêm gân và đứt gân đã được báo cáo trên những người dùng fluoroquinolon không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào. Viêm gân và đứt gân hay gặp nhất do fluoroquinolon thường liên quan đến gân Achilles và có thể cần phải phẫu thuật sau đó. Tuy nhiên, viêm gân và đứt gân ở các khớp quay (vai), bàn tay, cơ hai đầu, ngón cái và các vị trí khác cũng đã được báo cáo. Viêm gân và đứt gân có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị bằng fluoroquinolon, thậm chí vài tháng sau khi kết thúc điều trị. Ngay khi có dấu hiệu đầu tiên của viêm gân và đứt gân (đau, sưng hoặc viêm gân hoặc yếu hoặc không thể cử động khớp), bệnh nhân cần nghỉ ngơi, hạn chế vận động và khám lâm sàng. Ngừng dùng ngay gemifloxacin khi có đau, sưng, viêm hoặc đứt gân.

Kéo dài khoảng QT và gia tăng nguy cơ loạn nhịp thất, kể cả xoắn đỉnh đã được báo cáo đối với một số fluoroquinolon, trong đó có gemifloxacin. Tránh dùng gemifloxacin trên những người bệnh có khoảng QT kéo dài, có rối loạn điện tâm đồ và bệnh nhân dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (ví dụ quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (ví dụ amiodaron, sotalolol).

Nên thận trọng khi dùng gemifloxacin trên người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ có rối loạn TKTW như cơ giật. Ngừng dùng gemifloxacin nếu xảy ra các tác dụng trên TKTW.

Sử dụng kháng sinh có thể làm thay đổi hệ vi khuẩn chí và gây bội nhiễm. Bội nhiễm *Clostridium difficile* gây tiêu chảy đã được báo cáo với hầu hết các kháng sinh trong đó có gemifloxacin. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* có thể xảy ra sau khi ngừng dùng kháng sinh 2 tháng hoặc lâu hơn.

Nguy cơ mẫn cảm thuốc (bao gồm cả phản ứng phản vệ) có thể xảy ra, thậm chí ngay khi dùng liều đầu tiên. Các ADR của gemifloxacin đã được báo cáo có thể liên quan đến mẫn cảm thuốc bao gồm: sốt, mẩn đỏ, dị ứng da nghiêm trọng (ví dụ: Hoại tử thượng bì nhiễm

độc, hội chứng Stevens-Johnson)...

Các fluoroquinolon trong đó có gemifloxacin có thể gây nhạy cảm với ánh sáng mức độ vừa đến nặng với các biểu hiện như bong, ban đỏ, ri dịch, rộp da, phù trên những vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia cực tím (thường gặp ở mặt, cổ, cánh tay, mu bàn tay). Đối với bệnh nhân dùng các fluoroquinolon, cần tư vấn người bệnh tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời và tia cực tím. Khi cần phải ra ngoài trời, sử dụng quần áo và các biện pháp chống nắng. Ngừng dùng gemifloxacin khi xuất hiện các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.

#### Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa phát hiện được độc tính di truyền hoặc tăng nguy cơ đối với thai kỳ. Tuy nhiên, do những lưu ý trên sự liên hợp, tổn hại đến sự phát triển của động vật chưa trưởng thành khi dùng quinolon và dữ liệu liên quan đến gemifloxacin còn hạn chế, chỉ được dùng thuốc này khi không có kháng sinh khác an toàn hơn.

#### Thời kỳ cho con bú

Gemifloxacin phân bố vào sữa trên chuột thí nghiệm. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. Không nên dùng thuốc cho người nuôi con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

*Thường gặp và rất thường gặp*

TKTW: đau đầu (1,2 - 4,2%), chóng mặt (0,7 - 1,7%).

Da: phát ban (4%), ngứa (1%), viêm da (1%).

Tiêu hóa: tiêu chảy (2,3 - 5,1%), buồn nôn (2,6 - 4,3%), đau bụng (0,7 - 2,2%), nôn (0,7 - 1,6%), táo bón (1%), viêm dạ dày (1%).

Hệ tạo máu: giảm bạch cầu trung tính (1%), tăng tiểu cầu (1%).

Gan: tăng transaminase (1- 4%), tăng GGT (1%).

Thần kinh cơ và xương: tăng creatin phosphokinase (1%).

*Các ADR khác* (chỉ trong phạm vi các tác dụng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng):

Suy thận cấp, tăng photphatase kiềm, phản ứng phản vệ, thiếu máu, chán ăn, đau khớp, đau lưng, tăng bilirubin, tăng BUN, táo bón, chuột rút (chân), viêm da, khó tiêu, khô miệng, khó thở, eczema, hồng ban đa dạng, phù mắt, mệt mỏi, đầy hơi, nhiễm nấm, viêm dạ dày ruột, nấm sinh dục, ngứa sinh dục, tăng đường huyết, mất ngủ, giảm bạch cầu, ngứa, buồn ngủ, thay đổi vị giác, mày đay, viêm âm đạo.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ hoặc chắc chắn nhiễm *Clostridium difficile*, cần ngừng dùng gemifloxacin. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* mức độ nhẹ có thể chỉ cần áp dụng biện pháp ngừng thuốc; mức độ vừa và nặng cần phải bù dịch, điện giải, protein và sử dụng kháng sinh chống *Clostridium difficile* phù hợp (ví dụ, metronidazol dùng theo đường uống).

Cần chú ý đến tăng nguy cơ viêm gân và đứt gân (nhất là gân Achilles) ở mọi lứa tuổi, đặc biệt ở người cao tuổi. Tránh hoạt động thể lực mạnh, dùng thuốc phối hợp với corticosteroid. Đứt gân có thể xảy ra trong khi điều trị hoặc vài tháng sau khi điều trị. Phải ngừng gemifloxacin khi thấy đau, sưng, viêm gân hoặc khớp.

Tránh dùng gemifloxacin cho người được biết là có khoảng QT kéo dài, rối loạn nước điện giải chưa được điều trị, hoặc đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA hoặc nhóm III vì có nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Phải ngừng gemifloxacin khi thấy xuất hiện dấu tiên phát ban, vàng da hoặc bất cứ dấu hiệu mẫn cảm nào khác. Nếu cần, phải tiến hành điều trị thích hợp (epinephrin, oxygen, kháng histamin, corticosteroid, hô hấp hỗ trợ).

Nồng độ AST (SGOT) và/hoặc ALT (SGPT) có thể tăng trong

huyết thanh ở một số người bệnh, thường không có biểu hiện lâm sàng và thường hết sau khi ngừng thuốc.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Gemifloxacin được dùng theo đường uống, ngày một lần, không cần để ý đến bữa ăn. Nên uống thuốc với nhiều nước (ít nhất 100 ml). Với dạng viên nén, phải nuốt nguyên viên, không được nhai hay nghiền nát viên.

Sữa và các chế phẩm chứa calci không làm giảm hấp thu thuốc.

Liều lượng và thời gian điều trị bằng gemifloxacin không nên vượt quá liều khuyến cáo, đặc biệt trên người bệnh suy gan và suy thận.

Liều gemifloxacin mesylat được tính theo gemifloxacin, 399 mg gemifloxacin mesylat tương đương khoảng 320 gemifloxacin.

##### Liều lượng

*Đợt nhiễm khuẩn cấp trong viêm phế quản mạn tính:*

Liều thông thường cho người lớn: 320 mg, ngày một lần, dùng trong 5 ngày.

*Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa:*

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*): Liều thông thường cho người lớn là 320 mg, ngày một lần, dùng trong 5 ngày.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae* đa kháng, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*: Liều thông thường cho người lớn là 320 mg, ngày một lần, dùng trong 7 ngày.

Hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận có  $Cl_{cr} \leq 40$  ml/phút, bao gồm cả người bệnh phải thẩm tách máu và thẩm tách phúc mạc: Liều dùng giảm xuống còn 160 mg, ngày một lần. Do gemifloxacin bị loại trừ một phần khi thẩm tách máu, người bệnh cần dùng thuốc sau khi kết thúc quá trình thẩm tách máu.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với người bệnh suy gan.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi).

#### Tương tác thuốc

*Tăng tác dụng và độc tính:*

Tránh dùng gemifloxacin với các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (ví dụ: quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (ví dụ: amiodaron, sotalol) vì gây tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp thất, kể cả xoắn đỉnh. Sử dụng thận trọng trên người bệnh đang dùng các thuốc khác cũng có khả năng kéo dài khoảng QT như erythromycin, thuốc chống rối loạn tâm thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Tránh dùng đồng thời gemifloxacin với corticosteroid vì làm gia tăng nguy cơ rối loạn gân xương nặng (ví dụ: viêm gân, đứt gân), đặc biệt trên người cao tuổi.

Dùng đồng thời gemifloxacin với warfarin có thể gây tương tác dược lực học, làm tăng thời gian prothrombin, INR và/hoặc chảy máu. Cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin, INR hoặc chỉ số đông máu phù hợp.

Probenecid làm giảm độ thanh thải, tăng nồng độ thuốc trong máu của gemifloxacin.

Dùng đồng thời gemifloxacin với insulin hoặc thuốc nhóm sulfonyl urê (như glyburid) có thể tăng nguy cơ hạ đường huyết quá mức.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể làm tăng nguy cơ kích thích TKTW quá mức ở người đang dùng gemifloxacin (nguy cơ co giật).

*Giảm tác dụng:*

Các thuốc kháng acid chứa nhôm, magnesi, các chế phẩm bổ sung đa vitamin và khoáng chất, có chứa kim loại như sắt, magnesi, kẽm làm giảm hấp thu gemifloxacin. Dùng các chế phẩm này ít nhất trước 3 giờ hoặc sau 2 giờ dùng gemifloxacin.

Viên nhai didanosin hoặc bột pha uống chứa hệ đệm calci carbonat và magnesi hydroxyd làm giảm hấp thu gemifloxacin. Dùng chế phẩm chứa didanosin ít nhất trước 3 giờ hoặc sau 2 giờ dùng gemifloxacin.

Sucralfat làm giảm hấp thu gemifloxacin. Nên uống gemifloxacin trước sucralfat ít nhất 2 giờ.

Không nên dùng vắc xin thương hàn sống cho bệnh nhân đang dùng kháng sinh.

Gemifloxacin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của mycophenolat. Quinapril, sevelamer có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của gemifloxacin.

#### Quá liều và xử trí

Chủ yếu điều trị các triệu chứng quá liều, không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trường hợp quá liều cấp, nên gây nôn hoặc rửa dạ dày và cần chú ý bù dịch. Thăm phân máu loại được khoảng 20 - 30% liều uống. Các dấu hiệu ngộ độc bao gồm thất điều, hôn mê, run, co giật.

Cập nhật lần cuối: 2021.

## GENTAMICIN

**Tên chung quốc tế:** Gentamicin.

**Mã ATC:** J01GB03, D06AX07, S02AA14, S01AA11, S03AA06.

**Loại thuốc:** Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Gentamicin được sử dụng dưới dạng gentamicin sulfat, hàm lượng và liều dùng tính theo gentamicin.

Dung dịch tiêm: 5 mg/ml; 10 mg/ml (2 ml); 40 mg/ml (1 - 2 ml).

Dung dịch tiêm truyền (trong dung dịch natri clorid 0,9%): 1 mg/ml (80 ml); 3 mg/ml (80 ml, 120 ml); 0,4 mg/ml (40 mg); 0,6 mg/ml (60 mg); 0,8 mg/ml (40 mg, 80 mg).

Thuốc tiêm nội tủy hoặc não thất: 5 mg/ml (1 ml).

Thuốc dùng tại chỗ (nhỏ tai hoặc mắt): 0,3% (10 ml).

#### Dược lực học

Gentamicin là một kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn. Gentamicin gắn với tiểu đơn vị 30S vi khuẩn nhạy cảm làm sai lệch tổng hợp protein của màng tế bào vi khuẩn từ đó ức chế tế bào phát triển. Về mối quan hệ được động học/được lực học, gentamicin là kháng sinh có hoạt tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ. Gentamicin cũng cho thấy tác dụng hậu kháng sinh rõ rệt trong thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

Gentamicin là kháng sinh phổ rộng với phổ tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn hiếu khí Gram âm như: *E. coli*, *Proteus*, *Brucella*, *Pseudomonas aeruginosa*, nhóm *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Citrobacter*, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Francisella*, *Providencia*, *Vibrio* và *Yersinia*; các vi khuẩn Gram dương như *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* và một vài chủng của *Staphylococcus epidermidis* và thường không còn nhạy cảm. Gentamicin không có hoạt tính kháng các vi khuẩn kỵ khí, các *Enterococci* và *Streptococci*.

Gentamicin hiệp đồng tác dụng với các kháng sinh có tác dụng ức chế tổng hợp vách tế bào như các beta-lactam. Phối hợp này giúp tăng tác dụng diệt khuẩn. Các kháng sinh được phối hợp với gentamicin thường là penicilin G, ampicilin, carbenicilin, oxacilin, vancomycin.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Gentamicin hấp thu kém qua đường tiêu hóa nếu dùng qua đường uống, do đó chỉ được sử dụng đường tiêm tĩnh mạch

hoặc tiêm bắp, qua da hoặc nhỏ trực tiếp vào mắt. Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Đối với người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm bắp liều đơn 1 mg/kg thể trọng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 4-7,6 microgam/ml sau 30 - 90 phút. Truyền tĩnh mạch chậm 30 phút với liều 4 mg/kg/ngày, chia 3 lần, nồng độ đỉnh và đáy trong huyết tương lần lượt là 4,7 microgam/ml và 1,0 microgam/ml. Nếu tổng liều trên tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch chế độ 1 lần/ngày, nồng độ đỉnh và đáy trong huyết tương lần lượt là 9,5 microgam/ml và 0,4 microgam/ml. Khoảng nồng độ điều trị thường trong khoảng từ 2 - 8 microgam/ml.

**Phân bố:** Thuốc ít gắn với protein huyết tương (0 - 30%). Gentamicin khuếch tán chủ yếu vào các dịch ngoại bào do đó thể tích phân bố của gentamicin gần tương đương với thể tích dịch ngoại bào. Thể tích phân bố khoảng từ 0,29 - 0,46 lít/kg. Sau khi dùng đường tiêm, gentamicin phân bố vào hệ bạch huyết, mô dưới da, phổi, màng phổi, đờm, dịch phế quản, màng tim, màng hoạt dịch và dịch ổ bụng. Gentamicin phân bố ít vào gan, mật và mắt. Thuốc khuếch tán ít vào dịch não tủy khi dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Khi màng não bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng khoảng 30% nồng độ thuốc trong huyết tương. Thuốc qua được nhau thai nhưng chỉ một lượng nhỏ qua sữa.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Gentamicin không bị chuyển hóa và được thải trừ qua cầu thận ở dạng không đổi. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của gentamicin từ 2 - 4 giờ ở người lớn và trẻ em có chức năng thận bình thường, nhưng có thể kéo dài ở trẻ sơ sinh (từ 4,2 - 8,8 giờ) và người suy thận (có thể đến 50 - 70 giờ). Thanh thải của gentamicin giảm ở người cao tuổi. Sau khi dùng liều đơn, tiêm bắp, 50 - 93% gentamicin được bài tiết qua lọc ở cầu thận trong vòng 24 giờ ở người có chức năng thận bình thường. Gentamicin có thể bị loại bỏ bằng thẩm tích máu và thẩm phân màng bụng.

#### Chỉ định

Gentamicin đường tiêm được chỉ định cho các loại nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi vi khuẩn Gram âm nhạy cảm, bao gồm: nhiễm khuẩn sơ sinh; nhiễm khuẩn huyết và các loại nhiễm khuẩn nặng trên hệ TKTW (viêm màng não), nhiễm khuẩn đường mật, đường tiết niệu (mức độ nặng), đường hô hấp (mức độ nặng), đường tiêu hóa (bao gồm viêm phúc mạc), nhiễm khuẩn da, xương, khớp và mô mềm (bao gồm bỏng), nhiễm khuẩn mắt, viêm tuyến tiền liệt. Ngoài ra, gentamicin đường tiêm cũng được chỉ định cho dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật như các phẫu thuật thay khớp.

Gentamicin đường nhỏ mắt và nhỏ tai được chỉ định trong các nhiễm trùng ở mắt và tai do các vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm: viêm kết mạc, viêm giác mạc, viêm giác - kết mạc, viêm mí mắt, viêm tuyến Meibomius cấp, viêm túi lệ, viêm tai ngoài, dự phòng nhiễm khuẩn ở tai.

Gentamicin đường tiêm thường được cân nhắc là phác đồ khởi đầu khi nghi ngờ hoặc khẳng định nhiễm vi khuẩn Gram âm. Khi chưa xác định được tác nhân gây bệnh, gentamicin thường được phối hợp với các kháng sinh khác thuộc nhóm beta-lactam để điều trị theo kinh nghiệm. Khi nghi ngờ nhiễm vi khuẩn kỵ khí, gentamicin thường được phối hợp với kháng sinh có phổ phù hợp trên vi khuẩn kỵ khí như metronidazol.

Gentamicin đường tiêm không được chỉ định ban đầu cho các nhiễm khuẩn có biến chứng (như nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng) trừ khi vi khuẩn gây bệnh còn nhạy cảm và không thể dùng các kháng sinh ít độc tính hơn.

Chỉ định của gentamicin trong một số loại nhiễm khuẩn cụ thể:

Gentamicin cũng được phối hợp với kháng sinh khác (như ampicilin, penicilin G, oxacilin, vancomycin) để điều trị viêm màng trong tim do vi khuẩn Gram dương (*Streptococci*, *Enterococci*, *Staphylococci*) và vi khuẩn nhóm HACEK.