

chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân ung thư gan hoặc suy giảm chức năng gan.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp đồng thời norethisteron với các thuốc sau: Griseofulvin, acid tranexamic, ulipristal.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp:

Các thuốc cảm ứng enzym gan CYP450: Các thuốc chống co giật (như phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), các thuốc kháng khuẩn và kháng virus (như rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz, tetracyclin, ampicilin, oxacilin, cotrimoxazol), phối hợp với norethisteron làm tăng chuyển hóa và giảm tác dụng của thuốc. Ritonavir, nelfinavir, mặc dù là chất ức chế mạnh, tuy nhiên lại thể hiện đặc tính cảm ứng enzym khi phối hợp đồng thời với hormon steroid. Các chế phẩm dược liệu chứa cò St. John gây cảm ứng chuyển hóa norethisteron, giảm nồng độ thuốc trong máu.

Aminoglutethimid làm giảm đáng kể tác dụng và nồng độ norethisteron trong huyết thanh, do đó phải tăng liều để điều chỉnh cho phù hợp với tương tác này.

Phối hợp đồng thời norethisteron với cyclosporin làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu và giảm nồng độ norethisteron trong huyết tương.

Các thuốc gây độc tế bào: Các progesteron làm giảm độc tính trên huyết học của các thuốc gây độc tế bào.

Các thuốc gây giữ dịch như NSAID, các thuốc giãn mạch: Cần thận trọng khi phối hợp.

Thuốc còn ảnh hưởng đến kết quả các test đánh giá chức năng gan, chức năng tuyến giáp và thời gian đông máu. Cần thông báo cho nhân viên y tế về việc sử dụng thuốc khi cần làm các xét nghiệm trên.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, vú to và chảy máu âm đạo.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu nên phải điều trị triệu chứng. Nếu dùng quá liều với lượng lớn và được phát hiện sớm (trong vòng 4 giờ) có thể rửa dạ dày.

Cập nhật lần cuối: 2018.

NORFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Norfloxacin.

Mã ATC: J01MA06, S01AE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg.

Dung dịch tra mắt: 0,3%.

Dược lực học

Norfloxacin là kháng sinh nhóm quinolon (dẫn chất fluoroquinolon) tương tự ciprofloxacin. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn do ức chế enzym DNA gyrase và DNA topoisomerase IV, là những enzym cần thiết cho quá trình tái bản DNA của vi khuẩn, do đó thuốc ngăn sự sao chép của nhiễm sắc thể khiến cho vi khuẩn không sinh sản được.

Norfloxacin có tác dụng diệt khuẩn với cả vi khuẩn ưa khí Gram dương và Gram âm. Norfloxacin có tác dụng với hầu hết các tác nhân gây nhiễm khuẩn tiết niệu thông thường như: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Ngoài ra, norfloxacin có tác dụng diệt các vi khuẩn khác như *Klebsiella* spp.,

Enterobacter spp., *Proteus* spp. indol dương, *Pseudomonas aeruginosa* và *Streptococcus faecalis*.

Norfloxacin cũng diệt được *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Vibrio cholerae* và *Yersina enterocolitica* và các vi khuẩn có liên quan. Norfloxacin còn có tác dụng diệt *Neisseria gonorrhoeae* (cả các chủng tạo penicilinase hoặc không tạo ra penicilinase).

Chlamydia và các vi khuẩn yếm khí như *Bacteroides* spp. không nhạy cảm với norfloxacin.

Norfloxacin cũng thường có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn đã kháng với acid nalidixic.

In vitro, norfloxacin ức chế đa số các chủng nhạy cảm gây bệnh ở mắt như *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Đa số các chủng *Pseudomonas aeruginosa* bị ức chế bởi norfloxacin ở nồng độ 4 microgam/ml hoặc thấp hơn. Norfloxacin có tác dụng yếu hơn ciprofloxacin chống các chủng gây bệnh nhạy cảm *in vitro* và cũng yếu hơn trong một số mô hình viêm giác mạc gây ra bởi *Pseudomonas aeruginosa*, *in vivo*.

Kháng thuốc:

Kháng norfloxacin có thể tạo ra *in vitro* đối với một số chủng *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa*. Kháng norfloxacin do đột biến tự phát rất hiếm. Kháng norfloxacin phát triển trong khi điều trị < 1% người bệnh, thường đa số báo cáo do chi *Acinetobacter*, loài enterococci, do vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* và *P. aeruginosa*. Các chủng *N. gonorrhoeae* giảm tính nhạy cảm với fluoroquinolon ngày càng tăng. Các chủng của *N. gonorrhoeae* kháng một fluoroquinolon thì cũng kháng với các fluoroquinolon khác (như ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin) nhưng vẫn có thể nhạy cảm với ceftriaxon.

Cơ chế kháng thuốc: Chưa được biết rõ. Một số chủng (như *Serratia*) kháng thuốc là do đột biến làm thay đổi đơn vị phụ A của DNA gyrase. Một số khác (*E. coli*, *P. aeruginosa*) kháng thuốc là do thay đổi protein porin ở màng ngoài và các yếu tố khác tác động đến tính thấm của vi khuẩn với thuốc. Chưa có chứng cứ nào kháng norfloxacin qua plasmid.

Kháng chéo: Có thể có giữa norfloxacin và các fluoroquinolon khác, nhưng thường không có kháng chéo với các aminoglycosid, beta-lactam, macrolid, tetracyclin, co-trimoxazol.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, norfloxacin hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn từ đường tiêu hóa (khoảng 30 - 40% liều uống được hấp thu). Khi uống liều 400 mg norfloxacin, trong vòng 1 - 2 giờ nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 1,5 mg/lít. Thức ăn có thể làm chậm sự hấp thu của norfloxacin. Khoảng 14% norfloxacin gắn với protein huyết tương. Hấp thu không bị ảnh hưởng khi chức năng thận giảm. Thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxyd hoặc nhôm hydroxyd làm giảm sinh khả dụng norfloxacin. Ở người lớn, có chức năng thận bình thường, uống nhiều liều cho thấy nồng độ đỉnh trong huyết thanh không tăng và thuốc không tích lũy. Nồng độ norfloxacin ổn định trong huyết thanh đạt được vào ngày thứ hai điều trị.

Phân bố: Norfloxacin có thể được phân bố rộng rãi, nhưng thông tin này còn hạn chế. Norfloxacin xâm nhập tốt vào các mô của đường tiết niệu - sinh dục. Norfloxacin qua nhau thai. Có nồng độ norfloxacin tương đối cao ở mắt.

Chuyển hóa và thải trừ: Norfloxacin được bài tiết theo hai đường: Lọc qua cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nồng độ norfloxacin tối đa trong nước tiểu đạt được sau khi uống 2 giờ. Nồng độ diệt khuẩn của norfloxacin trong nước tiểu duy trì trong vòng 12 giờ. Nửa đời của norfloxacin trong huyết tương khoảng 3 - 4 giờ và

kéo dài ở người suy thận. Đối với những người suy thận ở mức độ trung bình có $Cl_{cr} < 30$ ml/phút, nửa đời của norfloxacin trong huyết tương kéo dài tới 6,5 giờ hoặc hơn. Khoảng 30% liều được đào thải vào nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong vòng 24 giờ. Norfloxacin hòa tan ít nhất trong nước tiểu có pH 7,5. Một vài chất chuyển hóa được tìm thấy ở gan và một số chất đã được xác định trong nước tiểu. Khoảng 30% liều uống thải trừ qua phân.

Chỉ định

Dùng norfloxacin cho người lớn để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có hoặc không có biến chứng và viêm tuyến tiền liệt do các vi khuẩn nhạy cảm.

Điều trị bệnh lậu không biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae*, nhưng hiện nay không khuyến cáo.

Dung dịch tra mắt norfloxacin được dùng trong điều trị viêm kết mạc, viêm mi mắt, viêm sụn mi do các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với norfloxacin hoặc với các quinolon.

Người có tiền sử bị viêm gân hoặc đứt gân liên quan đến sử dụng thuốc nhóm quinolon.

Thận trọng

Viêm gân hoặc đứt gân đã xảy ra khi dùng kháng sinh nhóm quinolon, ở mọi lứa tuổi, nhưng nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với các corticosteroid, người cấy ghép tạng và người bệnh trên 60 tuổi. Phải ngừng điều trị norfloxacin nếu người bệnh bị viêm đau đứt gân và sau đó phải chống chỉ định dùng fluoroquinolon ở những người bệnh này.

Thận trọng với người cao tuổi có giảm chức năng thận, dùng liều bằng 1/2 so với liều của người bình thường.

Phải dùng thận trọng cho người bệnh bị động kinh hay có tiền sử về các rối loạn TKTW.

Nói chung phải dùng thận trọng đối với các người bệnh suy gan hoặc suy thận nếu $Cl_{cr} < 10$ ml/phút; phải giảm liều lượng thuốc và theo dõi Cl_{cr} .

Các fluoroquinolon bao gồm norfloxacin có hoạt tính ức chế thần kinh cơ nên tránh dùng ở người bị bệnh nhược cơ.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên hiếm xảy ra. Cần ngưng thuốc ngay nếu bệnh nhân có các biểu hiện của đau thần kinh ngoại biên gồm đau, bỏng rát, tê rần, cảm giác như kiến bò và/hoặc yếu cơ hoặc thay đổi cảm giác về nhiệt độ, ánh sáng, mức độ đau.

Tránh dùng quá liều khuyến cáo và cần duy trì uống đủ nước trong quá trình điều trị với norfloxacin để tránh nguy cơ hình thành tinh thể norfloxacin trong nước tiểu.

Không nên dùng mọi fluoroquinolon cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi, trừ khi thật cần thiết và lợi ích của việc dùng thuốc lớn hơn nguy cơ. Norfloxacin đã được thông báo gây bệnh khớp ở nhiều loài động vật chưa trưởng thành.

Phải dùng thận trọng đối với người bệnh bị viêm khớp do có thể tăng nguy cơ đứt gân.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp loại III và loại Ia; sử dụng thận trọng với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT_c.

Do có phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, cần tránh phơi nắng.

Norfloxacin có thể gây hoa mắt, chóng mặt, đầu óc quay cuồng, ảnh hưởng đến việc điều khiển xe cộ hay vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về sử dụng norfloxacin trên người mang thai. Giống như các thuốc fluoroquinolon khác, norfloxacin liên quan tới thoái hóa sụn ở động vật chưa trưởng thành. Không nên sử dụng norfloxacin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời gian cho con bú không nên dùng vì có khả năng gây bệnh khớp và ngộ độc nặng cho trẻ đang bú. Trong những trường hợp cần thiết phải dùng norfloxacin, sau khi đã cân nhắc lợi ích và nguy cơ, thì cần ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Norfloxacin thường dễ dung nạp. Tỷ lệ toàn bộ ADR khoảng 3%.

Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, đau hoặc co cứng cơ bụng.

TKTW: đau đầu, chóng mặt.

Gan: tăng enzym gan.

Máu: tăng bạch cầu ái toan.

Ít gặp

Thần kinh: sốt, trạng thái mơ màng.

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

Tiêu hóa: nôn, tiêu chảy, táo bón, chán ăn.

Hiếm gặp

TKTW: ngủ không yên giấc, trầm cảm, lo lắng, tình trạng kích động, bị kích thích, mất định hướng, ảo giác.

Tiêu hóa: viêm miệng, viêm đại tràng màng giả.

Cơ - xương: đau khớp, viêm gân, đứt gân, khởi phát triệu chứng nhược cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng norfloxacin.

Khi kê đơn một fluoroquinolon, cần phải cân nhắc lợi hại. Đa số người bệnh dung nạp thuốc, nhưng có thể xảy ra một số ADR nghiêm trọng, tuy hiếm (tác dụng đối với hệ thần kinh, kéo dài khoảng QT, viêm đại tràng tiêu chảy do *C. difficile*, thận, gan, tủy xương, glucose huyết). Phải ngừng thuốc khi ADR nặng. Nếu thấy đau, viêm gân cơ, phải ngừng điều trị và nằm nghỉ, hạn chế vận động khi có dấu hiệu viêm gân. Tránh ra nắng. Tránh dùng phối hợp với các thuốc kéo dài khoảng QT (erythromycin, thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Phải uống norfloxacin ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc uống sữa; uống với một cốc nước đầy. Trong ngày phải uống nhiều nước để lượng nước tiểu đào thải ít nhất từ 1,2 - 1,5 lít mỗi ngày ở người lớn.

Liều lượng: Do nguy cơ tạo tinh thể trong nước tiểu, nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá liều thường dùng 400 mg/lần, ngày uống 2 lần ở người lớn, chức năng thận bình thường.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do vi khuẩn nhạy cảm như *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* hoặc *Proteus mirabilis*: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 3 ngày; nếu do các tác nhân khác: có thể dùng trong 7 - 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 - 21 ngày.

Viêm tuyến tiền liệt cấp hoặc mạn: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 28 ngày.

Lậu không biến chứng: 1 liều duy nhất 800 mg.

Liều trong suy thận: Cần giảm liều. Đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 400 mg/lần, 1 lần/ngày khi $Cl_{cr} \leq 30$ ml/phút/1,73 m².

Nhiễm khuẩn mắt: Nhỏ mắt dung dịch 0,3% norfloxacin.

Tương tác thuốc

Những công trình nghiên cứu, một số các báo cáo nêu lên: Các chất kháng acid có chứa nhôm, magesi hydroxyd làm giảm sự hấp thu từ 50 - 98% norfloxacin trong huyết thanh. Dùng Maalox 2 giờ sau khi uống norfloxacin, lượng norfloxacin hấp thu bị giảm khoảng 1/3. Norfloxacin dùng cùng calci carbonat làm giảm từ

50 - 60% sự hấp thu. Norfloxacin không bị ảnh hưởng bởi bismut subsalicylat. Cơ chế giảm hấp thu norfloxacin khi có mặt các ion nhôm và magesi được giải thích như sau: Một vài nhóm chức (3-carbonyl và 4-oxo) của kháng sinh này kết hợp với các ion trên tạo ra trong ruột các chelat không tan và làm giảm hấp thu, hơn nữa các chelat tạo thành ít có tác dụng kháng khuẩn.

Sử dụng cùng với probenecid không ảnh hưởng tới nồng độ norfloxacin trong huyết thanh nhưng sự bài tiết thuốc trong nước tiểu giảm.

Norfloxacin cũng như các quinolon khác làm tăng tác dụng của chất chống đông máu dạng uống như warfarin hoặc những dẫn xuất của nó. Khi sử dụng chúng cần phải theo dõi thời gian đông máu bằng các xét nghiệm thích hợp.

Các chế phẩm đa sinh tố có chứa sắt và kẽm, các thuốc kháng acid hoặc sucralfat không nên sử dụng cùng hoặc trong vòng 2 giờ với norfloxacin vì có thể làm thay đổi độ hấp thu, làm cho nồng độ norfloxacin trong huyết thanh và nước tiểu giảm.

Norfloxacin cũng như các quinolon khác ức chế CYP1A2, có thể làm giảm chuyển hóa của các thuốc như theophylin, cyclosporin, tizanidin, cafein và làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương.

Tránh dùng đồng thời norfloxacin với các thuốc trị loạn nhịp tim nhóm IA như quinidin, procainamid hoặc nhóm III như amiodaron, sotalol. Dùng thận trọng norfloxacin với các thuốc có thể kéo dài khoảng QT như cisaprid, erythromycin, chống loạn thần, chống trầm cảm ba vòng.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với norfloxacin quá liều, nên chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm có: Gây nôn hoặc rửa dạ dày, bồi phụ nước và điện giải đầy đủ. Điều trị hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2021.

NYSTATIN

Tên chung quốc tế: Nystatin.

Mã ATC: A07AA02, D01AA01, G01AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem, mỡ, thuốc bột dùng ngoài: 100 000 đv/g;

Thuốc bột để pha hỗn dịch: 50 000 đv, 150 000 đv, 500 000 đv, 1 triệu đv, 2 triệu đv.

Hỗn dịch uống: 100 000 đv/g.

Viên nén: 500 000 đv.

Viên nang: 500 000 đv, 1 triệu đv.

Thuốc đặt âm đạo: 100 000 đv/viên.

Dược lực học

Nystatin là một polyen, kháng sinh chống nấm được chiết xuất từ dịch nuôi cấy nấm *Streptomyces noursei*, bột màu vàng, rất ít tan trong nước. Nystatin có tác dụng kìm hãm hoặc diệt nấm tùy thuộc vào nồng độ và độ nhạy cảm của nấm, không tác động đến vi khuẩn chí bình thường trên cơ thể. Nhạy cảm nhất là các nấm men và có tác dụng rất tốt trên *Candida albicans*. Nystatin không có tác dụng với vi khuẩn, động vật nguyên sinh và virus.

Cơ chế tác dụng: Nystatin có tác dụng chống nấm do thuốc gắn với các sterol ở màng tế bào nấm, làm biến đổi tính thấm và chức năng của màng, làm cho kali và các thành phần tế bào thiết yếu khác bị cạn kiệt. Nystatin dung nạp tốt ngay cả khi điều trị lâu dài và hiếm gây kháng thuốc. Khi *Candida* kháng nystatin thì cũng kháng các

polyen chống nấm khác. Các triệu chứng nhiễm nấm *Candida* sẽ giảm trong vòng 24 - 72 giờ sau khi dùng thuốc. Thuốc được dùng tại chỗ, không dùng để điều trị nhiễm nấm *Candida* toàn thân.

Dược động học

Nystatin không được hấp thu từ da nguyên vẹn hoặc niêm mạc khi dùng tại chỗ. Chỉ có một lượng rất nhỏ nystatin được hấp thu từ đường tiêu hóa. Nồng độ nystatin trong huyết tương thường không thể phát hiện được sau khi uống thuốc liều thông thường. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận có thể phát hiện được nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống. Nystatin dùng qua đường uống được bài tiết gần như hoàn toàn qua phân dưới dạng thuốc không đổi.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị nhiễm nấm *Candida* ở da và niêm mạc (miệng, đường tiêu hóa, âm đạo).

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với nystatin.

Thận trọng

Không chỉ định dùng cho nhiễm nấm toàn thân vì thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Cần cảnh báo cho người bệnh khi dùng viên đặt âm đạo, không được tự ngừng điều trị, ngay cả khi có kinh nguyệt hoặc chậm có kết quả. Nếu điều trị không có kết quả cần kiểm tra xem có phải nhiễm thêm vi khuẩn không.

Một số chế phẩm nystatin đặt âm đạo có thể làm hỏng bao cao su tránh thai.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết rõ thuốc có ảnh hưởng đến thai nhi hay không, chỉ dùng nystatin cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, nên thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nystatin hầu như không độc và không gây mẫn cảm, thuốc dung nạp tốt ở tất cả các lứa tuổi kể cả trẻ nhỏ suy yếu và ngay cả khi dùng kéo dài.

Hay gặp

Da: nóng rát, ngứa, nổi mẩn, chàm và đau tại chỗ bôi thuốc.

Ít gặp

Chế phẩm dạng uống:

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, rối loạn tiêu hóa sau khi uống thuốc, nhất là khi sử dụng liều quá 5 000 000 đv/ngày.

Da: mảy đay, ngoại ban.

Hiếm gặp

Chế phẩm dạng uống: hội chứng Stevens-Johnson, nhịp tim nhanh, co thắt phế quản, sung mặt và đau cơ không đặc hiệu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có phản ứng quá mẫn xảy ra, nên ngừng thuốc ngay và có biện pháp xử lý thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Nystatin bôi ngoài da dưới dạng kem hoặc thuốc mỡ. Thuốc được bôi tại chỗ vào khoang miệng dưới dạng hỗn dịch uống và được dùng bằng đường uống dưới dạng hỗn dịch hoặc viên nén.

Dạng hỗn dịch phải lắc đều trước khi dùng và nên giữ cho thuốc tiếp xúc với chỗ bị tổn thương càng lâu càng tốt trước khi nuốt và người bệnh nên tránh ăn uống trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, bôi hỗn dịch nystatin vào niêm mạc miệng. Nên dùng một nửa liều hỗn dịch uống ở mỗi bên miệng