

Tương kỵ

Các dung dịch natri phenobarbital không được hòa lẫn với các dung dịch có tính acid vì có thể làm tủa phenobarbital.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều thường gặp: Buồn ngủ, rối loạn ngôn ngữ, mất điều vận, rung giật nhãn cầu, thoát ức chế, hôn mê, trụy tim mạch, ngừng tim, giảm trương lực, giảm phản xạ, hạ thân nhiệt, tụt huyết áp và suy hô hấp.

Xử trí: Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cần nhắc việc sử dụng than hoạt và rửa dạ dày để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu trong đường tiêu hóa nếu bệnh nhân còn tỉnh táo. Sử dụng than hoạt với liều 50 g cho người lớn, 10 - 15 g cho trẻ dưới 5 tuổi nếu ngộ độc trên 10 mg/kg phenobarbital theo đường uống trong vòng 1 giờ, có thể lặp lại nếu cần. Xử trí tụt huyết áp (nếu có) bằng dùng thuốc vận mạch (dopamin hoặc dobutamin), điều trị tiêu cơ vân nặng bằng kiềm hóa nước tiểu. Theo dõi điện tâm đồ, huyết áp, tình trạng mất nước, điện giải, duy trì thông khí hỗ trợ cho bệnh nhân. Có thể thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu nhân tạo với các trường hợp ngộ độc nặng, bệnh nhân suy thận cấp hoặc tăng kali huyết nặng.

Cập nhật lần cuối: 2017.

**PHENOXYMETHYLPENICILIN
(Penicilin V)**

Tên chung quốc tế: Phenoxymethylpenicillin.

Mã ATC: J01CE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg, 500 mg.

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg.

Lọ bột để pha dung dịch uống: 125 mg/5 ml hoặc 250 mg/5ml.

250 mg phenoxymethylpenicilin tương đương với 400 000 đơn vị penicilin.

Dược lực học

Phenoxymethylpenicilin (penicilin V) là một kháng sinh thuộc họ beta-lactam nhóm penicilin. Penicilin V bền vững với acid dịch vị nên được dùng đường uống. Tác dụng dược lý và cơ chế tác dụng tương tự như benzylpenicilin. Tác dụng của penicilin V yếu hơn đối với một số chủng, đặc biệt với các vi khuẩn Gram âm. Penicilin V có tác dụng tốt trên các cầu khuẩn Gram dương thường gặp như các liên cầu tan huyết nhóm beta, các liên cầu *viridans* và phế cầu. Thuốc cũng có tác dụng với *Staphylococcus* (ngoại trừ chủng sinh penicilinase). Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) thường trong khoảng 0,01 - 0,1 mg/lít.

Penicilin V thường được chỉ định chủ yếu cho nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở trẻ em, viêm amidan do liên cầu khuẩn. Thuốc không được dùng trong những trường hợp nhiễm khuẩn mạn tính, nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm khuẩn sâu vì hấp thu thất thường không dự đoán được và nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi. Thuốc cũng không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do não mô cầu hoặc lậu cầu.

Cơ chế đề kháng tương tự như cơ chế của benzylpenicilin.

Dược động học

Hấp thu: Phenoxymethylpenicilin không bị mất tác dụng bởi acid dịch vị và được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn benzylpenicilin sau khi uống. Thuốc được hấp thu nhanh, khoảng 60 - 73% liều uống được hấp thu sau khi uống lúc đói. Nồng độ đỉnh trong huyết

tương khoảng 3 - 5 microgam/ml đạt được trong 30 - 60 phút sau khi uống liều 500 mg (800 000 đơn vị). Nồng độ đỉnh trong huyết tương của penicilin V ở dạng muối cao hơn so với dạng acid tự do. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy sự hấp thu của thuốc bị ảnh hưởng khi dùng cùng thức ăn hoặc sau bữa ăn: Nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn và thời gian đạt nồng độ đỉnh kéo dài hơn nhưng tổng lượng thuốc hấp thu không thay đổi. Tuy nhiên, một số nghiên cứu ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi cho thấy hấp thu penicilin V giảm đi cả về nồng độ đỉnh và AUC khi uống thuốc cùng với sữa hoặc thức ăn.

Phân bố: Penicilin V được phân bố vào trong dịch màng bụng, dịch màng phổi, màng tim và màng hoạt dịch. Thuốc phân bố vào trong các mô của cơ thể, đạt nồng độ cao ở thận; nồng độ thấp ở gan, da và ruột. Thuốc còn phân bố vào mật, amidan, dịch xoang, nước bọt với nồng độ thấp; thuốc vào dịch não tủy với nồng độ rất thấp. Thuốc qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Penicilin V gắn với protein huyết tương khoảng 75 - 89%.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa ở gan. Khoảng 35 - 70% liều uống được chuyển hóa thành acid peniciloic là chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Thải trừ: Penicilin V và chất chuyển hóa được bài tiết nhanh qua nước tiểu chủ yếu bằng bài tiết ở ống thận (khoảng 26 - 65% liều uống). Khoảng 32% liều uống được bài tiết qua phân. Chỉ một lượng nhỏ bài tiết qua đường mật. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 30 - 60 phút và có thể tăng lên 4 giờ trong trường hợp suy thận nặng. Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người rối loạn chức năng thận thanh thải thuốc qua thận chậm hơn.

Chưa rõ thuốc có được thải trừ qua thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc hay không.

Chỉ định

Phenoxymethylpenicilin được dùng tương tự như benzylpenicilin trong điều trị hoặc phòng nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt là *Streptococcus pyogenes* (Liên cầu beta tan huyết nhóm A), tuy nhiên chỉ dùng để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ hoặc trung bình.

Hiện nay, penicilin V được chỉ định trong những nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình như:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên: viêm họng, viêm amidan, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn ở miệng, họng.

Viêm lợi loét hoại tử (bệnh nhiễm trùng Vincent's, viêm lợi viêm họng do *Fusobacterium*, nhiễm trùng do *Leptotrichia buccalis*).

Nhiễm khuẩn da và mô mềm, viêm quầng.

Dự phòng thấp khớp cấp tái phát.

Dự phòng nhiễm phế cầu sau cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Điều trị bệnh than thể da nhẹ, không biến chứng do *Bacillus anthracis* gây ra.

Dự phòng bệnh than sau phơi nhiễm bệnh than.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có dị ứng chéo với các cephalosporin. Trường hợp đã biết có dị ứng với cephalosporin thì không dùng penicilin. Tuy nhiên, nếu có dị ứng với penicilin, thường có thể dùng cephalosporin thay thế. Nên thận trọng khi dùng penicilin V cho những người bệnh có tiền sử dị ứng hoặc hen.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp nặng (như viêm phổi nặng), nhiễm trùng mạn tính, nhiễm trùng ở các vị trí sâu không điều trị bằng penicilin V.

Theo dõi chức năng thận và hệ tạo máu khi sử dụng dài ngày penicilin V liều cao. Nguy cơ phản ứng giống bệnh huyết thanh tăng lên khi sử dụng penicilin V liều cao trong thời gian dài > 2 tuần. Người bệnh bị phenylketon niệu và những người có chỉ định hạn chế lượng phenylalanin đưa vào cần chú ý khi sử dụng chế phẩm penicilin V dùng đường uống có chứa aspartam.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về tính an toàn của penicilin V trên phụ nữ mang thai, do đó chỉ sử dụng cho phụ nữ mang thai khi đã xem xét thấy thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin V tiết vào sữa mẹ, do đó cần thận trọng khi sử dụng cho người đang cho con bú, có thể gây phản ứng dị ứng cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 5% số người bệnh đã điều trị có gặp phản ứng phụ. Hay gặp nhất là cảm giác khó chịu ở đường tiêu hóa. Phenoxymethylpenicilin có ưu điểm không gây ra phản ứng nổi ban trên da như thường gặp với amoxicilin.

Thường gặp

Tiêu hóa: ỉa chảy, buồn nôn.

Da: ngoại ban.

Ít gặp

Máu: tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: nổi mề đay.

Hiếm gặp

Toàn thân: sốc phản vệ.

Tiêu hóa: ỉa chảy có liên quan tới *Clostridium difficile* (ít gặp hơn nhiều so với khi dùng ampicilin và amoxicilin).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh bị ỉa chảy hoặc có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc có thể dùng cùng với bữa ăn, tuy nhiên, thuốc được hấp thu tối đa khi dùng sau bữa ăn ít nhất 2 giờ hoặc trước bữa ăn ít nhất 1 giờ. Penicilin V dạng bột pha hỗn dịch được pha bằng cách thêm một lượng nước vào lọ bột để có hỗn dịch hàm lượng 125 hoặc 250 mg/5 ml. Những trường hợp phải điều trị ban đầu bằng đường tiêm, khi cần điều trị dài ngày có thể chuyển sang dùng đường uống nếu thấy đáp ứng lâm sàng tốt lên.

Liều lượng

Liều 1,1 g phenoxymethylpenicilin kali tương đương với 1 g phenoxymethylpenicilin (penicilin V).

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Liều thông thường 250 - 500 mg/lần, 6 giờ/lần, nếu nặng có thể lên tới liều 1 g/lần, 6 giờ/lần.

Điều trị nhiễm liên cầu khuẩn beta tan huyết nhóm A nhẹ và vừa (viêm đường hô hấp trên...): 125 - 250 mg/lần, 6 - 8 giờ/lần trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp nhẹ và vừa do *Streptococcus pneumoniae* còn nhạy cảm: 250 - 500 mg/lần, 6 giờ/lần trong ít nhất 2 ngày cho đến khi bệnh nhân hết sốt.

Dự phòng thấp khớp cấp tái phát: 250 mg/lần, 2 lần/ngày, dùng hàng ngày trong suốt giai đoạn dự phòng.

Dự phòng nhiễm liên cầu nhóm A thứ phát: 250 - 500 mg/lần, 6 giờ/lần trong 10 ngày.

Dự phòng dài hạn nhiễm phế cầu sau cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, liều dùng hàng ngày: 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Điều trị viêm lợi loét hoại tử: 250 - 500 mg/lần, 6 - 8 giờ/lần.

Điều trị nhiễm trùng da và mô mềm do các chủng vi khuẩn liên cầu nhạy cảm: 250 - 500 mg/lần, 6 - 8 giờ/lần.

Điều trị bệnh than thể nhẹ không biến chứng: 200 - 500 mg/lần, 4 lần/ngày

Dự phòng bệnh than: Người lớn, uống 7,5 mg/kg/lần, 4 lần/ngày, trong trường hợp nghi ngờ hoặc kháng định phoi nhiễm với bào tử than kháng thuốc trong không khí, nên thay bằng ciprofloxacin hoặc doxycyclin. Khi phoi nhiễm đã được xác định và chủng vi khuẩn phoi nhiễm còn nhạy cảm với penicilin, có thể xem xét dự phòng thay thế bằng penicilin (như amoxicilin, penicilin V, penicilin G procain). Dùng thuốc dự phòng cho đến khi xác định phoi nhiễm bệnh than bị loại trừ. Thời gian điều trị dự phòng sau phoi nhiễm là 60 ngày.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 15 - 62,5 mg/kg (25 000 - 100 000 đơn vị/kg)/ngày chia 3 - 6 lần/ngày.

Điều trị viêm amidan, viêm tai giữa, viêm miệng, viêm họng bởi *Streptococcus* nhóm A hoặc những nhiễm khuẩn khác:

Trẻ 1 tháng - 11 tháng: 62,5 mg/lần, 4 lần/ngày.

Trẻ 1 - 5 tuổi: 125 mg/lần, 4 lần/ngày.

Trẻ 6 - 11 tuổi: 250 mg/lần, 4 lần/ngày.

Trường hợp nặng có thể tăng liều tới 12,5 mg/kg (tối đa 1 g) chia 4 lần/ngày.

Điều trị bệnh than thể nhẹ không biến chứng: 25 - 50 mg/kg/ngày chia 2 - 4 lần. Mặc dù chỉ cần điều trị trong 5 - 10 ngày nhưng CDC vẫn khuyến cáo điều trị trong 60 ngày nếu bệnh nhân vẫn sống trong môi trường tiếp xúc có vi khuẩn *Bacillus anthracis*.

Dự phòng bệnh than: Trẻ em < 9 tuổi, uống 50 mg/kg/ngày chia 4 lần. Trong trường hợp nghi ngờ hoặc kháng định phoi nhiễm với bào tử than kháng thuốc trong không khí, nên thay bằng ciprofloxacin hoặc doxycyclin. Thời gian điều trị dự phòng sau phoi nhiễm là 60 ngày. Trẻ em < 2 tuổi nên điều trị ban đầu bằng dạng tiêm tĩnh mạch, phối hợp thêm 1 kháng sinh khác có hiệu lực. Dự phòng nhiễm phế cầu sau cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm:

Trẻ < 1 tuổi: 62,5 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ 1 - 4 tuổi: 125 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ ≥ 5 tuổi: 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Dự phòng thấp khớp cấp tái phát:

Trẻ 1 tháng - 5 tuổi: 125 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ từ 6 tuổi: 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Dự phòng nhiễm liên cầu nhóm A thứ phát:

Sơ sinh: 12,5 mg/kg (tối đa 62,5 mg), 6 giờ/lần.

Trẻ 1 tháng - 11 tháng: 62,5 mg/lần, 6 giờ/lần, trong 10 ngày.

Trẻ 1 - 5 tuổi: 125 mg/lần, 6 giờ/lần, trong 10 ngày.

Trẻ 6 - 11 tuổi: 250 mg/lần, 6 giờ/lần, trong 10 ngày.

Liều điều chỉnh cho người suy thận nặng:

Cl_{cr} > 10 ml/phút: 250 - 500 mg/lần, 6 giờ/lần.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: 250 mg/lần, 6 giờ/lần.

Tương tác thuốc

Tương tự như benzylpenicilin: Các kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn (cloramphenicol, erythromycin, sulfonamid, tetracyclin) có thể đối kháng tác dụng của penicilin, do đó không nên phối hợp với các kháng sinh này.

Neomycin dạng uống có thể làm giảm hấp thu của penicilin V tới 50%, có thể do neomycin gây hội chứng giảm hấp thu có hồi phục.

Cập nhật lần cuối: 2017.