

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:
 Tai mũi họng, kể cả viêm xoang cấp.
 Phế quản - phổi, kể cả các đợt tăng nặng cấp tính của viêm phế quản mạn tính.
 Răng miệng.
 Cơ quan sinh dục (đặc biệt nhiễm khuẩn tuyến tiền liệt).
 Da.
 Xương và khớp.
 Chỉ sử dụng để điều trị các bệnh trên khi người bệnh có thể dùng đường uống.
 Nếu dị ứng với các betalactamin, pristinamycin được chỉ định để dự phòng viêm màng trong tim nhiễm khuẩn trong các thủ thuật chăm sóc răng, hoặc ở đường hô hấp trên trong điều trị ngoại trú.

Chống chỉ định

Dị ứng với pristinamycin và/hoặc với virginiamycin.
 Tiền sử bệnh mụn mủ với pristinamycin.
 Phụ nữ cho con bú.
 Dị ứng với bột mì (ngoài bệnh tiêu chảy mỡ) nếu chế phẩm có chứa bột mì.

Thận trọng

Khi bắt đầu điều trị, nếu thấy xuất hiện ban đỏ toàn thân có sốt kết hợp với các mụn mủ, phải nghi ngờ có thể là bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân. Có thể có sự cảm ứng hóa trước bởi virginiamycin tại chỗ hay toàn thân.
 Thuốc này ít bị thải trừ qua thận, nên không cần phải điều chỉnh liều dùng trong trường hợp suy thận.
 Không dùng đồng thời pristinamycin với colchicin.
 Thuốc có chứa bột mì có thể dùng trong bệnh tiêu chảy mỡ, vì bột mì chứa rất ít gluten.

Thời kỳ mang thai

Vì lợi ích của việc điều trị, có thể xem xét dùng pristinamycin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai nếu cần, tuy không có dữ liệu lâm sàng đầy đủ về sử dụng thuốc này cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì tính chất dung nạp của pristinamycin, phụ nữ dùng thuốc này phải ngừng việc cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa xác định được tần suất
 Tiêu hóa: nôn, tiêu chảy, nặng bụng, viêm ruột kết màng giả, viêm ruột kết cấp chảy máu.
 Da: bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân.
 Quá mẫn: Biểu hiện miễn dịch dị ứng toàn thân (mày đay, phù Quincke, sốc phản vệ).
Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp
 Da: eczema, ban xuất huyết, ban bong nước.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân, phải ngừng điều trị và không được dùng lại thuốc này.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: 2 - 3 g/ngày, chia uống làm 2 - 3 lần vào các bữa ăn.
 Trong các nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng liều lên 4 g/ngày.
 Viêm xoang hàm cấp: Liều 2 g/ngày, chia làm 2 lần, trong 4 ngày.
 Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: Liều 3 g/ngày, chia làm 3 lần, trong 4 ngày.
Trẻ em: 50 mg/kg/ngày, chia uống làm 2 - 3 lần vào các bữa ăn.
 Trong các nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng liều lên 100 mg/kg/ngày.
Dự phòng viêm màng trong tim nhiễm khuẩn:
 Uống một liều duy nhất, một giờ trước khi tiến hành thủ thuật có

nguy cơ gây bệnh:

Người lớn: 1 g.
 Trẻ em: 25 mg/kg.

Tương tác thuốc

Không dùng phối hợp
 Colchicin: Việc dùng đồng thời pristinamycin với colchicin làm tăng ADR của colchicin, gây hậu quả có thể tử vong.
Thận trọng khi dùng phối hợp
 Ciclosporin: Việc dùng đồng thời với ciclosporin làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu và tăng creatinin huyết. Cơ chế là do ức chế sự dị hóa ciclosporin. Cần phải giảm liều ciclosporin và kiểm tra chặt chẽ chức năng thận. Định lượng nồng độ ciclosporin trong máu và điều chỉnh liều trong khi điều trị phối hợp và sau khi ngừng phối hợp.
 Tacrolimus: Nồng độ tacrolimus tăng trong máu do ức chế chuyển hóa ở gan. Định lượng nồng độ tacrolimus trong máu, kiểm tra chức năng thận. Điều chỉnh liều trong khi phối hợp và sau khi ngừng.

Cập nhật lần cuối: 2020.

PROBENECID

Tên chung quốc tế: Probenecid.

Mã ATC: M04AB01.

Loại thuốc: Thuốc làm tăng đào thải acid uric.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 500 mg.
 Viên nén bao phim: 500 mg.

Dược lực học

Probenecid là một dẫn chất của sulfonamid, có tính chất bài tiết acid uric niệu và ức chế ống thận tiết một số acid hữu cơ yếu (như penicilin và một vài kháng sinh beta-lactam).
 Probenecid cạnh tranh ức chế tái hấp thu tích cực acid uric ở ống lượn gần, nên làm tăng bài tiết acid uric vào nước tiểu và làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh. Bằng cách làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh xuống dưới giới hạn hòa tan, probenecid có thể làm giảm hoặc ngăn chặn urat lắng đọng, hình thành tophi và các biến đổi mạn tính ở khớp; thúc đẩy làm tan các lắng đọng urat đã có và giảm số lần các cơn gút cấp sau vài tháng điều trị. Probenecid không có tác dụng giảm đau và chống viêm.
 Ở người khỏe mạnh, probenecid không tác động đến tốc độ lọc cầu thận cũng như tái hấp thu ở ống thận các thành phần bình thường của nước tiểu như glucose, arginin, urê, natri, kali hay phosphat.
 Probenecid được dùng để hỗ trợ liệu pháp kháng sinh, làm tăng nồng độ một số kháng sinh (như penicilin, một số kháng sinh nhóm cephalosporin) trong máu, tăng nửa đời thải trừ và kéo dài thời gian tác dụng, do probenecid có tác dụng ức chế cạnh tranh bài tiết acid hữu cơ yếu ở ống lượn gần và ống lượn xa.
 Ngoài ra, probenecid còn ức chế vận chuyển nhiều thuốc và hợp chất nội sinh ở thận và/hoặc mật, cũng như vận chuyển vào và ra khỏi dịch não tủy.
 Nồng độ trong dịch não tủy của 5-HIAA (acid 5-hydroxy indoleacetic), acid homovanilic (HVA) tăng sau khi dùng probenecid. Do tác dụng này, probenecid đã từng được dùng để chẩn đoán hội chứng Parkinson và trầm cảm.
Dược động học
Hấp thu: Sau khi uống, probenecid được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống liều duy nhất 1 g probenecid đạt khoảng 25 microgam/ml, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 2 - 4 giờ và duy trì trên mức 30 microgam/ml trong

vòng 8 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống liều duy nhất 2 g probenecid, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 150 - 200 microgam/ml sau 4 giờ và duy trì được ở mức trên 50 microgam/ml trong vòng 8 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 40 - 60 microgam/ml có tác dụng ức chế tối đa bài tiết các penicilin ở ống thận và nồng độ 100 - 200 microgam/ml có tác dụng tăng đào thải acid uric.

Phân bố: Probenecid liên kết mạnh với protein huyết tương (75 - 90%). Nồng độ trong dịch não tủy đạt khoảng 2% nồng độ thuốc trong huyết tương. Probenecid qua được nhau thai.

Chuyển hóa: Probenecid chuyển hóa chậm ở gan thành monoacyl glucuronid, 2 monohydroxyl hóa, 1 carboxyl hóa và 1 dẫn chất khử N-propyl. Các chất chuyển hóa này của probenecid còn giữ được một phần hoạt tính làm tăng thải trừ acid uric.

Thải trừ: Sau khi uống liều 2 g, nửa đời thải trừ trong huyết tương của probenecid dao động từ 4 - 17 giờ. Nửa đời thải trừ giảm khi liều giảm từ 2 g xuống 500 mg.

Một phần nhỏ probenecid được lọc qua cầu thận, còn lại phần lớn được bài tiết qua ống thận ở ống lượn gần theo cơ chế vận chuyển tích cực. Probenecid được tái hấp thu gần như hoàn toàn ở ống lượn gần trong điều kiện pH nước tiểu acid. Ngược lại, kiềm hóa nước tiểu làm giảm tái hấp thu probenecid. Tuy điều này cũng làm tăng bài tiết thuốc, nhưng hiệu quả của probenecid không giảm đáng kể. Hai ngày sau khi uống liều duy nhất 2 g, 5 - 11% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn, 16 - 33% dưới dạng chất chuyển hóa monoacyl glucuronid, phần còn lại phân đều cho 4 chất chuyển hóa khác.

Chỉ định

Để điều trị tăng acid uric huyết liên quan đến bệnh gút và viêm khớp do gút.

Bổ trợ khi điều trị nhiễm khuẩn bằng penicilin hoặc ampicilin, methicilin, oxacilin, cloxacilin, nafcilin để tăng và kéo dài nồng độ trong huyết tương của các kháng sinh này.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với probenecid.

Rối loạn chức năng đông máu.

Sỏi thận, đặc biệt là sỏi urat.

Sử dụng cùng aspirin hay các dẫn chất salicylat.

Cơn gút cấp.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Suy thận có hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Tăng acid uric huyết thứ phát do các bệnh máu ác tính.

Thận trọng

Liên quan đến ADR:

Phản ứng dị ứng: Có liên quan đến các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, hiếm gặp, bao gồm cả phản vệ. Ngừng điều trị nếu xảy ra phản ứng.

Bệnh gút: Có thể gây ra đợt cấp của cơn gút cấp tính.

Liên quan đến bệnh:

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân thiếu enzym G6PD; có thể làm tăng nguy cơ thiếu máu tan huyết.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị bệnh loét dạ dày tá tràng.

Suy thận: Đơn trị liệu có thể không hiệu quả ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Liên quan đến các thuốc dùng đồng thời:

Methotrexat: Probenecid có thể làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết thanh. Nếu có thể, tránh sử dụng đồng thời probenecid và methotrexat. Nếu sử dụng đồng thời, xem xét giảm liều methotrexat và theo dõi độc tính của methotrexat.

Penicilin: Không khuyến cáo sử dụng probenecid cùng với

penicilin ở bệnh nhân suy thận.

Salicylat: Các salicylat có thể làm giảm tác dụng điều trị của probenecid; tác dụng này có thể rõ ràng hơn với liều cao, liều mạn tính, tuy nhiên, nhà sản xuất khuyến cáo sử dụng thuốc giảm đau thay thế ngay cả khi dùng aspirin liều nhỏ.

Thời kỳ mang thai

Probenecid qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu cuống rốn. Việc sử dụng bất kỳ loại thuốc nào ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ cần phải cân nhắc giữa lợi ích dự kiến và các nguy cơ có thể xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Do không có dữ liệu về khả năng bài tiết của probenecid vào sữa mẹ nên cần tránh trẻ bú khi mẹ được điều trị bằng probenecid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Đau đầu, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau lợi, cảm giác chóng mặt, tăng số lần tiểu tiện.

Hiếm gặp

Phản ứng phản vệ kèm theo sốt, viêm da, ngứa, mề đay, ban da, ra mồ hôi, hạ huyết áp, rất hiếm khi gặp sốc phản vệ hoặc hội chứng Stevens-Johnson.

Hoại tử gan, hội chứng thận hư, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân thiếu hụt G6PD.

Do tăng nồng độ acid uric trong ống thận nên có thể hình thành sỏi urat gây cơn đau sỏi thận, đái ra máu, đau thắt lưng ở một số bệnh nhân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp xuất hiện phản ứng phản vệ cần ngừng ngay probenecid. Nếu phản ứng phản vệ xảy ra khi sử dụng phối hợp probenecid với kháng sinh nhóm penicilin, đồng thời không qui kết được nguyên nhân do thuốc nào gây ra thì phải dừng ngay cả 2 thuốc.

Probenecid làm tăng nồng độ acid uric ở ống thận nên có thể thúc đẩy hình thành sỏi urat ở một số bệnh nhân gút kèm theo đau quặn thận, đái ra máu, đau dọc thắt lưng. Hiện tượng này xuất hiện chủ yếu ở giai đoạn khởi đầu điều trị bằng probenecid. Để dự phòng, cần duy trì khả năng bài niệu với pH nước tiểu kiềm (bù đủ dịch 2 - 3 lít/ngày, nếu cần có thể dùng thêm natri bicarbonat hoặc kali citrat) để làm giảm khả năng hình thành sỏi urat cho bệnh nhân.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Probenecid được dùng qua đường uống, trong bữa ăn để giảm kích ứng đường tiêu hóa. Trong thời gian điều trị nên bù đủ dịch để đảm bảo bài niệu và nên duy trì pH nước tiểu kiềm. Liều dùng của probenecid nên được hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng và mức độ dung nạp thuốc của bệnh nhân. Đối với trẻ < 6 tuổi, cần nghiên viên nên chứa probenecid sau đó trộn lẫn với sữa chua hoặc các dung dịch lỏng có đường.

Liều lượng

Người lớn:

Tăng acid uric huyết trong bệnh gút: Đợt cấp phải hết, bắt đầu bằng liều thấp để giảm khả năng gây một đợt cấp. Nếu 1 cơn cấp bắt đầu trong khi đang điều trị, có thể vẫn tiếp tục điều trị bằng probenecid liều không thay đổi. Liều thấp ban đầu: Uống 250 mg, 2 lần/ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng lên 500 mg, 2 lần/ngày. Nếu với liều dùng trên không đạt được tác dụng điều trị thì tăng dần liều thêm 500 mg sau mỗi 4 tuần đến khi đạt liều tối đa 2 g/ngày. Probenecid không có tác dụng trên bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 30 ml/phút. Khi không còn cơn gút cấp nào xuất hiện trong vòng 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị, có thể giảm liều từ từ,

giảm 500 mg sau mỗi 6 tháng cho đến khi đạt liều tối thiểu kiểm soát được nồng độ acid uric huyết thanh và duy trì liên tục điều trị probenecid ở mức liều này.

Không dung nạp tại đường tiêu hóa có thể là dấu hiệu của quá liều và có thể cần giảm liều probenecid.

Vì acid uric có xu hướng kết tinh ở nước tiểu acid, do đó, nên uống nhiều nước, bổ sung đủ natri bicacbonat (3 - 7,5 g mỗi ngày), hoặc kali citrat (7,5 g mỗi ngày) để duy trì nước tiểu có tính kiềm.

Kiểm hóa nước tiểu được khuyến cáo cho đến khi nồng độ urat huyết thanh trở lại giới hạn bình thường và hết các chất lắng đọng (như trong giai đoạn acid uric bài tiết qua nước tiểu ở mức cao). Sau đó, có thể nới lỏng sự kiểm hóa nước tiểu và giảm hạn chế các loại thực phẩm tạo ra purin.

Phối hợp với liệu pháp kháng sinh họ beta-lactam:

Người lớn: Liều thường dùng của probenecid là 500 mg/lần, 4 lần/ngày. Cần giảm liều ở người cao tuổi có suy thận. Cần lưu ý nếu tình trạng suy thận của bệnh nhân đủ để giảm thải trừ kháng sinh như mong muốn thì không nên sử dụng thêm probenecid.

Trẻ em từ 2 - 14 tuổi: Liều ban đầu: 25 mg/kg thể trọng (hoặc 0,7 g/m² da). Liều duy trì: 40 mg/kg thể trọng (hoặc 1,2 g/m² da) mỗi ngày, chia làm 4 lần.

Đối với trẻ em nặng > 50 kg, liều lượng dành cho người lớn được khuyến cáo.

Thử nghiệm bài tiết PSP có thể được sử dụng để xác định hiệu quả của probenecid trong việc làm chậm bài tiết penicilin và duy trì mức điều trị. Độ thanh thải của PSP ở thận giảm xuống khoảng 1/5 so với tốc độ bình thường khi dùng đủ liều probenecid.

Phối hợp với penicilin khi điều trị lậu cầu: Trong các trường hợp nhiễm lậu cầu không biến chứng ở nam và nữ (niệu đạo, cổ tử cung, trực tràng), nên cho uống 1 g probenecid với 4,8 triệu đơn vị procain penicilin G (tiêm bắp), hoặc 3 g amoxicilin (uống), hoặc 3,5 g ampicilin (uống).

Trường hợp suy thận: Không dùng probenecid cho bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 30 ml/phút.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không nên phối hợp probenecid với ketorolac (làm tăng độc tính của ketorolac trên thận, tiêu hóa và huyết học) hoặc với methotrexat (làm tăng nồng độ trong máu và độc tính của methotrexat).

Tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết tương, do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của các kháng sinh nhóm carbapenem, các kháng sinh nhóm penicilin, cephalosporin, dapson, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), các kháng sinh quinolon, các sulfamid hạ đường huyết, natri benzoat, các dẫn chất của theophyllin, zidovudin, zalcitabin, methotrexat, thuốc kháng virus (oseltamivir, ganciclovir, valganciclovir), lợi tiểu quai, mycophenolat, nitrofurantoin, pegloticase, pexidartinib, pralatrexat, phenylacetat. Do ức chế bài tiết nitrofurantoin nên probenecid làm giảm tác dụng chống nhiễm khuẩn tiết niệu và tăng độc tính, nên tránh phối hợp.

Làm giảm tác dụng của probenecid: Phối hợp probenecid với aspirin liều cao hay với các dẫn chất của salicylat làm giảm tác dụng đào thải acid uric của mỗi thuốc. Một số thuốc có khả năng làm tăng acid uric huyết như các thuốc lợi tiểu, pyrazinamid, diazoxid, rượu, mecamlamin, do đó nếu dùng cùng với probenecid sẽ cần tăng liều probenecid để đạt hiệu quả hạ acid uric huyết. Các thuốc điều trị ung thư cũng làm tăng nồng độ urat huyết thanh, tuy nhiên nếu dùng cùng với probenecid sẽ làm tăng nguy cơ bệnh thận do acid uric. Vì vậy, probenecid không nên được sử dụng cho các bệnh nhân đang điều trị bằng hóa trị liệu chống ung thư.

Quá liều và xử trí

Thông tin về quá liều của probenecid còn rất hạn chế. Trong một báo cáo quá liều probenecid, các triệu chứng nhiễm độc sau khi uống 47,5 g thuốc gồm có: Nôn, buồn nôn, chán ăn, run, động kinh cơn lớn, rối loạn thị giác, cơn gút cấp, hôn mê và suy hô hấp đã được ghi nhận.

Xử trí: Cho uống than hoạt tính, gây nôn và rửa dạ dày để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu có triệu chứng kích thích thần kinh, có thể điều trị bằng barbiturat tác dụng ngắn.

Cập nhật lần cuối: 2021.

PROCAIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Procaine hydrochloride.

Mã ATC: C05AD05, N01BA02, S01HA05.

Loại thuốc: Thuốc gây tê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 0,5% (5 mg/ml, ống 1 ml, 2 ml, 5 ml), 1% (10 mg/ml, ống 1 ml, 2 ml, 5 ml); 2% (20 mg/ml, ống 2 ml, 5 ml).

Được lực học

Procain hydroclorid là một thuốc gây tê tại chỗ, ester của acid para-aminobenzoic có tác dụng gây tê thời gian ngắn.

Cơ chế tác dụng do phong bế cả sự phát sinh và dẫn truyền xung động thần kinh bằng cách giảm tính thấm của màng tế bào thần kinh với ion natri, do đó ổn định màng và ức chế sự khử cực, dẫn đến làm giảm lan truyền hiệu điện thế hoạt động và tiếp đó là block dẫn truyền xung động thần kinh. Tiến trình gây tê liên quan đến đường kính, sự myelin hóa và tốc độ dẫn truyền của dây thần kinh. Trên lâm sàng, chức năng thần kinh mất theo thứ tự: Cảm giác đau, cảm nhận nhiệt độ, xúc giác, cảm giác vị trí và trương lực cơ vân. Thời gian khởi phát gây tê của procain nhanh, thời gian bắt đầu ức chế cảm giác từ 2 - 5 phút. Mức độ ức chế vận động tùy thuộc nồng độ thuốc.

Procain hydroclorid có tác dụng gây tê kém lidocain 3 lần và cocain 4 lần, ít độc hơn cocain 3 lần. Tuy nhiên, thời gian tác dụng gây tê phụ thuộc vào kỹ thuật gây tê, nồng độ thuốc và cá thể người bệnh. Thuốc không gây tê bề mặt được vì thấm rất ít ngấm qua niêm mạc. Trong gây tê dùng kèm thuốc co mạch sẽ làm chậm sự khuếch tán vào máu, kéo dài thời gian gây tê của procain. Procain hydroclorid thường được dùng cùng với propoxycain trong nha khoa.

Procain được dùng gây tê bằng đường tiêm, phong bế dây thần kinh ngoại biên. Procain tạo muối ít hòa tan với một số thuốc (penicilin) để kéo dài tác dụng sau khi tiêm, đồng thời giảm đau.

Như các thuốc gây tê tại chỗ khác, procain có thể có tác dụng tương tự trên các màng tế bào dễ bị kích thích như não, màng tim. Khi lượng thuốc trong máu tăng cao, các dấu hiệu và triệu chứng độc xuất hiện, thường sớm nhất là các triệu chứng của TKTW và tim mạch.

Được động học

Procain có pKa là 8,9; hằng số phân bố 0,02.

Hấp thu: Procain thấm rất ít qua niêm mạc, do vậy chỉ dùng đường tiêm. Tỷ lệ thuốc hấp thu vào tuần hoàn phụ thuộc vào tổng liều, nồng độ, đường dùng, mạch máu tại vị trí dùng và sự có mặt của epinephrin trong dung dịch thuốc gây tê.

Phân bố: Sau khi tiêm, thuốc phân bố nhanh và rộng ở nhiều mô của cơ thể, tập trung nhiều ở gan, phổi, tim và não. Tỷ lệ gắn protein huyết tương khoảng 6%. Thời gian xuất hiện tác dụng từ 2 - 5 phút và kéo dài tác dụng trong khoảng 1 giờ. Thuốc qua được