

mạch corticosteroid, hô hấp hỗ trợ (gồm cả đặt nội khí quản). Nếu có biểu hiện chảy máu, phải ngừng ticarcilin và thực hiện việc điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Ticarcilin natri được tiêm tĩnh mạch chậm, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu. Để điều trị nhiễm khuẩn nặng, tiêm thuốc tĩnh mạch tốt hơn là tiêm bắp. Thường chỉ tiêm bắp để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Để pha dung dịch ban đầu dùng tiêm bắp, cho thêm 2 ml nước vô khuẩn để tiêm, hoặc dung dịch lidocain hydroclorid 1% (không có epinephrin), hoặc dung dịch natri clorid 0,9% vào lọ 1 g để có nồng độ 1 g trong 2,6 ml.

Để pha dung dịch ban đầu dùng tiêm tĩnh mạch trực tiếp, cho thêm ít nhất 4 ml dung dịch dextrose 5%, hoặc dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc Ringer lactat vào lọ 1 g. Dung dịch ticarcilin có thể được pha loãng thêm nếu muốn. Để tránh kích ứng tĩnh mạch, tiêm thuốc càng chậm càng tốt và dùng các dung dịch chứa 5 mg/ml ticarcilin hoặc ít hơn. Có thể tiêm truyền cách quãng trong thời gian 30 phút đến 2 giờ ở người lớn. Ở trẻ sơ sinh, có thể tiêm truyền cách quãng trong thời gian 10 - 20 phút.

Sau khi pha để tiêm bắp, các dung dịch còn hiệu lực trong vòng 12 giờ ở nhiệt độ phòng, hoặc trong 24 giờ nếu để ở ngăn mát tủ lạnh (2 - 8 °C). Sau khi pha để tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, các dung dịch chứa 10 - 50 mg/ml còn ít nhất 90% hiệu lực trong vòng 48 - 72 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong vòng 14 ngày nếu để ngăn mát tủ lạnh trong những dung môi thích hợp.

Nếu làm đông lạnh sau khi đã pha với nước vô khuẩn để tiêm, hoặc với dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc dextrose 5%, hoặc Ringer lactat, dung dịch với nồng độ tới 100 mg/ml còn hiệu lực trong vòng 30 ngày ở -18 °C. Một khi đã tan băng, phải dùng dung dịch trong vòng 24 giờ.

Liều lượng

Liều dùng tính theo ticarcilin.

Người lớn:

Điều trị nhiễm khuẩn: Tiêm truyền tĩnh mạch, 200 - 300 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cứ 4 - 6 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: Tiêm truyền tĩnh mạch, 150 - 200 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cứ 4 - 6 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không có biến chứng: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm, 1 g, cứ 6 giờ/lần.

Trẻ em:

Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tuần tuổi có cân nặng dưới 2 kg: 75 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh < 1 tuần tuổi có cân nặng \geq 2 kg và trẻ \geq 1 tuần tuổi có cân nặng dưới 2 kg: 75 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh \geq 1 tuần tuổi có cân nặng \geq 2 kg: 100 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần.

Trẻ \geq 1 tháng tuổi: 100 - 200 mg/kg/ngày, chia làm 4 liều nhỏ, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể dùng tới 300 mg/kg/ngày.

Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi, dưới 40 kg thể trọng: Tiêm truyền tĩnh mạch, 80 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể truyền 6 giờ/lần.

Trẻ em \leq 18 tuổi và cân nặng \geq 40 kg: 3,2 g/lần, cách 6 - 8 giờ/lần, trong trường hợp nặng có thể tăng tới 4 giờ/lần.

Liều dùng trong suy thận và suy gan:

Sau liều tiêm tĩnh mạch ban đầu 3 g, người lớn có suy thận cần giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều ticarcilin
> 60	3 g/lần mỗi 4 giờ
30 - 60	2 g/lần mỗi 4 giờ
10 - 29	2 g/lần mỗi 8 giờ
< 10	2 g/lần mỗi 12 giờ (hoặc tiêm bắp 1 g/lần mỗi 6 giờ)
< 10 có kèm rối loạn chức năng gan	2 g/lần, cứ 24 giờ/lần (hoặc tiêm bắp 1 g/lần, cứ 12 giờ/lần)
Thăm phân máu	2 g/lần, cứ 12 giờ/lần, cộng thêm 3 g, sau mỗi lần thăm phân máu.
Thăm phân màng bụng	3 g, cứ 12 giờ/lần

Tương tác thuốc

Aminoglycosid: Ticarcilin có tác dụng hiệp đồng với các kháng sinh aminoglycosid trên một số chủng vi khuẩn *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Tuy nhiên, thuốc tương kỵ vật lý và hóa học với aminoglycosid và có thể bị bất hoạt *in vitro*, sự bất hoạt có thể xảy ra khi dùng thuốc chung trong cùng một xy lanh hoặc bao bì. Do đó khi sử dụng đồng thời thì không được trộn lẫn các thuốc với nhau.

Probenecid: Làm tăng nồng độ trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và làm tăng nguy cơ gây độc của ticarcilin.

Warfarin: Sử dụng đồng thời ticarcilin với thuốc chống đông kháng vitamin K như warfarin có thể làm tăng INR dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Methotrexat: Dùng đồng thời ticarcilin và methotrexat có thể làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết thanh dẫn đến tăng nguy cơ độc tính trên đường tiêu hóa và trên tạo máu của methotrexat.

Thuốc tránh thai đường uống: Ticarcilin có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai do làm thay đổi vi khuẩn chí dẫn đến giảm hấp thu estrogen.

Tương kỵ

Ticarcilin tương kỵ hóa học và vật lý với aminoglycosid và có thể làm bất hoạt tác dụng của thuốc *in vitro*. Do đó, khi sử dụng đồng thời, không được trộn chung các thuốc và phải sử dụng đường truyền riêng biệt.

Quá liều và xử trí

Vi không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên khi quá liều, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thăm phân máu có thể giúp loại bỏ ticarcilin ra khỏi máu.

Cập nhật lần cuối: 2017.

TICARCILIN VÀ ACID CLAVULANIC

Tên chung quốc tế: Ticarcillin and clavulanic acid.

Mã ATC: J01CR03.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh; penicilin bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn ticarcilin natri phối hợp acid clavulanic (dạng muối kali) để pha tiêm tỷ lệ 15 : 1 hoặc 30 : 1 với các loại hàm lượng: 3,2 g (3 g ticarcilin + 0,2 g acid clavulanic); 3,1 g (3 g ticarcilin + 0,1 g acid clavulanic).

Dung dịch để truyền tĩnh mạch (bảo quản đông lạnh): 3,1 g (3 g ticarcilin + 0,1 g acid clavulanic), tương ứng 30 mg ticarcilin + 1 mg acid clavulanic trong 1 ml nước.

1,1 g ticarcilin natri tương ứng với khoảng 1 g ticarcilin.

Được lực học

Ticarcilin là một alpha carboxypenicilin bán tổng hợp, có tác dụng diệt khuẩn theo cơ chế ức chế tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn tương tự như penicilin. Ticarcilin có nhược điểm là rất dễ bị bất hoạt bởi beta-lactamase, nên thường không có tác dụng trên các vi khuẩn có khả năng sản sinh ra enzym này.

Acid clavulanic là một chất ức chế beta-lactamase, có tác dụng kháng khuẩn yếu nhưng khi kết hợp với penicilin hoặc cephalosporin có thể tạo ra tác dụng hiệp đồng và mở rộng phổ tác dụng của các kháng sinh này chống lại các loại vi khuẩn sinh beta-lactamase.

Kết hợp acid clavulanic với ticarcilin tạo ra tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn dẫn đến mở rộng phổ tác dụng hơn đối với cả các chủng vi khuẩn kháng ticarcilin đơn độc (như *Staphylococcus*, *Bacteroides*) tuy nhiên đối với *P. aeruginosa* và *Acinetobacter*, hoạt tính diệt khuẩn không tăng lên khi kết hợp với acid clavulanic.

Nếu vi khuẩn đề kháng ticarcilin theo cơ chế nội sinh (ví dụ tạo ra hàng rào ngăn cản thẩm thấu ở màng ngoài của tế bào hoặc thay đổi các protein gắn penicilin là đích tác dụng của thuốc) thì sẽ không xảy ra tác dụng hiệp đồng giữa ticarcilin và acid clavulanic. **Phổ tác dụng:** Ticarcilin kết hợp với acid clavulanic có hoạt tính *in vitro* với hầu hết các cầu khuẩn Gram dương ưa khí bao gồm cả các chủng tụ cầu sinh và không sinh penicilinase, liên cầu beta tan huyết nhóm A, liên cầu B, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus bovis* và liên cầu viridans. Thuốc cũng có hoạt tính *in vitro* trên nhiều vi khuẩn Gram âm ưa khí như *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* kể cả chủng sinh beta-lactamase, các *Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*.

Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng *in vitro* trên các vi khuẩn kỵ khí bao gồm: *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* và *Veillonella*.

Đề kháng thuốc: Đã có báo cáo về sự kháng thuốc ticarcilin - acid clavulanic và có sự kháng chéo giữa carbenicilin và ticarcilin.

Các chủng tụ cầu đề kháng lại nhóm penicilin kháng penicilinase được xem là đề kháng với ticarcilin và acid clavulanic cho dù kết quả *in vitro* có thể là nhạy cảm.

Một số chủng vi khuẩn *Enterobacter*, *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens* có khả năng tạo ra beta-lactamase typ I có thể đề kháng lại ticarcilin - acid clavulanic do acid clavulanic không ức chế được enzym này.

Được động học

Hấp thu: Ticarcilin natri được hấp thu không đáng kể qua đường tiêu hóa, nên phải dùng đường tiêm. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 22 - 35 microgam/ml, đạt được sau 0,5 - 1 giờ khi tiêm bắp liều đơn 1 g. Sử dụng dạng kết hợp với acid clavulanic không ảnh hưởng đến đặc điểm dược động học của ticarcilin. Sau khi truyền tĩnh mạch trong 30 phút liều 3,1 g (3 g ticarcilin + 0,1 g acid clavulanic), nồng độ đỉnh của ticarcilin và acid clavulanic đạt được sau khi kết thúc truyền tương ứng là 324 microgam/ml và 8 microgam/ml.

Phân bố: Ticarcilin và acid clavulanic gắn với protein huyết tương tương ứng khoảng 45 - 65% và 22 - 30%. Cả 2 thành phần đều phân bố tốt trong dịch màng bụng và xương. Thể tích phân bố trung bình của ticarcilin và acid clavulanic ở người lớn tương ứng là 0,167 - 0,173 và 0,315 - 0,342 lít/kg. Cả ticarcilin và acid clavulanic chỉ đạt nồng độ thấp trong dịch não tủy, cao hơn khi màng não bị viêm. Ticarcilin có thể qua nhau thai và phân bố trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Acid clavulanic dễ dàng qua nhau thai và cũng chỉ đạt nồng độ thấp trong sữa mẹ.

Thải trừ: Sau khi dùng đường tĩnh mạch ở người lớn có chức năng

thận bình thường, ticarcilin có nửa đời thải trừ ở pha phân bố và pha thải trừ tương ứng là 0,27 giờ và 1,1 - 1,2 giờ, acid clavulanic là 0,42 giờ và 1,1 - 1,5 giờ.

Ticarcilin đạt nồng độ tương đối cao trong mật, tuy nhiên con đường thải trừ chính của thuốc là lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận. Sau khi dùng đường tiêm ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 60 - 70% liều ticarcilin và 35 - 45% acid clavulanic được bài xuất ở dạng nguyên vẹn trong nước tiểu trong vòng 6 giờ.

Nồng độ ticarcilin và acid clavulanic trong huyết thanh sẽ cao hơn và nửa đời thải trừ kéo dài hơn người bị suy giảm chức năng thận. Trong 1 nghiên cứu, nửa đời thải trừ của ticarcilin và acid clavulanic trung bình là 4,9 và 2,3 giờ ở người bệnh có độ thanh thải creatinin từ 11 - 37 ml/phút và 8,5 và 2,9 giờ ở người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 8 ml/phút.

Có thể loại bỏ ticarcilin và acid clavulanic khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu. Một lượng nhỏ ticarcilin và acid clavulanic được thải trừ qua thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Ticarcilin được kết hợp với acid clavulanic trong các trường hợp điều trị bệnh lý nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do các chủng vi khuẩn có khả năng sinh beta-lactamase gồm: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* và *Staphylococcus*. Khi dùng dạng đơn độc ticarcilin không hiệu quả.

Ticarcilin và acid clavulanic được chỉ định trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn tiết niệu có và không có biến chứng, nhiễm khuẩn xương khớp, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn ổ bụng (ví dụ như nhiễm khuẩn phúc mạc) và các nhiễm khuẩn phụ khoa gây ra bởi các chủng vi khuẩn còn nhạy cảm.

Thuốc cũng có thể được sử dụng để điều trị kinh nghiệm trong các trường hợp nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện như nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn ổ bụng hoặc nhiễm khuẩn phụ khoa do cả vi khuẩn kỵ khí gây bệnh.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ticarcilin hoặc acid clavulanic, hoặc có tiền sử quá mẫn với các kháng sinh beta-lactam (penicilin, cephalosporin).

Thận trọng

Ticarcilin - acid clavulanic có độc tính tiềm tàng tương tự như các kháng sinh penicilin gồm cả nguy cơ xảy ra các phản ứng quá mẫn. Trước khi bắt đầu điều trị, cần xem xét thận trọng về tiền sử xảy ra phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin, hoặc các thuốc khác. Có biểu hiện dị ứng chéo giữa các penicilin và các kháng sinh beta-lactam khác gồm các cephalosporin, các cephamycin và các 1-oxa-beta-lactam.

Cần kiểm tra chức năng thận, gan và huyết học định kỳ khi dùng thuốc kéo dài.

Mặc dù hạ kali huyết hiếm khi xảy ra, nhưng cần hết sức thận trọng khi dùng thuốc kéo dài, đặc biệt ở người bệnh có rối loạn cân bằng dịch và điện giải. Quá tải natri cũng cần được chú ý ở người bệnh phải áp dụng chế độ ăn giảm muối.

Tiêu chảy và viêm ruột kết giả mạc do *Clostridium difficile* đã được báo cáo khi dùng thuốc, cần lưu ý chẩn đoán phân biệt khi người bệnh xảy ra tiêu chảy.

Đã có một số trường hợp (hiếm gặp) rối loạn kết tập tiểu cầu và thời gian prothrombin hoặc thời gian chảy máu kéo dài trong khi điều trị với ticarcilin, do đó cần phải cảnh báo về khả năng có biến chứng chảy máu trong khi điều trị, đặc biệt khi dùng thuốc cho người suy thận hoặc có tiền sử rối loạn chảy máu. Nếu có biểu hiện chảy máu, cần phải ngừng sử dụng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Cho tới hiện tại chưa thấy có báo cáo thuốc làm tăng nguy cơ cho thai nhi khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ hoặc có kiểm chứng về việc dùng thuốc ở người mang thai, vì vậy chỉ cần nhắc dùng thuốc ở phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Ticarcilin và acid clavulanic đều phân bố vào sữa mẹ ở nồng độ thấp. Dù lượng thuốc là rất nhỏ nhưng ở trẻ bú mẹ vẫn có thể gặp phải các vấn đề như: quá mẫn, thay đổi vi khuẩn chí ở ruột, do đó cần sử dụng thận trọng ở người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của ticarcilin - acid clavulanic tương tự như ticarcilin đơn độc, thường gặp nhất là các phản ứng quá mẫn, tác dụng trên đường tiêu hóa và các phản ứng tại chỗ.

Phản ứng quá mẫn: Thường gặp ban đỏ, ngứa, mề đay và sốt. Ngoài ra, đau khớp, đau cơ, run, đau ngực, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson và các phản ứng phản vệ cũng có thể xảy ra.

Huyết học: Tăng bạch cầu eosin đã được báo cáo khoảng 5,5% các trường hợp dùng ticarcilin - acid clavulanic, tăng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu trung tính cũng được ghi nhận với tỷ lệ hiếm gặp. Các tác dụng khác như giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin hoặc hematocrit, kéo dài thời gian prothrombin hoặc thời gian chảy máu cũng đã xảy ra. Thành phần kết hợp acid clavulanic có thể gây ra gắn kết không đặc hiệu với IgG và albumin ở màng hồng cầu dẫn đến test Coombs dương tính giả.

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, đau thượng vị, thay đổi cảm nhận mùi, vị, viêm miệng, đầy hơi và nôn có thể xảy ra ở người bệnh dùng thuốc. Sử dụng thuốc kéo dài có thể làm thay đổi hệ vi sinh vật đường tiêu hóa, làm phát triển quá mức *Clostridium difficile* gây ra tiêu chảy và viêm ruột kết giả mạc.

Thận và cân bằng điện giải: 1 g ticarcilin natri chứa khoảng 4,7 mmol natri. Tăng hoặc giảm kali huyết đã được báo cáo với tỷ lệ hiếm gặp khi dùng ticarcilin dinatri phối hợp kali clavulanat. Tăng natri, giảm nồng độ acid uric và tăng creatinin hoặc urê huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc. Viêm bàng quang xuất huyết đã được ghi nhận với tỷ lệ hiếm gặp.

Gan: Tăng enzym gan và phosphatase kiềm đã được ghi nhận ở người bệnh dùng thuốc. Có thể xảy ra tăng LDH và bilirubin. Viêm gan thoáng qua, vàng da tắc mật có thể xảy ra nhưng hiếm gặp khi dùng thuốc.

TKTW: đau đầu, nhìn mờ, suy giảm nhận thức, ảo giác đã được ghi nhận với tỷ lệ hiếm gặp. Co giật, tăng kích thích thần kinh cơ cũng có thể xảy ra. Dùng liều rất cao, đặc biệt trên người bệnh suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến các phản ứng gây độc với thần kinh **Tác dụng tại chỗ:** Viêm tĩnh mạch huyết khối và các phản ứng tại chỗ tiêm như đau, bông rít, sưng có thể xảy ra khi tiêm thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, phải điều trị cấp cứu ngay, gồm: tiêm dưới da adrenalin (epinephrin), thở oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid, hỗ trợ hô hấp (gồm cả đặt ống khí quản). Nếu có biểu hiện chảy máu, phải ngừng ticarcilin và thực hiện các biện pháp điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Hoàn nguyên bột thuốc vô khuẩn bằng nước cất pha tiêm (5 hoặc 10 ml), sau đó pha loãng với dung môi thích hợp để đạt nồng độ ticarcilin từ 10 - 100 mg/ml. Truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Có thể dùng các loại dung môi là dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat.

Liều dùng

Người lớn:

Cân nặng từ 60 kg trở lên: 3 g ticarcilin/lần (3,1 g hoặc 3,2 g tương ứng với dạng kết hợp 30 : 1 hoặc 15 : 1), cách 4 - 6 giờ/lần với các nhiễm khuẩn toàn thân, nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc nhiễm khuẩn ổ bụng. Với nhiễm khuẩn phụ khoa, liều của dạng kết hợp 30 : 1 là 200 mg ticarcilin/kg/ngày với nhiễm khuẩn trung bình hoặc 300 mg ticarcilin/kg/ngày với nhiễm khuẩn nặng, chia làm các liều cách nhau 4 - 6 giờ.

Cân nặng dưới 60 kg: Theo hàm lượng ticarcilin 200 - 300 mg/kg/ngày, chia làm các liều nhỏ, cách nhau 4 - 6 giờ.

Trẻ em:

Liều dùng tính theo hàm lượng ticarcilin:

Liều thường dùng là 100 - 200 mg/kg/ngày chia thành 4 liều cách nhau 6 giờ cho các trường hợp nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa. Liều 200 - 300 mg/kg/ngày chia thành 4 liều cách nhau 6 giờ cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi, cân nặng ≤ 2 kg: 75 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh 8 - 28 ngày tuổi, cân nặng > 2 kg: 75 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần, có thể dùng liều cách 12 giờ cho trẻ sơ sinh cân nặng rất thấp (dưới 1 kg) cho tới 14 ngày tuổi, có thể dùng liều cách nhau 6 giờ cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên: 200 - 300 mg/kg/ngày chia làm các liều cách 4 - 6 giờ (tối đa 12 - 18 g/ngày).

Trẻ em ≤ 40 kg: 75 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần, có thể dùng liều cách nhau 6 giờ cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ em > 40 kg: 3 g/lần, cách 6 - 8 giờ/lần, có thể dùng liều cách 4 giờ cho trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Liều lượng trong suy thận và suy gan:

Sử dụng liều ban đầu 3 g (tính theo ticarcilin), sau đó điều chỉnh liều duy trì ở người lớn có suy thận như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Người lớn	Trẻ em từ 1 tháng đến 18 tuổi
> 60	Không điều chỉnh	Không điều chỉnh
30 - 60	2 g/lần, cách 4 giờ/lần	Không điều chỉnh
10 - 29	2 g/lần, cách 8 giờ/lần	Giảm nửa liều
< 10	2 g/lần, cách 12 giờ/lần	Giảm nửa liều mỗi lần, dùng cách 12 giờ/lần
< 10 có kèm rối loạn chức năng gan	2 g/lần, cách 24 giờ/lần	
Thảm phân máu	2 g/lần, cách 12 giờ/lần, cộng thêm 3 g sau mỗi lần thảm phân máu.	
Thảm phân màng bụng	3 g/lần, cách 12 giờ/lần	

Tương tác thuốc

Aminoglycosid: Ticarcilin có tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid trên một số chủng vi khuẩn *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Tuy nhiên, thuốc tương kỵ vật lý và hóa học với aminoglycosid và có thể bị bất hoạt *in vitro*, không được trộn lẫn các thuốc với nhau.

Probenecid: Làm tăng nồng độ ticarcilin trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và làm tăng nguy cơ gây độc của ticarcilin.

Warfarin: Sử dụng đồng thời ticarcilin với thuốc chống đông kháng vitamin K như warfarin có thể làm tăng INR dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Methotrexat: Dùng đồng thời ticarcilin và methotrexat có thể làm

tăng nồng độ methotrexat trong huyết thanh dẫn đến tăng nguy cơ độc tính trên đường tiêu hóa và trên tạo máu của methotrexat.

Thuốc tránh thai đường uống: Ticarcilin có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai do làm thay đổi vi khuẩn chí dẫn đến giảm hấp thu estrogen.

Tương kỵ

Ticarcilin dinatri và kali clavulanat tương kỵ với natri bicarbonat. Ticarcilin tương kỵ hóa học và vật lý với aminoglycosid và có thể làm bất hoạt tác dụng của thuốc *in vitro*. Do đó, khi sử dụng đồng thời, không được trộn chung các thuốc và phải sử dụng đường truyền riêng biệt.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên khi quá liều, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thẩm tách máu có thể giúp loại bỏ ticarcilin ra khỏi máu.

Cập nhật lần cuối: 2017.

TICLOPIDIN

Tên chung quốc tế: Ticlopidine.

Mã ATC: B01AC05.

Loại thuốc: Thuốc kháng tiểu cầu (ức chế ngưng tập tiểu cầu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg (dạng ticlopidin hydroclorid).

Dược lực học

Ticlopidin, dẫn chất thienopyridin thuộc nhóm ức chế thụ thể ADP (adenosin diphosphat), là thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu và ức chế sự giải phóng các hạt tiểu cầu, làm suy giảm chức năng của màng tiểu cầu, ức chế tương tác giữa các tiểu cầu, do đó làm giảm ngưng tập tiểu cầu.

Dược động học

Sau khi uống một liều duy nhất 250 mg, ticlopidin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, có nồng độ ổn định trong huyết tương đạt đỉnh trung bình 0,9 mg/ml, khoảng 2 giờ sau khi uống và được chuyển hóa mạnh. Hấp thu ở đường tiêu hóa từ 80 - 90%. Uống thuốc trong hoặc sau khi ăn làm tăng 20% diện tích dưới đường cong của ticlopidin.

Liên kết với protein: 98% ticlopidin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương, chủ yếu với albumin và lipoprotein huyết thanh. Sự liên kết với albumin và các lipoprotein không bão hòa xảy ra trên một phạm vi nồng độ rộng. Ticlopidin còn liên kết với acid alpha₁ glycoprotein. Ở nồng độ đạt được với liều khuyến dùng, chỉ có 15%, hoặc ít hơn ticlopidin trong huyết tương liên kết với protein này.

Ticlopidin chuyển hóa mạnh ở gan.

Nửa đời thải trừ của ticlopidin là 30 - 50 giờ sau khi cho liều liên tục. Ở người cao tuổi, nửa đời thải trừ của ticlopidin, sau liều duy nhất 250 mg, khoảng 12,6 giờ; dùng thuốc lặp lại ở liều 250 mg, ngày 2 lần, thì nửa đời thải trừ tăng lên tới 4 - 5 ngày và nồng độ ticlopidin trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau khoảng 14 - 21 ngày.

Độ thanh thải của ticlopidin giảm theo tuổi. Nồng độ đạt trạng thái ổn định ở người cao tuổi (tuổi trung bình 70) khoảng gấp đôi so với người trẻ tuổi. Chưa biết những sự khác biệt này có phải là do tăng hấp thu, giảm thanh thải, hay do thay đổi về liên kết protein trong huyết tương.

Chỉ định

Làm giảm nguy cơ đột quỵ huyết khối ở người bệnh đã có đột quỵ

huyết khối xảy ra trước đó và ở người có những dấu hiệu báo trước (ví dụ, cơn thiếu máu cục bộ nhất thời, thoáng mù một mắt hoặc mù thoáng qua, rối loạn thần kinh do thiếu máu cục bộ thần kinh có thể phục hồi, đột quỵ nhỏ).

Vì ticlopidin có thể gây giảm bạch cầu trung tính và/hoặc mất bạch cầu hạt, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thiếu máu bất sản có thể đe dọa tính mạng, nên chỉ dùng ticlopidin để điều trị cho những người không thể dung nạp hoặc nhạy cảm với aspirin hoặc thất bại khi dùng liệu pháp aspirin trong trường hợp chỉ định để dự phòng đột quỵ.

Điều trị chứng khập khiễng cách hồi.

Điều trị dự phòng biến cố mạch máu ở bệnh nhân mắc cơn thiếu máu não thoáng qua, bệnh động mạch ngoại vi hoặc thiếu máu cơ tim cục bộ.

Điều trị hỗ trợ cùng aspirin sau khi đặt stent thành công trong mạch vành để phòng tắc nghẽn bán cấp do stent.

Cũng có thể dùng ticlopidin để phòng ngừa tắc nghẽn và mất tiểu cầu trong những thủ thuật tuần hoàn ngoài cơ thể.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ticlopidin.

Bệnh nhân có rối loạn quá trình tạo máu như giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu hoặc có tiền sử bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối hoặc thiếu máu bất sản.

Bệnh nhân có rối loạn cầm máu hoặc các bệnh chảy máu (như chảy máu do loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội sọ).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Vì ticlopidin có thể gây những ADR đe dọa tính mạng, nên phải cân nhắc lợi ích điều trị có trội hơn nguy cơ có thể xảy ra và phải báo cho người bệnh biết về những nguy cơ đó. Nên đánh ticlopidin cho người không dung nạp hoặc không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp aspirin trong chỉ định dự phòng đột quỵ.

Vì ticlopidin có thể gây giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và/hoặc mất bạch cầu hạt và cả những sự bất thường về huyết học khác có thể đe dọa tính mạng, cần phải tiến hành xét nghiệm công thức máu toàn phần bao gồm cả số lượng tiểu cầu và công thức bạch cầu, trước khi bắt đầu điều trị, rồi sau đó cứ 2 tuần một lần cho tới cuối tháng thứ ba của đợt điều trị. Nhà sản xuất khuyến cáo rằng kiểm soát thường xuyên hơn và kiểm soát sau 3 tháng đầu điều trị chỉ cần thiết đối với những bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng (như có dấu hiệu của nhiễm khuẩn) hoặc có bằng chứng cận lâm sàng (như số lượng bạch cầu trung tính nhỏ hơn 70% so với bình thường, số lượng tiểu cầu hoặc hematocrit giảm) chứng tỏ bắt đầu có các tác dụng bất lợi về máu. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TPP) nên được xem xét đối với bệnh nhân đang dùng ticlopidin mà đang bị sốt, yếu, tái nhợt, ban xuất huyết, đi ngoài phân đen, vàng da, những thay đổi về mặt thần kinh và/hoặc giảm hemoglobin hoặc tiểu cầu cấp tính, không rõ nguyên nhân đặc biệt trong 3 tháng đầu của liệu pháp điều trị.

Phải ngừng ticlopidin ngay trong trường hợp có giảm bạch cầu trung tính (dưới $1\ 200/\text{mm}^3$), ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, thiếu máu bất sản hoặc giảm tiểu cầu (dưới $80\ 000/\text{mm}^3$). Vì ticlopidin có nửa đời thải trừ dài nên nhà sản xuất khuyến cáo nên xét nghiệm công thức máu toàn phần, đặc biệt là số lượng tiểu cầu và bạch cầu trung tính trong vòng ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc đối với tất cả các bệnh nhân đã ngừng thuốc trong vòng 3 tháng đầu của đợt điều trị với bất cứ lý do nào.

Chưa xác định được khả năng dung nạp và sự an toàn của liệu pháp dùng ticlopidin đồng thời với heparin, những thuốc chống đông máu đường uống, hoặc những thuốc tiêu fibrin. Nếu người