

với ticlopidin.

Aspirin và thuốc chống viêm không steroid khác: Ticlopidin làm tăng tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu của aspirin và những thuốc NSAID khác. Chưa xác định được tính an toàn khi dùng đồng thời ticlopidin với aspirin hoặc những thuốc NSAID khác. Aspirin không làm thay đổi sự ức chế do ticlopidin đối với ngưng tập tiểu cầu với chất kích tập là adenosin diphosphat, nhưng ticlopidin làm tăng tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu với collagen của aspirin.

Thuốc kháng acid: Nồng độ ticlopidin trong huyết tương sau khi dùng thuốc kháng acid giảm 18%.

Cimetidin: Cimetidin dùng dài ngày làm giảm 50% độ thanh thải của một liều duy nhất ticlopidin.

Digoxin: Dùng đồng thời ticlopidin với digoxin làm giảm nhẹ (khoảng 15%) nồng độ digoxin trong huyết tương. Tác dụng điều trị của digoxin ít hoặc không thay đổi.

Theophyllin: Dùng đồng thời với ticlopidin làm tăng có ý nghĩa nửa đời của theophyllin từ 8,6 - 12,2 giờ và làm giảm độ thanh thải huyết tương toàn phần của theophyllin.

Phenobarbital: Dùng phenobarbital dài ngày không làm thay đổi tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu của ticlopidin.

Phenytoin: Có một số trường hợp tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương kết hợp với ngủ gà và ngủ lịm sau khi dùng kết hợp với ticlopidin.

Quá liều và xử trí

Một trường hợp quá liều nghiêm trọng với ticlopidin đã được báo cáo. Một người đàn ông 38 tuổi uống ticlopidin với liều 6 000 mg/lần (tương đương với 24 liều chuẩn là 250 mg), những thay đổi bất thường được báo cáo là tăng thời gian chảy máu và tăng SGPT. Không có biện pháp điều trị đặc hiệu và bệnh nhân đã hồi phục không để lại di chứng.

Triệu chứng: Xuất huyết tiêu hóa, hạ thân nhiệt, mất điều hòa, co giật, khó thở, đáng đi bất thường.

Xử trí: Không có biện pháp điều trị đặc hiệu. Ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2018.

TIGECYCLIN

Tên chung quốc tế: Tigecycline.

Mã ATC: J01AA12.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột đông khô vô khuẩn pha tiêm truyền tĩnh mạch: 50 mg.

Dược lực học

Tigecyclin là một kháng sinh glycylicyclin, ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách gắn vào tiểu phần 30S của ribosom và ức chế gắn amino-acyl tARN vào vị trí tiếp nhận A trên ribosom. Điều này ngăn việc gắn acid amin để kéo dài chuỗi peptid. Thông thường, tigecyclin là kháng sinh kim khuẩn, tuy nhiên có tác dụng diệt khuẩn đối với *Streptococcus pneumoniae* và *Legionella pneumophila*. Ở nồng độ gấp 4 lần nồng độ ức chế tối thiểu (MIC), tigecyclin làm giảm 2-log số lượng khuẩn lạc của *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* và *Escherichia coli*.

Phổ tác dụng:

Thuốc có phổ tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy và kháng methicilin), *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, nhóm *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*), *Streptococcus*

pneumoniae (chủng nhạy cảm với penicilin), *Streptococcus pyogenes*; các vi khuẩn Gram âm: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, các vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. Tigecyclin cũng có phổ tác dụng trên các vi khuẩn sau, tuy nhiên có thể gặp đề kháng mắc phải: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacea*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Stenophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis*.

Chủng trực khuẩn mù xanh đề kháng tự nhiên với tigecyclin.

Kháng thuốc:

Tigecyclin ít bị ảnh hưởng bởi hai cơ chế kháng tetracyclin chính bao gồm: cơ chế bảo vệ ribosom và bơm tống thuốc. Bên cạnh đó, tigecyclin không bị ảnh hưởng bởi cơ chế sinh enzym beta-lactamase (bao gồm cả beta-lactamase phổ rộng), thay đổi đích tác dụng, bơm tống thuốc macrolid, thay đổi đích enzym (như gyrase/topoisomerase). Tuy nhiên, các chủng sinh ESBL có thể kháng với tigecyclin qua các cơ chế khác. Đã ghi nhận ở các chủng *Enterobacteriaceae* có sự kháng chéo giữa tigecyclin và các chủng kháng minocyclin theo tạo cơ chế bơm tống thuốc đa kháng. Không có kháng chéo trên đích tác dụng đặc hiệu giữa tigecyclin và hầu hết các nhóm khác.

Chủng *Proteae* và *Pseudomonas aeruginosa* có thể kháng với tigecyclin qua cơ chế bơm đẩy tống thuốc trung gian qua nhiễm sắc thể. Các chủng trong họ *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. và *Morganella* spp.) thường ít nhạy cảm với tigecyclin hơn các chủng *Enterobacteriaceae*. Giảm nhạy cảm ở cả hai nhóm vi khuẩn này có thể liên quan đến biểu hiện quá mức của bơm tống thuốc đa kháng AcrAB không đặc hiệu. Giảm nhạy cảm với *Acinetobacter baumannii* có thể liên quan đến biểu hiện quá mức bơm tống thuốc AdeABC.

Dược động học

Hấp thu: Tigecyclin được dùng qua đường tĩnh mạch, do đó sinh khả dụng là 100%.

Phân bố: *In vitro*, tigecyclin gắn vào protein huyết tương khoảng 71 - 89%. Ở người lớn, thể tích phân bố khoảng 500 - 700 lít (khoảng 7 - 9 lít/kg) cho thấy thuốc phân bố rộng rãi vào các mô, bao gồm tế bào phế nang, dịch biểu mô, dịch ở các vết bong rộp trên da, túi mật, phổi, đại tràng, dịch khớp và xương. Nồng độ thuốc trong các mô như tế bào phế nang, túi mật, phổi, đại tràng, dịch biểu mô cao hơn đáng kể so với nồng độ trong huyết tương. Ở trẻ em (8 - 11 tuổi), thuốc có thể tích phân bố 2,84 lít/kg (dao động từ 0,397 - 11,2 lít/kg).

Chưa rõ liệu tigecyclin có qua hàng rào máu - não hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tigecyclin qua hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa và thải trừ: Tigecyclin ít bị chuyển hóa (< 20% chuyển hóa trước khi thải trừ). Thuốc thải trừ chủ yếu qua đường mật (59%) dưới dạng không biến đổi, 33% thuốc được thải trừ qua nước tiểu (22% ở dạng không biến đổi). Ngoài ra, thuốc thải qua con đường liên hợp glucuronic và thải trừ qua thận ở dạng còn hoạt tính. Thanh thải qua thận chiếm 13% thanh thải toàn phần. Độ thanh thải toàn phần của thuốc là 24 lít/giờ sau khi truyền tĩnh mạch. Nửa đời thải trừ khi dùng đơn liều là 27 giờ, khi dùng đa liều là 42 giờ.

Tigecyclin là cơ chất của P-glycoprotein, tuy nhiên, chưa rõ ảnh hưởng của các kênh vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein tới quá trình phân bố và thanh thải của thuốc.

Ở bệnh nhân suy gan: Dược động học không thay đổi ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Tuy nhiên, độ thanh thải toàn phần của thuốc giảm 25% và 55%, nửa đời thải trừ kéo dài 23% và 43% ở bệnh nhân

suy gan trung bình (Child Pugh B) và suy gan nặng (Child Pugh C).
Ở bệnh nhân suy thận: Dược động học không thay đổi trên bệnh nhân suy thận với Cl_{cr} dưới 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nặng, AUC tăng 30% so với người bình thường.

Người cao tuổi: Không khác biệt so với người trẻ tuổi.

Trẻ em: Nghiên cứu dược động học đơn liều trên trẻ 8 - 16 tuổi đã chỉ ra ở nhóm trẻ tuổi 12 - 16 ($n = 16$), dùng mức liều 50 mg mỗi 12 giờ đạt được nồng độ tương đương với người lớn dùng mức liều tiêu chuẩn. Nghiên cứu tiếp theo tiến hành trên trẻ 8 - 11 tuổi mắc nhiễm khuẩn ổ bụng biến chứng, nhiễm khuẩn da mô mềm biến chứng hoặc viêm phổi cộng đồng do vi khuẩn đã cho thấy dùng mức liều 1,2 mg/kg trên nhóm tuổi này cho nồng độ tương đương người lớn dùng mức liều tiêu chuẩn.

Giới tính: Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về độ thanh thải tigecyclin giữa nam và nữ. Ước tính AUC cao hơn 20% ở nữ giới khi so với nam giới.

Chủng tộc: Không có sự khác biệt về độ thanh thải tigecyclin giữa các chủng tộc.

Cân nặng: Độ thanh thải, độ thanh thải chuẩn hóa theo cân nặng và AUC không khác biệt đáng kể giữa các bệnh nhân có cân nặng khác nhau, bao gồm cả các bệnh nhân ≥ 125 kg. AUC thấp hơn 24% ở bệnh nhân ≥ 125 kg. Chưa có dữ liệu ở nhóm bệnh nhân ≥ 140 kg.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (ngoại trừ nhiễm trùng bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường).

Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc hoặc kháng sinh nhóm tetracyclin.

Thận trọng

Từ vong do mọi nguyên nhân: Phân tích gộp (meta-analysis) các thử nghiệm lâm sàng pha 3 và pha 4 đã chỉ ra tigecyclin làm tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân so với nhóm đối chứng. Mặc dù chưa rõ các lý do liên quan đến kết quả này; tuy nhiên tử vong thường là kết quả của nhiễm trùng nặng lên, các biến chứng của nhiễm trùng hoặc do các bệnh mắc kèm. Do vậy, tigecyclin chỉ nên dùng trong các trường hợp mà các lựa chọn khác không phù hợp.

Giới hạn chỉ định: Thuốc không được phê duyệt chỉ định điều trị nhiễm trùng bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường do một thử nghiệm lâm sàng chưa chứng minh được tính không thua kém của tigecyclin so với nhóm đối chứng. Thuốc không được phê duyệt chỉ định điều trị viêm phổi mắc phải tại bệnh viện hoặc viêm phổi liên quan đến thở máy do ở nhóm dùng tigecyclin, tỷ lệ tử vong cao hơn, hiệu quả kém hơn so với nhóm đối chứng đã được ghi nhận.

Bội nhiễm: Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có nhiễm trùng ổ bụng phức tạp (cIAI), tình trạng chậm lành vết mổ có thể liên quan đến nhiễm khuẩn bội nhiễm. Khi có biểu hiện lâu lành vết thương, cần theo dõi và phát hiện sớm tình trạng nhiễm khuẩn bội nhiễm. Ở các bệnh nhân có bội nhiễm, đặc biệt là viêm phổi, tiên lượng thường kém; cần theo dõi sát tình trạng nhiễm khuẩn. Sau khi dùng tigecyclin, nếu phát hiện thêm nhiễm khuẩn khác ngoài nhiễm khuẩn da mô mềm phức tạp hay nhiễm khuẩn ổ bụng phức tạp, cần xem xét liệu pháp kháng sinh thay thế phù hợp.

Phản ứng phản vệ: Phản vệ đã được báo cáo với hầu hết thuốc kháng khuẩn, bao gồm cả tigecyclin, có thể đe dọa tính mạng. Tigecyclin có cấu trúc tương tự với các kháng sinh nhóm tetracyclin và không nên dùng cho bệnh nhân mẫn cảm với các kháng sinh nhóm tetracyclin.

Ảnh hưởng bất lợi lên gan: Tăng nồng độ bilirubin toàn phần, tăng thời gian prothrombin và transaminase đã được ghi nhận ở bệnh

nhân điều trị bằng tigecyclin. Một số trường hợp riêng lẻ rối loạn chức năng gan đáng kể và suy gan cũng đã được ghi nhận. Bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bất thường nên được theo dõi thêm các biểu hiện của giảm chức năng gan và cần đánh giá lợi ích/nguy cơ khi tiếp tục điều trị với tigecyclin. Lưu ý, rối loạn chức năng gan có thể xảy ra sau khi đã ngừng thuốc.

Viêm tụy: Các trường hợp viêm tụy cấp có thể dẫn đến tử vong liên quan đến dùng tigecyclin đã được ghi nhận. Cần xem xét chẩn đoán viêm tụy cấp khi có triệu chứng, dấu hiệu trên lâm sàng hoặc có các xét nghiệm bất thường gợi ý viêm tụy cấp. Hầu hết các trường hợp báo cáo viêm tụy cấp xuất hiện sau ít nhất một tuần điều trị tigecyclin. Các trường hợp viêm tụy cấp ở bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ của viêm tụy cấp cũng đã được ghi nhận. Các triệu chứng thường cải thiện sau khi ngừng tigecyclin. Nên xem xét ngừng tigecyclin khi nghi ngờ viêm tụy tiến triển.

Theo dõi các chỉ số đông máu: Tình trạng giảm fibrinogen huyết tương đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng tigecyclin. Cần xét nghiệm các thông số đông máu (bao gồm fibrinogen) trước khi dùng tigecyclin và theo dõi thường xuyên trong điều trị.

Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile (CDAD): Đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các thuốc kháng sinh, bao gồm tigecyclin, có thể từ mức nhẹ đến viêm ruột kết dẫn đến tử vong. Nếu nghi ngờ hoặc chắc chắn bệnh nhân mắc CDAD, nên ngưng các kháng sinh đang sử dụng.

Đổi màu răng và giảm sản men răng: Sử dụng trong thời kỳ phát triển răng (nửa sau thai kỳ, trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 8 tuổi) có thể gây đổi màu răng vĩnh viễn (vàng - xám - nâu). Tác dụng phụ này thường gặp khi sử dụng tetracyclin kéo dài, mặc dù vậy cũng đã có các trường hợp xảy ra sau khi sử dụng các liệu trình ngắn hạn lặp lại. Không nên dùng trong thời kỳ phát triển răng trừ khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc đều có chống chỉ định.

Ức chế phát triển xương: Sử dụng tigecyclin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ hoặc ở trẻ em dưới 8 tuổi có thể gây ức chế phát triển xương, tình trạng này có thể đảo ngược được. Tất cả các tetracyclin tạo thành phức hợp calci ổn định ở các mô tạo xương. Ức chế phát triển xương đã được quan sát thấy ở trẻ sinh non uống tetracyclin với liều 25 mg/kg mỗi 6 giờ một lần. Tác dụng bất lợi này đảo ngược được khi ngừng thuốc. Cần thông báo cho người bệnh về các nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi nếu dùng tigecyclin ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Tác dụng bất lợi của nhóm tetracyclin: Tigecyclin có cấu trúc tương tự với các kháng sinh nhóm tetracyclin và có thể gây ra các tác dụng phụ tương tự, như: tăng nhạy cảm ánh sáng, giả u não hay tăng áp lực nội sọ vô căn (pseudotumor cerebri), tăng BUN, tăng urê huyết, toan máu, tăng phosphat huyết.

Sepsis/sốc sepsis trên bệnh nhân thủng ruột: Nên tránh sử dụng đơn độc tigecyclin trên bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng biến chứng thứ phát do thủng ruột. Trong thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng biến chứng ($n = 1642$), 6 bệnh nhân dùng tigecyclin và 2 bệnh nhân dùng imipenem/cilastatin bị thủng ruột và có sepsis/sốc sepsis. Do trung vị điểm APACHEII ở nhóm dùng tigecyclin là 13, cao hơn so với điểm số 4 và 6 ở hai bệnh nhân dùng imipenem/cilastatin; cùng với cỡ bệnh nhân nhỏ; chưa thể đưa ra kết luận về mối liên quan trên.

Nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc: Khi chưa có bằng chứng rõ ràng của nhiễm khuẩn hoặc ít nghi ngờ nhiễm khuẩn trên lâm sàng, kê đơn tigecyclin có khả năng không mang lại lợi ích cho bệnh nhân đồng thời có thể làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn đề kháng thuốc.

Trẻ em: Bằng chứng lâm sàng còn hạn chế trên bệnh nhi trên 8 tuổi. Do vậy, chỉ nên dùng khi không còn lựa chọn thay thế. Ở trẻ em và

trẻ vị thành niên, tình trạng nôn và buồn nôn rất thường gặp. Cần lưu ý đến khả năng mất nước khi dùng thuốc. Ở trẻ em, nên truyền tĩnh mạch trong tối thiểu 60 phút. Tương tự như người lớn, tình trạng đau bụng cũng thường được báo cáo ở trẻ em. Triệu chứng này có thể gợi ý viêm tụy cấp; khi chẩn đoán viêm tụy cấp cần ngừng tigecyclin. Các chỉ số chức năng gan, thông số đông máu, huyết học, amylase và lipase nên theo dõi trước khi dùng và định kỳ trong khi điều trị bằng tigecyclin. Không nên dùng tigecyclin cho trẻ dưới 8 tuổi do thiếu bằng chứng về hiệu quả và an toàn ở nhóm này, bên cạnh đó, thuốc có thể gây mất màu răng vĩnh viễn. Ở Anh, thuốc được phê duyệt chỉ định cho trẻ từ 8 tuổi trở lên; trong khi đó tại Mỹ, thuốc chỉ được phê duyệt chỉ định cho đối tượng người lớn (≥ 18 tuổi).

Thời kỳ mang thai

Có rất ít dữ liệu về sử dụng tigecyclin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sinh sản. Nguy cơ trên người vẫn chưa được biết đến. Tương tự như các nguy cơ tiềm ẩn đối với nhóm kháng sinh tetracyclin, tigecyclin có thể gây ra khuyết tật răng vĩnh viễn (đổi màu răng và khuyết tật men răng) và làm chậm quá trình tạo xương ở thai nhi khi dùng vào nửa cuối thai kỳ và ở trẻ dưới 8 tuổi; điều này liên quan đến sự tăng sinh ở các mô có chu chuyển calci cao và tạo các phức hợp calci chelat. Không nên dùng tigecyclin trong thời kỳ mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng bắt buộc cần điều trị bằng tigecyclin.

Thời kỳ cho con bú

Tigecyclin và các chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa mẹ hay không vẫn còn chưa rõ. Các dữ liệu về dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy thuốc và chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa mẹ. Chưa thể loại trừ được nguy cơ đối với trẻ sơ sinh. Cần quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng tigecyclin dựa trên đánh giá lợi ích nguy cơ ở mẹ và trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 và pha 4 trên bệnh nhân nhiễm khuẩn da mô mềm có biến chứng và nhiễm khuẩn ổ bụng biến chứng (N = 2393), biến cố bất lợi phổ biến nhất là buồn nôn (21%), nôn (13%). Các biến cố này thường xảy ra sớm (vào ngày điều trị thứ 1 hoặc thứ 2), thường nhẹ hoặc trung bình.

Các ADR được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu sau lưu hành theo tần suất gặp như sau:

Rất thường gặp

Tiêu hóa: nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

Thường gặp

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: nhiễm khuẩn huyết/sốc nhiễm khuẩn, viêm phổi, áp xe, nhiễm trùng.

Máu và hệ bạch huyết: kéo dài thời gian aPTT, thời gian PT.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết, hạ protein huyết.

TKTW: chóng mặt.

Mạch: viêm mạch.

Tiêu hóa: đau bụng, khó tiêu, chán ăn.

Gan mật: tăng AST, ALT, tăng bilirubin huyết thanh.

Da và mô dưới da: ngứa, ban da.

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc: chậm lành vết thương, phản ứng tại vị trí tiêm, đau đầu.

Xét nghiệm: tăng amylase huyết thanh, tăng BUN.

Ít gặp

Máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu, tăng INR.

Mạch: viêm tĩnh mạch huyết khối.

Tiêu hóa: viêm tụy cấp.

Gan mật: vàng da, tổn thương gan (phần lớn liên quan ứ mật).

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc: phù tại nơi tiêm truyền, viêm

hoặc đau hoặc tại vị trí tiêm truyền, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm.

Chưa xác định được tần suất

Máu và hệ bạch huyết: giảm fibrinogen huyết.

Miễn dịch: phản vệ/phản ứng dạng phản vệ.

Gan mật: suy gan.

Da và mô dưới da: phản ứng trên da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc được dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Cách pha dung dịch truyền: pha 1 lọ tigecyclin 50 mg với 5,3 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% hoặc Ringer's Lactat để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml. Lấy 5 ml dung dịch (tương đương liều 50 mg) pha loãng vào 100 ml dung dịch dung môi tương hợp. Nồng độ tối đa trong dung dịch sau pha loãng là 1 mg/ml. Sau khi pha, dung dịch truyền trong thời gian 30 - 60 phút.

Liều dùng

Liều ban đầu cho người lớn là 100 mg, sau đó dùng liều duy trì 50 mg mỗi 12 giờ. Liều duy trì đầu tiên cách liều ban đầu 12 giờ.

Người suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân đang thẩm phân máu.

Người suy gan: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (Child Pugh A và B). Ở người bệnh (bao gồm cả trẻ em) suy gan nặng (Child Pugh C), liều tigecyclin cần giảm 50%, cụ thể: ở người lớn, liều ban đầu 100 mg, tiếp theo cứ cách 12 giờ dùng 25 mg. Cần thận trọng và theo dõi đáp ứng điều trị trên bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của chế độ liều gợi ý cho trẻ em chưa được đánh giá trên đối tượng này. Nên tránh dùng tigecyclin trên trẻ em trừ khi không còn thuốc khác thay thế. Trong trường hợp buộc phải dùng, chế độ liều gợi ý như sau:

Trẻ 8 - 11 tuổi: 1,2 mg/kg mỗi 12 giờ (tối đa 50 mg tigecyclin mỗi 12 giờ).

Trẻ 12 - 17 tuổi: 50 mg mỗi 12 giờ.

Tương tác thuốc

Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên đối tượng người lớn.

Warfarin: Sử dụng đồng thời tigecyclin và warfarin (25 mg liều đơn) trên người khỏe mạnh dẫn đến giảm độ thanh thải R-warfarin và S-warfarin lần lượt là 40% và 23%, AUC tăng lên 68% và 29%. Cơ chế của tương tác này vẫn chưa được rõ. Dữ liệu có sẵn cho thấy rằng tương tác này không làm thay đổi đáng kể INR. Tuy nhiên, do tigecyclin có thể kéo dài cả thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (aPTT), cần theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm đông máu liên quan khi dùng đồng thời tigecyclin và các thuốc chống đông. Warfarin không ảnh hưởng đến dược động học của tigecyclin.

Digoxin: Tigecyclin ở liều khuyến cáo không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu, hoặc độ thanh thải của digoxin (0,5 mg sau đó 0,25 mg mỗi ngày) khi dùng cho người lớn khỏe mạnh. Digoxin không ảnh hưởng đến dược động học của tigecyclin. Do đó, không cần chỉnh liều khi dùng tigecyclin với digoxin.

Thuốc tránh thai: Sử dụng đồng thời thuốc kháng sinh với thuốc tránh thai có thể làm cho thuốc tránh thai kém hiệu quả hơn.

Chất ức chế hoặc cảm ứng P-glycoprotein (P-gp): Dựa trên một nghiên cứu *in vitro*, tigecyclin là cơ chất của P-gp. Sử dụng đồng thời các chất ức chế P-gp (ví dụ, ketoconazol hoặc cyclosporin) hoặc chất cảm ứng P-gp (ví dụ, rifampicin) có thể ảnh hưởng đến dược động học của tigecyclin.

Chất ức chế calcineurin: Sử dụng đồng thời tigecyclin và thuốc ức chế calcineurin như tacrolimus hoặc cyclosporin dẫn tới tăng nồng độ

đáy của thuốc ức chế calcineurin. Do đó, cần theo dõi nồng độ thuốc ức chế calcineurin trong quá trình dùng tigecyclin để tránh độc tính.

Tương kỵ

Các chất sau không nên dùng đồng thời với tigecyclin qua chạc chữ Y: amphotericin B, amphotericin B lipid complex, diazepam, esomeprazol, omeprazol, các dung dịch có thể làm tăng pH > 7.

Các dung môi tương hợp để pha truyền bao gồm: dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer's Lactat. Khi truyền qua chạc chữ Y, tigecyclin pha trong dung dịch natri clorid 0,9% tương hợp với các thuốc hoặc dung dịch sau: amikacin, dobutamin, dopamin hydroclorid, gentamicin, haloperidol, Ringer's Lactat, lidocain hydroclorid, metoclopramid, morphin, norepinephrin, piperacilin/tazobactam (chế phẩm có chứa EDTA), kali clorid, propofol, ranitidin hydroclorid, theophylin, tobramycin.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về điều trị quá liều tigecyclin. Khi dùng liều đơn 300 mg truyền trong 60 phút trên người khỏe mạnh, tỷ lệ triệu chứng buồn nôn và nôn gia tăng. Tigecyclin thải trừ không đáng kể qua thẩm tách máu.

Cập nhật lần cuối: 2021.

TÍM GENTIAN (Methylosanilin clorid)

Tên chung quốc tế: Methylosaniline chloride, gentian violet.

Mã ATC: D01AE02; G01AX09.

Loại thuốc: Thuốc dùng ngoài chống vi khuẩn, chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch dùng ngoài: 1%, 2%.

Được lực học

Tím gentian là một thuốc nhuộm nhóm triphenylmethan, có tác dụng chống nấm và một số loài vi khuẩn, dùng bôi lên da hoặc niêm mạc.

Cơ chế tác dụng chống nấm chưa được biết rõ. Tác dụng của thuốc trên vi khuẩn Gram dương có liên quan với những đặc tính của tế bào vi khuẩn. Đó là cơ sở cho việc nhuộm Gram phân biệt vi khuẩn (ví dụ, tính thấm và độ dày của thành tế bào).

Phổ tác dụng: Tím gentian ức chế sinh trưởng của nhiều loài nấm, kể cả nấm men và nấm da. Thuốc có hiệu quả với nấm *Candida*, *Epidermophyton*, *Cryptococcus*, *Trichophyton* và *Geotrichum candidum*. Tím gentian có tác dụng trên một số vi khuẩn Gram dương, đặc biệt những loài *Staphylococcus*.

Kháng thuốc: Đã có báo cáo là thuốc ức chế sự sinh trưởng của tác nhân gây viêm lợi hoại tử loét (nhiễm khuẩn Vincent), nhưng hiện nay người ta cho là vi khuẩn Gram âm (thường kháng với tím gentian) đã gây nên bệnh này. Thuốc không có tác dụng chống những vi khuẩn kháng acid và bào tử của vi khuẩn.

Tím gentian đã từng được dùng dưới dạng thuốc bôi trong điều trị nhiễm vi sinh vật ở da và niêm mạc da do *Candida albicans*, như bệnh nấm *Candida* ở miệng, ở âm đạo, hăm kẽ và viêm quanh móng. Nhưng hiện có những thuốc hiệu quả hơn và không nhuộm màu như nystatin và amphotericin B, nên không khuyến dùng tím gentian để điều trị các bệnh nhiễm nấm da, vì thuốc này gây kích ứng cục bộ và nhuộm màu.

Tím gentian cũng đã từng được bôi để điều trị bệnh nấm *Geotrichum* cục bộ, chốc lở, viêm lợi hoại tử loét, nhiễm vi sinh vật bề mặt và nhiều bệnh viêm da khác nhau, tuy nhiên hiệu lực của thuốc trong những bệnh này chưa được xác định chắc chắn.

Khi điều trị kéo dài hoặc thường xuyên nấm *Candida* ở miệng đã gây viêm thực quản, viêm thanh quản, viêm khí quản, hoặc buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau bụng. Ở một số nước, tím gentian được khuyến cáo không dùng để bôi lên niêm mạc hoặc vết thương hở.

Được động học

Không có thông tin về sự hấp thu toàn thân của tím gentian sau khi bôi ngoài da và niêm mạc.

Chỉ định

Bôi tại chỗ để điều trị nhiễm nấm *Candida albicans* trên da hoặc niêm mạc da và các nhiễm khuẩn khác trên bề mặt da. Chăm sóc hóa.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Trầy da hoặc loét rộng, tổn thương loét ở mặt, vết thương hở.

Người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Khi bôi, tím gentian có thể gây kích ứng và loét niêm mạc.

Không được nuốt và tránh tiếp xúc với mắt.

Thuốc xâm vào da có thể xảy ra khi bôi tím gentian trên mô hạt; do đó không bôi thuốc vào tổn thương loét ở mặt.

Khi sử dụng tím gentian điều trị bệnh nấm *Candida* miệng, chi bôi lên từng thương tổn, vì đã có ADR nghiêm trọng xảy ra sau khi dùng thuốc thường xuyên và kéo dài, hoặc khi nuốt một lượng dung dịch thuốc. Phải để trẻ nhỏ úp mặt xuống sau khi bôi thuốc để giảm thiểu lượng thuốc nuốt vào.

Vì tím gentian là một thuốc nhuộm, nên thuốc sẽ nhuộm màu vào da và quần áo.

Tím gentian cũng được dùng để điều trị nhiễm nấm *Candida* âm đạo, người bệnh nên tránh giao hợp trong khi điều trị.

In vitro, tím gentian có thể gây ảnh hưởng đến DNA tế bào sống và liên quan đến gây ung thư ở chuột. Ở Anh hiện nay việc sử dụng thuốc trên da lành bị hạn chế do lo ngại liên quan đến gây ung thư ở động vật.

Thời kỳ mang thai

Chưa thực hiện những nghiên cứu về sinh sản với tím gentian nên không biết tím gentian có gây nguy hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản không. Không nên dùng tím gentian cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết tím gentian có tiết vào sữa không, nên phải sử dụng thận trọng thuốc này đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mặc dù tím gentian thường được dung nạp tốt, thuốc có thể gây kích ứng hoặc gây những phản ứng mẫn cảm và loét niêm mạc. Viêm thực quản, viêm thanh quản hoặc viêm khí quản có thể xảy ra do nuốt dung dịch tím gentian, do sử dụng thuốc thường xuyên và kéo dài trong điều trị bệnh nấm *Candida* ở miệng. Sự xâm thuốc vào da có thể xảy ra khi bôi tím gentian trên mô hạt. Khả năng hoại tử da ở nồng độ cao hoặc khi băng bịt.

Thường gặp hoặc rất thường gặp

Tiêu hóa: viêm thực quản.

Tại chỗ: bông, kích ứng, mụn nước, phản ứng mẫn cảm, loét niêm mạc.

Hô hấp: viêm thanh quản, viêm khí quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra kích ứng hoặc phản ứng mẫn cảm, phải ngừng dùng thuốc.

Tránh dùng tím gentian kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Tím gentian được dùng để bôi dưới dạng dung dịch có nồng độ từ