

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Tim: loạn nhịp chậm, loạn nhịp nhanh.
Mạch: hạ huyết áp, tăng huyết áp hồi ứng.
Thần kinh: ngủ gà, chóng mặt.
Tiêu hóa: khô miệng.
Toàn thân: mệt mỏi.

Hiếm gặp

Tâm thần: hoang tưởng, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ.
Tiêu hóa: buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, viêm gan, suy gan.
Gan - mật: tăng enzym transaminase gan.

Cơ xương và mô liên kết: yếu cơ.

Chưa xác định được tần suất

Hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn.
Tâm thần: lo âu, lú lẫn.
Thần kinh: đau đầu, mất điều vận, rối loạn ngôn ngữ.
Mắt: rối loạn điều tiết.

Tim: kéo dài khoảng QT.

Tiêu hóa: đau bụng, nôn.

Da và mô dưới da: phát ban, mẩn ngứa.

Toàn thân: chán ăn.

Khi sử dụng với liều thấp với mục đích giảm đau do co cứng, các hiện tượng mất ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, khô miệng, giảm huyết áp, buồn nôn và rối loạn tiêu hóa đã được ghi nhận nhưng thường nhẹ và tạm thời.

Khi sử dụng với liều cao để điều trị co cứng, các ADR thường gặp hơn và nặng nề hơn, nhưng hiếm khi cần ngừng thuốc.

Hội chứng cai thuốc: Hiện tượng tăng huyết áp hồi ứng và loạn nhịp nhanh đã được ghi nhận khi ngừng thuốc đột ngột, khi sử dụng thuốc mạn tính và/hoặc với liều cao hàng ngày, và/hoặc phối hợp với các thuốc hạ áp. Trong một số ít trường hợp, hiện tượng tăng huyết áp hồi ứng có thể dẫn đến các tai biến mạch não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để hạn chế tối đa ADR của thuốc như buồn ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, khô miệng, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa và hạ huyết áp, cần khởi đầu với liều thấp sau đó tăng dần đến liều hiệu quả mà người dùng còn dung nạp. Ít khi phải ngừng thuốc. Áo giác tự hết, không có biểu hiện của bệnh tâm thần và thường xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm. Aminotransferase tăng nhất thời, khi ngừng thuốc sẽ trở lại bình thường. Yếu cơ đôi khi được thông báo nhưng thường thuốc không gây giảm trương lực cơ.

Cần theo dõi chặt chẽ biểu hiện trên huyết áp trước khi tăng liều để tránh nguy cơ hạ huyết áp. Thận trọng khi thay đổi tư thế đột ngột từ nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng thẳng.

Đối với người suy thận, cần theo dõi chặt chẽ ADR để tránh nguy cơ quá liều và cần theo dõi chức năng thận của người dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Có thể uống trong bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn, nhưng không được thay đổi cách uống, chuyển từ uống trong bữa ăn sang ngoài bữa ăn có thể thúc đẩy sớm hoặc làm chậm thời gian bắt đầu tác dụng và làm xuất hiện các ADR.

Thuốc uống, có tác dụng tương đối ngắn nên phải uống nhiều lần trong ngày (3 - 4 lần/ngày) phụ thuộc vào nhu cầu của người bệnh. Cần phải điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Không vượt quá liều điều trị.

Liều dùng

Người lớn:

Điều trị co cứng cơ: Liều khởi đầu thông thường: 2 mg, ngày 1 lần. Sau đó, tùy theo đáp ứng của từng người bệnh, liều có thể tăng dần

mỗi lần 2 mg, cách nhau ít nhất 3 - 4 ngày, thường tới 24 mg/ngày, chia 3 - 4 lần. Liều tối đa khuyến cáo là 36 mg/ngày.

Ngừng điều trị: Nếu cần ngừng điều trị đặc biệt cho các bệnh nhân sử dụng liều cao kéo dài, cần giảm liều từ từ 2 - 4 mg/ngày để tránh hiện tượng tăng huyết áp và nhịp tim nhanh hồi ứng.

Đối với người suy thận có $Cl_{cr} < 25$ ml/phút: Liều khởi đầu 2 mg, ngày 1 lần, sau đó tăng dần cho tới hiệu quả mong muốn. Mỗi lần tăng không được quá 2 mg. Nên tăng chậm liều lượng của 1 lần uống thuốc, trước khi tăng số lần dùng thuốc trong ngày. Phải giám sát chức năng thận.

Người cao tuổi: Liều thông thường như người trẻ. Có thể phải điều chỉnh liều vì độ thanh thải thận có thể giảm 4 lần so với người trẻ.

Trẻ em: Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả của thuốc. Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Các thuốc nên tránh phối hợp

Các thuốc ức chế CYP1A2: Bao gồm acyclovir, thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, mexiletin, propafenon, verapamil), cimetidin, famotidin, flvoxamin, các fluoroquinolon (ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin), thuốc uống tránh thai, ticlopidin và zileuton. Việc phối hợp làm giảm độ thanh thải, tăng nồng độ tizanidin trong huyết tương, điều này dẫn đến tình trạng tụt huyết áp kèm theo lơ mơ, chóng mặt và giảm tâm thần vận động kéo dài.

Các thuốc kéo dài khoảng QT: Nồng độ tizanidin trong máu tăng cao có thể dẫn đến tình trạng quá liều với các triệu chứng như kéo dài khoảng QT. Nên tránh phối hợp tizanidin với các thuốc có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT. Nên theo dõi điện tâm đồ nếu phối hợp.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp

Các thuốc hạ huyết áp: Tizanidin cũng làm hạ huyết áp vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc gây hạ huyết áp như các chất chủ vận α_2 -adrenergic, thuốc ức chế beta-adrenergic, digoxin và thuốc lợi tiểu vì có nguy cơ hạ huyết áp và chậm nhịp tim. Thuốc tránh thai đường uống: Phối hợp thuốc tránh thai với tizanidin làm giảm độ thanh thải của tizanidin khoảng 50%, do vậy làm tăng ADR của tizanidin.

Rượu và các chất ức chế TKTW khác: Rượu làm tăng AUC của tizanidin khoảng 20%, tăng nồng độ đỉnh khoảng 15% do đó làm tăng ADR của tizanidin. Tizanidin và rượu hoặc các chất ức chế TKTW khác như baclofen, dantrolen, diazepam hiệp đồng tác dụng ức chế TKTW.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Có thể gây thay đổi trạng thái tâm thần, ngủ lịm, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, kéo dài QT, kích động, lú lẫn, buồn ngủ, buồn nôn, hoa mắt, co đồng tử, hôn mê và suy hô hấp.

Xử trí: Sử dụng các biện pháp điều trị ngộ độc chung để thải trừ thuốc như rửa dạ dày, dùng than hoạt và thuốc lợi tiểu cưỡng bức như furosemid, manitol. Sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Theo dõi người bệnh: Thường xuyên theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, điện tâm đồ; theo dõi hô hấp (hỗ trợ thông thoáng khí) và chức năng hệ TKTW; theo dõi cân bằng điện giải. Thảm phân không có tác dụng loại trừ tizanidin trong hệ tuần hoàn vì thuốc có thể tích phân bố lớn (2,4 lít/kg).

Cập nhật lần cuối: 2017.

TOBRAMYCIN

Tên chung quốc tế: Tobramycin.

Mã ATC: J01GB01, S01AA12.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc được dùng dưới dạng muối sulfat cho dạng tiêm, truyền; dạng base khi dùng hít hoặc nhỏ mắt. Hàm lượng thuốc trong mỗi sản phẩm được tính theo tobramycin base.

Thuốc tiêm: 20 mg/2 ml, 40 mg/1 ml, 80 mg/8 ml, 80 mg/2 ml, 1,2 g/30 ml, 2 g/50 ml.

Dịch truyền: 60 mg/50 ml, 80 mg/50 ml, 80 mg/100 ml.

Bột vô khuẩn để pha tiêm: Lọ 1,2 g.

Dung dịch phun sương: 300 mg/5 ml, 300 mg/4 ml.

Bột hít: 28 mg/nang.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,3% (lọ 5 ml) (chứa benzakonium clorid).

Mỡ tra mắt: 0,3% (tuýp 3,5 g) (chứa clorobutanol).

Dược lực học

Tobramycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid thu được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces tenebrarius*. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn được dùng phổ biến nhất dưới dạng thuốc tiêm để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm hiếu khí và dùng tại chỗ để điều trị hoặc phòng nhiễm khuẩn ở da hoặc ở mắt. Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác chưa biết đầy đủ, nhưng có thể thuốc ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn không thuận nghịch với các tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn. Tobramycin có phổ kháng khuẩn tương tự gentamicin, nhưng được coi là có tác dụng mạnh hơn đối với *Pseudomonas aeruginosa*.

Phổ tác dụng:

Nhìn chung, tobramycin có tác dụng với nhiều vi khuẩn Gram âm và một số vi khuẩn Gram dương hiếu khí. Thuốc không có tác dụng với *Chlamydia*, nấm, virus và đa số các vi khuẩn kỵ khí. *In vitro*, tobramycin ức chế phần lớn các chủng vi khuẩn nhạy cảm như của *Acinetobacter calcoaceticus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. aegyptius*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, một số loài *Neisseria*, *Proteus mirabilis*, phần lớn các chủng *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*. Tuy nhiên, các loài khác nhau và các chủng khác nhau của cùng một loài có thể có những thay đổi lớn về tính nhạy cảm *in vivo*. Tobramycin thường tác dụng kém hơn gentamicin đối với một số vi khuẩn Gram âm bao gồm *E. coli* và *Serratia in vitro*. Nhưng tobramycin lại mạnh hơn gentamicin đối với vi khuẩn nhạy cảm *P. aeruginosa* và có thể có tác dụng với một số chủng của vi khuẩn kháng gentamicin. Tuy vậy, những sự khác biệt đó không nhất thiết chuyển thành sự khác biệt về tính hiệu quả lâm sàng.

Các aminoglycosid, kể cả tobramycin, có hoạt tính thấp trên đa số các vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* và các chủng Enterococci. Mặc dù đa số các chủng Enterococcus kháng thuốc *in vitro*, một số chủng vẫn còn nhạy cảm. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tác dụng hiệp đồng trên một số chủng Enterococcus khi phối hợp một aminoglycosid với một kháng sinh tác động đến quá trình tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Phối hợp giữa penicilin G và tobramycin có tác dụng diệt khuẩn hiệp đồng trên một số chủng *Enterococcus faecalis* trên *in vitro*. Dù vậy, phối hợp này không có tác dụng trên *Enterococcus faecium*.

Phối hợp của tobramycin và carbenicilin có tác dụng hiệp đồng *in vitro* trên hầu hết các chủng *P. aeruginosa*. Phối hợp tobramycin và cephalosporin có thể ảnh hưởng hiệp đồng trên các vi khuẩn Gram âm khác.

Kháng tobramycin tự nhiên và mắc phải đã được chứng minh ở cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Kháng tobramycin có thể do giảm tính thấm của thành tế bào vi khuẩn, thay đổi vị trí gắn của ribosom, hoặc sự có mặt của yếu tố kháng qua trung gian plasmid được tạo ra qua liên hợp.

Có sự kháng chéo giữa tobramycin và gentamicin nhưng có khoảng 10% các chủng kháng gentamicin còn nhạy cảm với tobramycin.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa, hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêm bắp. Sau khi tiêm bắp một liều duy nhất 1 mg/kg cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh tobramycin trong huyết thanh đạt được khoảng 4 - 6 microgam/ml trong vòng 30 - 90 phút; sau 6 - 8 giờ, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm xuống ≤ 1 microgam/ml. Thuốc đạt nồng độ đỉnh sau khi truyền tĩnh mạch 30 phút.

Khi dùng theo đường hít, thuốc tập trung chủ yếu trên đường hô hấp, không qua màng tế bào biểu mô. Nồng độ tobramycin trong dịch tiết hô hấp thay đổi nhiều sau khi hít, nhưng không tích lũy sau khi dùng nhiều liều.

Phân bố: V_d ở người lớn là 0,2 - 0,3 lít/kg; ở trẻ em là $0,35 \pm 0,15$ lít/kg, ở thiếu niên là $0,3 \pm 0,1$ lít/kg. Sau khi tiêm bắp và tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào hầu hết các mô và dịch trong cơ thể như dịch ngoại bào, bao gồm các dịch huyết thanh, áp xe, cổ trướng, ngoài màng tim, màng phổi, hoạt dịch, bạch huyết và màng bụng. Thuốc thâm nhập rất ít vào dịch não tủy, mắt, xương, tuyến tiền liệt. Tobramycin gắn kết dưới 30% với protein. Thuốc có thể qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc trong sữa rất thấp, ở mức không thể phát hiện được.

Chuyển hóa: Thuốc không được chuyển hóa tại gan.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của thuốc ở trẻ sơ sinh cân nặng bằng hoặc nhỏ hơn 1 200 g là 11 giờ và nặng trên 1 200 g là 2 - 9 giờ, ở trẻ em là 2 ± 1 giờ, ở thiếu niên là $1,5 \pm 1$ giờ. Nửa đời của thuốc trong huyết thanh ở người bị suy giảm chức năng thận là 5 - 70 giờ và ở người có chức năng thận bình thường là 2 - 3 giờ, phụ thuộc trực tiếp vào tốc độ lọc cầu thận. Có tới khoảng 90 - 95% liều được đào thải ra nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng không biến đổi. Thuốc có thể được loại trừ bằng lọc máu và thẩm phân phúc mạc. Khi dùng dưới dạng hít qua miệng, lượng thuốc không được hấp thu vào hệ thống tuần hoàn chung có thể được thải trừ chủ yếu qua thận.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn đã xác định hoặc nghi ngờ do các vi khuẩn Gram âm và một số vi khuẩn khác nhạy cảm như:

Dạng tiêm

Nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp và tái phát bao gồm cả viêm đài bể thận cấp do *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp. và *Pseudomonas aeruginosa*.

Nhiễm khuẩn huyết do *P. aeruginosa*, *E. coli* và *Klebsiella* spp..

Viêm màng não và nhiễm khuẩn thần kinh trung ương khác.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, bao gồm viêm phổi, viêm phế quản phổi và viêm phế quản cấp tính do *S. aureus*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. và *P. aeruginosa*.

Nhiễm khuẩn da, xương và mô mềm do *S. aureus*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. và *P. aeruginosa*.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng, bao gồm cả viêm màng bụng do *E. coli*, *Klebsiella* spp. và *Enterobacter* spp..

Liệu pháp hít (dạng dung dịch khí dung và bột hít)

Viêm phổi mạn tính do *Pseudomonas aeruginosa* trên bệnh nhân xơ nang.

Dạng thuốc nước hay mỡ tra mắt 0,3%

Nhiễm khuẩn ở mắt do vi khuẩn nhạy cảm như viêm mi mắt, viêm kết mạc, viêm túi lệ, viêm giác mạc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tobramycin.

Tiền sử dị ứng với các kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Nhược cơ.

Thận trọng

Tobramycin có thể gây phản ứng dị ứng nặng, bao gồm sốc phản vệ và các phản ứng trên da như hội chứng Stevens-Johnson. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, cần ngừng thuốc và tiến hành điều trị thích hợp. Tobramycin có thể dẫn đến suy thận cấp tính. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tích lũy tobramycin trong cơ thể (nồng độ đáy của thuốc trong huyết thanh cao > 2 microgam/ml), nồng độ đỉnh cao (> 12 microgam/ml), tuổi cao, giảm thể tích tuần hoàn và sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc thận, bệnh nhân đái tháo đường. Phải đánh giá chức năng thận trước và trong khi điều trị. Nếu có thể, phải điều trị tình trạng mất nước trước khi bắt đầu điều trị tobramycin. Cần giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu chức năng thận bị suy giảm.

Tobramycin có thể gây độc tính trên thính giác và tiền đình không hồi phục. Các yếu tố nguy cơ bao gồm nồng độ đỉnh và đáy của thuốc trong huyết thanh cao, dùng liều cao hoặc kéo dài hoặc trước đó điều trị bằng tobramycin hoặc các aminoglycosid khác, suy giảm chức năng thận, sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc thận hoặc tai, tuổi cao. Bệnh nhân có đột biến DNA ty thể, đặc biệt là sự thay thế nucleotid 1555 A thành G trong gen 12S rRNA có thể có nguy cơ cao hơn về độc tính trên tai, ngay cả khi nồng độ aminoglycosid trong huyết thanh của bệnh nhân nằm trong phạm vi khuyến cáo. Cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của độc tính trên thính giác và tiền đình (như chóng mặt, ù tai). Cần ngừng thuốc nếu độc tính xảy ra. Trong trường hợp tiền sử gia đình bị điếc do aminoglycosid hoặc các đột biến DNA ty thể đã được xác định ở gen 12S rRNA, có thể cần xem xét các phương pháp điều trị khác thay thế cho aminoglycosid.

ADR của aminoglycosid (bao gồm tobramycin) thường liên quan đến liều; phải thận trọng bằng cách dùng đúng liều, điều trị tiêm không được vượt quá 7 ngày.

Vì có tiềm năng độc tính với tai và thận, nên phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, thính giác và tiền đình. Để tối ưu hóa liều dùng và tránh nhiễm độc, phải giám sát nồng độ tobramycin huyết thanh. Cũng như gentamicin, nồng độ đỉnh huyết tương của tobramycin (đo 15 - 90 phút sau khi tiêm thuốc) không nên vượt quá 10 - 12 microgam/ml và nồng độ đáy (nồng độ thấp nhất) (đo ngay trước khi tiêm liều mới) không vượt quá 2 microgam/ml khi dùng phác đồ tiêm nhiều lần trong ngày. Nồng độ đáy tăng có thể chứng tỏ có sự tích lũy trong mô.

Phải dùng thận trọng aminoglycosid ở người cao tuổi vì nhiễm độc tai và thận thường xảy ra nhất. Cần giảm liều trong trường hợp này. Cần theo dõi thính giác, tiền đình và chức năng thận ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ bị suy giảm chức năng thận.

Đã thấy có dị ứng chéo với các aminoglycosid khác. Tobramycin làm tăng khả năng độc về thính giác trong trường hợp phối hợp với cephalosporin. Người ta đã chứng minh không phải nồng độ đỉnh cao gây ra độc tính với cơ quan thính giác và với thận. Độc tính có lẽ liên quan đến diện tích dưới đường cong chứ không phải đỉnh đường cong. Vì vậy dùng 1 liều duy nhất/ngày tiêm tĩnh mạch có thể tốt hơn là dùng liều chia nhỏ.

Trẻ sơ sinh chỉ được dùng tobramycin khi mắc bệnh nặng đe dọa tính mạng. Tobramycin phải dùng thận trọng đối với phụ nữ mang thai, người bệnh bị suy thận, bị rối loạn tiền đình, bị bệnh Parkinson, bị thiếu năng ở ốc tai, giảm calci huyết, nhược cơ nặng và các điều kiện khác làm giảm dẫn truyền thần kinh cơ. Thuốc có thể gây phong bế thần kinh cơ và liệt hô hấp; tăng nguy cơ khi dùng

đồng thời với gây mê hoặc các thuốc giãn cơ; cần thay đổi liều ở người bệnh suy giảm chức năng thận và ở trẻ sơ sinh đang có oxy hóa màng ngoài thân thể.

Tobramycin dùng lâu dài có thể gây bội nhiễm vi khuẩn hoặc nấm, bao gồm tiêu chảy liên quan đến *Clostridioides difficile* và viêm ruột kết màng giả.

Cần theo dõi nồng độ calci, magnesi và natri huyết thanh. Điều này đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân suy thận.

Trên những bệnh nhân bị bóng điện rộng, được động học bị thay đổi có thể làm giảm nồng độ aminoglycosid trong huyết thanh. Khi điều trị bằng tobramycin ở những bệnh nhân, khuyến cáo đặc biệt lưu ý đo nồng độ thuốc trong huyết thanh để làm cơ sở xác định liều lượng thích hợp.

Aminoglycosid có thể được hấp thụ với lượng đáng kể từ bề mặt cơ thể sau khi dùng thuốc trên da và có thể gây ngộ độc thần kinh và độc thận.

Mặc dù không được chỉ định để sử dụng trong nội nhãn và/hoặc dưới kết mạc mắt, đã có báo cáo về hoại tử điểm vàng sau khi tiêm tobramycin vào các vị trí này.

Bất hoạt tobramycin bởi kháng sinh beta-lactam (penicilin hoặc cephalosporin) đã được chứng minh trên *in vitro* và ở bệnh nhân suy thận nặng. Sự bất hoạt này không xuất hiện ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường nếu thuốc được sử dụng theo các đường riêng biệt.

Đã có báo cáo về co thắt phế quản với tobramycin dạng hít (bột hít và dung dịch khí dung). Co thắt phế quản nên được điều trị y tế thích hợp. Liều hít tobramycin đầu tiên nên được chỉ định dưới sự giám sát, sau khi sử dụng thuốc giãn phế quản nếu đây là một phần trong phác đồ hiện tại của bệnh nhân. FEV1 nên được đo trước và sau khi hít tobramycin. Nếu có bằng chứng về co thắt phế quản do điều trị, bác sĩ nên đánh giá cẩn thận xem liệu lợi ích của việc tiếp tục sử dụng tobramycin có lớn hơn nguy cơ đối với bệnh nhân hay không. Nếu nghi ngờ có phản ứng dị ứng, nên ngừng sử dụng tobramycin.

Ho đã được báo cáo khi sử dụng tobramycin dạng dung dịch khí dung hoặc bột hít trong các nghiên cứu lâm sàng. Dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng, tobramycin dạng bột hít được báo cáo có tỷ lệ ho cao hơn so với dung dịch khí dung tobramycin. Ho không liên quan đến co thắt phế quản. Trẻ em dưới 13 tuổi có thể dễ bị ho hơn khi điều trị bằng tobramycin dạng bột hít so với các đối tượng lớn tuổi hơn. Nếu có bằng chứng về tình trạng ho tiếp diễn do trị liệu với bột hít tobramycin, bác sĩ nên xem xét có nên sử dụng dung dịch khí dung tobramycin thay thế hay không. Nếu tình trạng ho không thay đổi, nên cân nhắc sử dụng các loại kháng sinh khác. Việc sử dụng tobramycin dạng hít ở những bệnh nhân đang bị ho ra máu nặng chỉ nên được thực hiện nếu lợi ích của việc điều trị được coi là lớn hơn nguy cơ gây xuất huyết thêm.

Ngoài ra, một số chế phẩm tobramycin chứa natri metabisulfit và có thể gây phản ứng dị ứng với đối tượng dễ bị mẫn cảm, bao gồm sốc phản vệ hoặc cơn hen cấp.

Thời kỳ mang thai

Tobramycin tập trung ở thận thai nhi và đã được chứng minh gây điếc bẩm sinh cả hai bên tai không hồi phục. Vì vậy phải cân nhắc lợi hại thật cẩn thận khi phải dùng thuốc này trong những tình trạng đe dọa tính mạng hoặc trong những bệnh nặng mà các thuốc khác không dùng được hoặc không có hiệu lực.

Thời kỳ cho con bú

Tobramycin có tiết vào sữa mẹ, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng khi đang cho con bú, hoặc không cho con bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của tobramycin thường phụ thuộc theo liều, quan trọng nhất là độc tính ở thận và ở cơ quan thính giác. Người có chức năng thận suy yếu có nguy cơ cao và cần phải giảm liều tương ứng với chức năng thận.

Thuốc tiêm (chưa xác định được tần suất ADR).

Thần kinh: lú lẫn, mất định hướng, choáng váng, sốt, nhức đầu, ngù lịm, chóng mặt.

Da: viêm da tróc, ngứa, ban da, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: giảm calci, maggesi, kali và/hoặc natri huyết thanh, tăng nitơ không thuộc protein (nonprotein nitrogen).

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Huyết học: thiếu máu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: tăng ALT, tăng AST, tăng bilirubin, tăng LDH.

Tại chỗ: đau tại chỗ tiêm.

Tai: mất thính lực, nặng tai, độc tính với cơ quan thính giác, độc tính với tai (tiền đình), tiếng lùng bùng trong tai, ù tai.

Thận: trụ niệu, tăng BUN, tăng creatinin huyết thanh, thiếu niệu, protein niệu.

Khác: sốt.

Hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng: sốc phản vệ, tiêu chảy do *Clostridioides difficile*, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử bì nhiễm độc.

Thuốc dùng ở dạng hít hoặc phun sương

Các tỷ lệ ghi kèm theo ADR là số liệu chung, đối với bột hít hoặc dung dịch phun sương nếu có ADR sẽ ghi thêm [bột hít] hoặc [dung dịch] sau tỷ lệ.

Rất thường gặp

Thần kinh: nhức đầu (12%), sốt (16%).

Dạ dày - tá tràng: đờm bị đổi màu (21%).

Hô hấp: ho (48% [bột hít], 31% [dung dịch]), thay đổi giọng (13%), viêm mũi (35% [dung dịch]), bệnh liên quan đến phổi (34%, bao gồm đợt cấp của xơ nang phổi), giảm FEV₁ (thể tích thở ra bắt buộc) (31% [dung dịch]), ho có đờm (20%), khó thở (16%), giảm chức năng phổi (16%), đau mồm - họng (14%), ho ra máu (13%).

Thường gặp

Tim mạch: khó chịu ở ngực (3% [bột hít]).

Thần kinh: khó chịu (6%).

Tiêu hóa: vị giác bất thường (7% [bột hít]), khô miệng (2% [bột hít]), buồn nôn (10%), tiêu chảy (4%).

Tai: ù tai (3%), giảm thính lực (10% [bột hít]).

Hô hấp: nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (9%), nghẹt mũi (9%), khô khè (7%), kích thích họng (2%), co thắt phế quản (5%), viêm thanh quản ($\leq 5\%$ [dung dịch]), viêm phế quản (3% [dung dịch]), chảy máu cam (3%), viêm amidan (2% [dung dịch]).

Ít gặp (Ghi nhận các ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Toàn thân: quá mẫn (các phản ứng dị ứng), mày đay, ngứa, giảm khả năng luyện tập, giảm sinh khí.

Hô hấp: mất tiếng, tăng chất tiết phế quản, rối loạn khí đạo do tắc nghẽn, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, viêm phổi, xung huyết phổi, tiếng ran, tiếng thở bất thường, xung huyết mũi.

Tiêu hóa: giảm cảm giác (miệng), bệnh nấm *Candida* ở miệng.

Tai: điếc, giảm thính giác.

Cơ xương: đau cơ xương ngực.

Huyết học: tăng glucose huyết thanh.

Hiếm gặp

Máu: calci, maggesi, natri và kali huyết giảm.

Phản ứng độc hại ở cơ quan thính giác có thể vẫn phát triển sau khi đã ngừng dùng tobramycin.

Thuốc dùng ở dạng nhỏ mắt hoặc tra mắt

Ít gặp

Toàn thân: phản ứng dị ứng

Mắt: xung huyết kết mạc, phù mí mắt, ngứa mí mắt, tổn thương mắt (tại chỗ).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có phản ứng có hại xảy ra, cần đánh giá mức độ, cần nhắc ngừng dùng thuốc và tiến hành các điều trị hỗ trợ nếu cần thiết.

Nếu phản ứng dị ứng nặng xuất hiện, cần ngừng thuốc và tiến hành điều trị phù hợp. Nếu chức năng thận suy giảm, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc (tình trạng tổn thương thận có thể phục hồi). Nếu tình trạng nhược cơ xuất hiện, cần cân nhắc ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ như muối calci (tình trạng nhược cơ có thể phục hồi). Cần theo dõi các triệu chứng trên thính lực và tiền đình và ngừng thuốc nếu độc tính trên tai xảy ra.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Tiêm bắp: Thuốc có thể tiêm bắp. Không khuyến cáo tiêm dưới da do có thể gây hoại tử.

Truyền tĩnh mạch: Với các dạng chế phẩm thuốc tiêm đa liều có chứa 10 hoặc 40 mg tobramycin trong 1 ml, pha loãng liều đã được tính toán trong 50 - 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Chế phẩm đơn liều có thể được pha loãng sử dụng 50 - 100 ml dung dịch mỗi cung cấp bởi nhà sản xuất. Chế phẩm dạng bột vô khuẩn được hoàn nguyên bằng cách thêm 30 ml nước cất pha tiêm vào lọ có chứa 1,2 g bột thuốc để được chế phẩm hàm lượng 40 mg/ml, dung dịch truyền sau đó nên được chuẩn bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dung dịch truyền sau khi chuẩn bị được truyền tĩnh mạch chậm trong 20 - 60 phút.

Hiện nay có 2 cách dùng aminoglycosid nói chung và tobramycin nói riêng:

Cách cổ điển: Liều hàng ngày chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Cách thứ 2: Tiêm 1 liều duy nhất trong ngày: Cách dùng này cho phép đạt PK/PD mục tiêu đối với nhiều loại vi khuẩn, tăng cường thấm thuốc vào các mô, ít gây độc tính trên thận và tai hơn, giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc.

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương: Có thể cần đo nồng độ thuốc trong huyết tương trong quá trình theo dõi điều trị với aminoglycosid. Nồng độ đỉnh C_{max} được dùng để đánh giá hiệu quả điều trị (đạt được chỉ số PK/PD mục tiêu) và nồng độ đáy C_{min} được dùng để đánh giá độc tính của thuốc. Việc định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương không cần tiến hành rộng rãi, nhưng bắt buộc trong một số trường hợp.

Định lượng nồng độ đỉnh trong huyết tương được chỉ định trên các bệnh nhân nặng, đặc biệt khi có thay đổi về các thông số được động học (tăng thể tích phân bố và/hoặc giảm khả năng phân bố vào các mô): sốc nhiễm khuẩn, bông, bệnh nhân thở máy... Định lượng tiến hành ngay 30 phút sau khi kết thúc truyền thuốc ở mũi tiêm đầu tiên. Nếu nồng độ đỉnh thấp hơn so với nồng độ đỉnh cần đạt 4 - 10 microgam/ml, cần tăng liều ở lần tiêm truyền sau.

Định lượng nồng độ đáy: Chỉ cần thiết khi độ dài đợt điều trị > 5 ngày (tiến hành sau 48 giờ điều trị) hoặc trong trường hợp có suy giảm chức năng thận, được tiến hành 2 lần/tuần. Nếu nồng độ đáy > 1 microgam/ml trong nhiễm khuẩn nặng hoặc > 2 microgam/ml trong nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng, cần tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc.

Độ dài đợt điều trị: Thời gian điều trị thông thường từ 7 - 10 ngày. Với các nhiễm trùng phức tạp và khó điều trị, thời gian điều trị có thể > 10 ngày, cần theo dõi chức năng thận, thính giác, tiền đình do độc tính trên thần kinh có thể xảy ra.

Với người béo phì: Cần tính liều dựa trên cân nặng lý tưởng (IBW) cộng với 40% cân nặng tăng thêm. Liều tính theo cân nặng hiệu chỉnh = $0,4 \times (TBW - IBW) + IBW$ (trong đó TBW là cân nặng tổng).

Liều lượng thuốc tiêm

Người lớn

Nhiễm khuẩn huyết/viêm màng não/nhiễm khuẩn hô hấp dưới/nhiễm khuẩn da, xương và mô mềm/nhiễm khuẩn trong ổ bụng

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch liều 3 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều nhỏ cách nhau 8 giờ/lần hoặc cho 1 lần/ngày. Nếu nhiễm khuẩn nặng: 5 mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần, hoặc cho 1 lần/ngày (giảm xuống 3 mg/kg càng sớm càng tốt khi điều kiện lâm sàng cho phép).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp: Tiêm bắp 2 - 3 mg/kg/ngày, 1 liều duy nhất.

Trẻ em

Cách cổ điển

Trẻ em < 1 tuần tuổi: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch liều 2,5 mg/kg mỗi 18 - 24 giờ nếu cân nặng < 1,2 kg, liều 2,5 mg/kg mỗi 12 giờ nếu cân nặng \geq 1,2 kg.

Với trẻ em 1 - 4 tuần tuổi: Dùng liều 2,5 mg/kg mỗi 18 - 24 giờ nếu cân nặng < 1,2 kg; dùng liều 2,5 mg/kg mỗi 8 - 12 giờ nếu cân nặng 1,2 - 2 kg; dùng liều 2,5 mg/kg mỗi 8 giờ nếu cân nặng > 2 kg.

Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: 2 - 2,5 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 1 mg/kg mỗi 8 giờ, tăng lên đến 5 mg/kg/ngày chia 3 - 4 lần nếu cần thiết, được dùng trong các trường hợp nhiễm trùng nặng, giảm liều trở lại 3 mg/kg ngay khi có chỉ định lâm sàng.

Cách dùng 1 lần

Truyền tĩnh mạch liều khởi đầu là 7 mg/kg, được dùng theo chế độ liều một lần mỗi ngày. Các liều tiếp theo có thể được điều chỉnh dựa vào nồng độ tobramycin trong máu.

Viêm màng não

Trẻ em \leq 7 ngày tuổi: Liều 4 hoặc 5 mg/kg/ngày chia làm 2 lần.

Trẻ em > 7 ngày tuổi: Liều 6 hoặc 7,5 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

Có thể sử dụng liều thấp hơn và khoảng liều dài hơn nếu trẻ nhẹ hơn 2 kg.

Xơ nang

Cách cổ điển: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch liều 2,5 - 3,3 mg/kg mỗi 6 - 8 giờ.

Cách dùng 1 lần: 10 - 12 mg/kg mỗi 24 giờ.

Người suy thận: Sau liều tải 1 mg/kg, liều tiếp theo ở những bệnh nhân suy thận phải được điều chỉnh, với liều thấp hơn được dùng cách nhau 8 giờ hoặc với liều bình thường với khoảng cách dùng thuốc kéo dài hơn. Cả hai phác đồ này được đề xuất khi không thể đo trực tiếp nồng độ tobramycin trong huyết thanh. Liều dùng được dựa trên độ thanh thải creatinin hoặc creatinin huyết thanh của bệnh nhân, vì những giá trị này tương quan với nửa đời thải trừ của tobramycin. Các chế độ liều này không nên áp dụng khi lọc máu.

Liều thấp hơn dùng cách nhau 8 giờ (Phác đồ I): Xác định liều dựa trên giá trị urê huyết, độ thanh thải creatinin hoặc creatinin huyết thanh. Việc lựa chọn liều trong phạm vi chỉ định phải dựa trên mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn, độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh và đặc biệt xem xét chức năng thận của bệnh nhân. Có thể xác định sơ bộ liều thấp hơn dùng cách nhau 8 giờ (đối với những bệnh nhân đã biết giá trị creatinin huyết thanh ở trạng thái ổn định) là chia liều thông thường được khuyến cáo cho giá trị creatinin huyết thanh của bệnh nhân (mg/100 ml).

Liều bình thường với khoảng cách dùng thuốc kéo dài hơn (Phác đồ II): Theo nguyên tắc chung, tần suất dùng thuốc tính theo giờ có thể được xác định bằng cách nhân nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân (mg/100 ml) với 6.

Hai phác đồ sử dụng tobramycin trên bệnh nhân suy thận dựa trên

chức năng thận và trọng lượng cơ thể sau liều tải ban đầu 1 mg/kg*:

| Chức năng thận | | | Phác đồ I | | Phác đồ II |
|-----------------------|-------------------------|-------------|--------------------------------------|------------------|---|
| | | | Liều điều chỉnh cách nhau 8 giờ (mg) | | Liều bình thường với khoảng cách dùng thuốc dài hơn |
| Creatinin huyết thanh | Độ thanh thải creatinin | Trọng lượng | | Trọng lượng/Liều | |
| mg/100 ml | micromol/lít | ml/phút | 50 - 60 kg | 60 - 80 kg | 50 - 60 kg: 60 mg 60 - 80 kg: 80 mg |
| < 1,3 | < 114,9 | > 70 | 60 | 80 | Mỗi 8 giờ |
| 1,4 - 1,9 | 123,8 - 168 | 69 - 40 | 30 - 60 | 50 - 80 | Mỗi 12 giờ |
| 2,0 - 3,3 | 176,8 - 291,7 | 39 - 20 | 20 - 25 | 30 - 45 | Mỗi 18 giờ |
| 3,4 - 5,3 | 300,6 - 468,5 | 19 - 10 | 10 - 18 | 15 - 24 | Mỗi 24 giờ |
| 5,4 - 7,5 | 477,4 - 663 | 9 - 5 | 5 - 9 | 7 - 12 | Mỗi 36 giờ |
| > 7,6 | > 671,8 | < 4 | 2,5 - 4,5 | 3,5 - 6 | Mỗi 48 giờ** |

*Đối với các nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng, có thể sử dụng liều cao hơn 50% so với liều thông thường được khuyến cáo. Nên giảm liều càng sớm càng tốt khi ghi nhận sự cải thiện bệnh.

**Không áp dụng khi lọc máu.

Áp dụng các phác đồ điều trị kết hợp theo dõi cẩn thận các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân. Điều chỉnh các phác đồ khi cần thiết.

Ở người lớn bị suy thận đang lọc máu, một số bác sĩ lâm sàng khuyến cáo liều bổ sung bằng 50 - 75% liều tải ban đầu vào cuối mỗi giai đoạn lọc máu. Nồng độ tobramycin trong huyết thanh nên được theo dõi ở những bệnh nhân lọc máu và điều chỉnh liều lượng khi cần thiết để duy trì nồng độ mong muốn trong huyết thanh.

Người suy gan: Không cần phải điều chỉnh liều. Giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Cần tham khảo hướng dẫn sử dụng kháng sinh của địa phương nếu có.

Liều lượng thuốc tra mắt

Thuốc mỡ tobramycin tra mắt: Tra vào kết mạc một dải thuốc mỡ (khoảng 1,25 cm), mỗi ngày 2 - 3 lần vào mắt bị bệnh khi bị nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Với nhiễm khuẩn nặng, tra vào mắt bị bệnh cách 3 - 4 giờ tra một lần cho đến khi bệnh có chuyển biến, (sau đó giảm số lần tra trước khi ngừng thuốc). Thời gian điều trị 6 - 8 ngày.

Trẻ em \geq 2 tháng tuổi: Giống như liều người lớn.

Dung dịch tobramycin nhỏ mắt: Tra 1 giọt vào kết mạc, 4 giờ một lần khi bị nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Với nhiễm khuẩn nặng, tra vào kết mạc 1 giọt, cứ 1 giờ một lần. Tiếp tục điều trị cho tới khi đỡ, sau đó giảm số lần tra. Thời gian điều trị 6 - 8 ngày.

Trẻ em \geq 2 tháng tuổi: Giống như liều người lớn.

Liều lượng thuốc dạng hít

Điều trị viêm phổi mạn do *Pseudomonas aeruginosa* ở người bị xơ nang: Trẻ em \geq 6 tuổi và người lớn

Hít dung dịch phun sương: Dùng liều 300 mg, cách nhau 12 giờ (không cho liều < 6 giờ), trong 28 ngày. Liều trình sau lặp lại cách nhau 28 ngày (nghỉ 28 ngày, rồi lại tiếp tục).

Hít bột hít: Dùng liều 112 mg (4 x 28 mg/nang), cách nhau 12 giờ (không cho liều < 6 giờ), trong 28 ngày. Liều trình sau lặp lại cách nhau 28 ngày (nghỉ 28 ngày, rồi lại tiếp tục).

Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan, suy thận với các chế phẩm nhỏ mắt và dạng hít.

Tương tác thuốc

Giống như gentamicin, nếu sử dụng đồng thời hoặc tiếp theo với các chất khác gây độc cơ quan thính giác và thận, có thể làm tăng tính độc của các aminoglycosid. Sử dụng đồng thời tobramycin với các chất chẹn thần kinh - cơ sẽ phong bế thần kinh - cơ và gây liệt hô hấp.

Tránh dùng đồng thời: với vắc xin BCG, gali nitrat, ataluren, foscarnet, manitol (dạng tiêm), mecamlamin, methoxyfuran, vắc xin tả, thuốc lợi tiểu mạnh.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp:**Tăng tác dụng/độc tính của tobramycin**

Tăng nồng độ phospho trong huyết tương khi dùng đồng thời với cefotaxim.

Gây rối loạn chức năng thận hoặc tăng nguy cơ gây độc ở thận, độc tính trên thần kinh khi dùng đồng thời với các aminoglycosid khác (amikacin, neomycin, streptomycin, gentamicin, kanamycin và paromycin), amphotericin B, cephaloridin, viomycin, polymyxin B, colistin, các cephalosporin (đặc biệt là cephalothin), cidofovir, cisplatin, cyclosporin, tacrolimus, thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Tăng thêm độc tính trên tai và/hoặc gây độc ở thận khi dùng đồng thời với capreomycin, vancomycin, ethacrynic, furosemid, bumetanid, carboplatin, piretanid.

Tobramycin làm tăng độc tính của thuốc dùng cùng

Gây ức chế hô hấp, ngạt, liệt hô hấp khi dùng đồng thời với các chất phong bế thần kinh cơ không khử cực, natri colistimethat, succinylcholin.

Gây yếu thần kinh cơ khi dùng đồng thời với magnesi clorid.

Có thể tăng cường tác dụng của warfarin và phenindion.

Tobramycin làm giảm tác dụng của thuốc dùng cùng

Giảm đáp ứng miễn dịch khi dùng đồng thời với vắc xin thương hàn sống.

Giảm hiệu lực của các aminoglycosid khi dùng đồng thời với các penicilin.

Đối kháng với tác dụng của neostigmin và pyridostigmin.

Tương kỵ

Trộn đồng thời các kháng sinh beta-lactam (penicilin và cephalosporin) với tobramycin có thể gây mất hoạt tính lẫn nhau một cách đáng kể. Nếu dùng đồng thời các thuốc này, phải tiêm ở các vị trí khác nhau và cách nhau. Không trộn những thuốc này trong cùng một bình hoặc túi để tiêm tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Mức độ nghiêm trọng khi quá liều tobramycin phụ thuộc vào liều lượng, chức năng thận, tình trạng mất nước, tuổi và thuốc dùng đồng thời có độc tính tương tự. Độc tính có thể xảy ra ở những bệnh nhân sử dụng thuốc trên 10 ngày, liều dùng trên 5 mg/kg/ngày, trẻ em dùng trên 7,5 mg/kg/ngày, hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng thận mà chưa được chỉnh liều thích hợp.

Độc tính trên thận sau khi dùng aminoglycosid đường tiêm có liên quan chặt chẽ đến AUC nồng độ thuốc trong máu so và thời gian. Độc tính trên thận dễ xảy ra hơn nếu nồng độ đáy không giảm xuống dưới 2 microgam/ml. Bệnh nhân cao tuổi, bị suy thận, đang dùng các thuốc gây độc thận hoặc độc tai, hoặc bị suy giảm thể tích dịch có nhiều nguy cơ bị hoại tử ống thận cấp tính hoặc bị độc tính trên thính giác và tiền đình. Những bệnh nhân này thường bị chóng mặt, ù tai và giảm thính lực. Các triệu chứng này cũng có thể xảy ra sau khi đã ngừng thuốc một thời gian dài.

Phong bế thần kinh cơ hoặc suy hô hấp có thể xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh một lượng lớn aminoglycosid. Các phản ứng này và tình trạng liệt hô hấp kéo dài có thể xảy ra phổ biến ở bệnh nhân

nhược cơ hoặc bệnh Parkinson, hoặc đang sử dụng decamethonium, tubocurarin hay succinylcholin. Độc tính trên cơ có thể đảo ngược bằng cách dùng muối calci và các biện pháp hỗ trợ cơ học.

Xử trí: Do không có thuốc giải độc đặc hiệu, việc điều trị quá liều hoặc phản ứng độc của tobramycin chủ yếu nhằm điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu xuất hiện dấu hiệu gợi ý liệt hô hấp, các biện pháp hồi sức nên được bắt đầu ngay. Hồi phục tác dụng ức chế thần kinh cơ bằng các muối calci. Kiểm tra thẳng bằng điện giải, độ thanh thải creatinin, nồng độ tobramycin trong huyết tương đến khi nồng độ tobramycin giảm xuống dưới 2 mg/lít. Lọc máu hoặc thẩm tách phúc mạc để loại aminoglycosid ra khỏi máu của người bệnh suy thận. Khoảng 25 - 70% liều dùng có thể được loại bỏ, tùy thuộc vào thời gian và phương pháp thải trừ; lọc máu là phương pháp cho hiệu quả thải trừ tốt hơn.

Cập nhật lần cuối: 2021.

TOCILIZUMAB

Tên chung quốc tế: Tocilizumab.

Mã ATC: L04AC07.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế interleukin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm dưới da: 162 mg/0,9 ml (ống tiêm thể tích 0,9 ml).

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: 20 mg/ml (ống tiêm thể tích 4 ml, 10 ml, 20 ml).

Dược lực học

Interleukin-6 (IL-6) là một cytokin tiền viêm được sản sinh bởi một số loại tế bào như lympho B và T, bạch cầu đơn nhân, nguyên bào sợi, tế bào lót ở khớp, các tế bào nội mô. IL-6 có nhiều hoạt tính sinh học như hoạt hóa tế bào lympho T, kích thích bài tiết các globulin miễn dịch, khởi phát quá trình tổng hợp protein pha cấp ở gan, kích thích biệt hóa và tăng sinh tế bào tạo máu, hoạt hóa và biệt hóa tế bào hủy xương. Mặc dù nguyên nhân chính dẫn đến viêm khớp dạng thấp chưa được sáng tỏ đầy đủ, các cytokin tiền viêm bao gồm IL-6 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. IL-6 tăng biểu hiện trong các mô hoạt dịch của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và được cho là nguyên nhân dẫn tới tăng sinh hoạt dịch và phá hủy khớp. Mức tăng IL-6 trong huyết thanh và hoạt dịch tương quan với các thông số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh trên lâm sàng và chỉ số xét nghiệm ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. IL-6 cũng tăng trong huyết thanh và hoạt dịch bệnh nhân viêm đa khớp hay viêm khớp thiếu niên thể hệ thống, sự gia tăng mức độ IL-6 thường đi cùng với mức độ hoạt động của bệnh.

Tocilizumab, một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp đặc hiệu cho thụ thể IL-6, là một thuốc điều biến miễn dịch và điều trị viêm khớp dạng thấp (DMARD). Thuốc ức chế cạnh tranh với IL-6 trên khả năng gắn với cả thụ thể IL-6 màng và IL-6 hòa tan. Kết quả con đường truyền tin liên quan đến các thụ thể này bị ức chế, làm giảm sản sinh các chất trung gian gây viêm.

Dược động học

Hấp thu: Sinh khả dụng đường tiêm dưới da khoảng 80%. Nồng độ đỉnh đạt được sau tiêm dưới da 2,8 - 3 ngày (khi dùng liều 162 mg tiêm dưới da 1 lần/tuần), sau 4,5 - 4,7 ngày khi tiêm dưới da 162 mg mỗi 2 hoặc 3 tuần.

Phân bố: Thể tích phân bố ở người lớn khoảng 6,4 lít, ở trẻ em khoảng 2,54 - 4,08 lít.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ khi dùng theo đường tiêm tĩnh mạch là 6,3 ngày (phụ thuộc vào nồng độ, có thể tăng lên đến 16 - 23 ngày