PHẦN VĂN BẢN KHÁC

BỘ Y TẾ

Quyết định số 4447/QĐ-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2011 về việc ban hành Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, tập I

DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM 2

TẬP 1

(Tiếp theo Công báo số 119 + 120)

AMOXICILIN

Tên chung quốc tế: Amoxicilin.

Mã ATC: J01C A04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, aminopenicilin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicilin dạng trihydrat. Thuốc tiêm dùng dạng muối natri của amoxicilin. Hàm lượng thuốc được tính theo amoxicilin khan.

Viên nang 250mg, 500mg amoxicilin.

Viên nén: 125mg, 250mg, 500mg và 1 g amoxicilin.

Bột để pha hỗn dịch uống: Gói 125mg, 250mg amoxicilin để pha 5 ml hỗn dịch.

Bột pha tiêm: Lọ 500mg và 1 g amoxicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amoxicilin là aminopenicilin, bền trong môi trường acid, có phổ tác dụng rộng hơn benzylpenicilin, đặc biệt có tác dụng chống trực khuẩn Gram âm. Tương tự các penicilin khác, amoxicilin có tác dụng diệt khuẩn, do thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin của vi khuẩn (PBP) để ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan, là một thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn. Cuối cùng vi khuẩn tự phân hủy do các enzym tự hủy của thành tế bào vi khuẩn (auto-lysin và murein hydrolase).

Amoxicilin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn ampicilin đối với *Enterococcus faecalis, Helicobacter pylori* và *Salmonella* spp., nhưng kém tác dụng hơn đối với *Shigella* spp. và *Enterobacter*. Amoxicilin dạng uống được ưa dùng hơn ampicilin

dạng uống, đặc biệt trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, do được hấp thu hoàn toàn hơn từ đường tiêu hóa, nồng độ trong huyết thanh, mô và dịch cao hơn, tần suất uống ít hơn và ít xảy ra tác dụng phụ (tiêu chảy) hơn.

Phổ tác dụng: Amoxicilin cũng như các aminopenicilin khác, có hoạt tính *in vitro* chống đa số cầu khuẩn ưa khí Gram dương và Gram âm (trừ các chủng tạo penicilinase), một số trực khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và một số xoắn khuẩn. Thuốc cũng có hoạt tính *in vitro* chống một vài trực khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram âm, thuốc có tác dụng chống *Mycoplasma*, *Rickettsia*, nấm và virut.

Vi khuẩn nhạy cảm khi nồng độ thuốc ức chế tối thiểu (MIC) ≤ 4 microgam/ml và kháng thuốc khi MIC > 16 microgam/ml. Đối với *S. pneumonia* nhạy cảm khi MIC ≤ 0,5 microgam/ml và kháng thuốc nếu MIC > 2 microgam/ml. Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi tùy theo địa điểm và thời gian; đối với một số chủng cần có thông tin tham khảo tỷ lệ kháng thuốc tại chỗ, nhất là đối với bệnh nặng.

Vi khuẩn nhạy cảm:

Ưa khí Gram dương: *S. aureus*, *S. epidermidis* (không tạo penicilinase), *Streptococci* nhóm A, B, C và G; *Streptococcus pneumoniae*, *viridans Streptococci* và một vài chủng *Enterococci*, *Corynebacterium diptheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, một vài chủng *Nocardia* (mặc dù đa số đã kháng).

Ưa khí Gram âm: *Neisseria meningitidis* và *N. gonorrhoeae* (không tạo penicilinase), *Haemophilus influenzae* và một vài chủng *H. parainfluenzae* và *H. ducreyi,* một số chủng *Enterobacteriaceae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* và *Shigella*, *P. vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii, Vibrio cholerae, Helicobacter pylori, Bordetella pertussis, Actinobacillus, Pasteurella multocida, Gardnerella vaginalis (*tên trước đây *Haemophilus vaginalis*), *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây *Branhamella catarrhalis*) không tạo beta-lactamase.

Kỵ khí: *Actinomyces*, *Arachnia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *Eubacterium, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus* và *Propionibacterium*, *Fusobacterium.*

Xoắn khuẩn: *Treponema pallidum*, *Borelia burgdoferi* gây bệnh Lyme.

Vi khuẩn nhạy cảm vừa: Vi khuẩn ưa khí Gram dương *Enterococcus faecium.*

Vi khuẩn kháng thuốc:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Tụ cầu (*Staphylococcus aureus*).

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter alcaligenes, Moraxella catarhhalis* tạo ra beta-lactamase, *Campylobacter, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus valgaris, Providencia, Pseudomonas, Seratia, Yersinia enterocolitica.*

Kỵ khí: *Bacteroides fragilis.*

Vi khuẩn khác: *Mycobacterium, Mycoplasma, Rickettsia.*

Kháng chéo hoàn toàn thường xảy ra giữa amoxicilin và ampicilin. Theo thông báo của Chương trình giám sát quốc gia về tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp (ASTS, năm 1998) thì mức độ kháng ampicilin của *E. coli* là 66,7%, *Salmonella typhi* là 50%, *Shigella* là 57,7%, *Acinetobacter* spp. là 70,7%, các vi khuẩn đường ruột khác (*Citrobacter*, *Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Proteus, Serratia...*) là 84,1%, *Streptococcus* spp. là 15,4%, của các chủng *Enterococcus* spp. là 13,1% và các chủng trực khuẩn Gram âm khác (*Achromobacter, Chriseomonas, Flavobacterium, Pasteurella...*) là 66,7%. Các chủng *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae* đã kháng ngày càng nhiều.

Dược động học

Amoxicilin bền vững trong môi trường acid dịch vị. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn (tuy làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không làm thay đổi tổng lượng hấp thu), amoxicilin hấp thu nhanh và nhiều hơn qua đường tiêu hóa so với ampicilin, khoảng 74 - 92% liều đơn sau khi uống được hấp thu. Khi uống cùng liều lượng như ampicilin, nồng độ đỉnh amoxicilin trong huyết tương cao hơn từ 2 - 2,5 lần. Sau khi uống liều 250mg hoặc 500mg amoxicilin 1 - 2 giờ, nồng độ đỉnh amoxicilin trong máu đạt lần lượt khoảng 3,5 - 5 microgam/ml hoặc 5,5 - 11 microgam/ml và nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm thấp hoặc không phát hiện được sau 6 - 8 giờ. Amoxicilin uống hay tiêm đều cho những nồng độ thuốc như nhau trong huyết tương. Nồng độ thuốc tối đa trong máu và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) tăng tuyến tính với mức tăng liều dùng. Nghiên cứu sơ bộ cho thấy uống nang amoxicilin với nhiều nước (250 ml) có thể ảnh hưởng đến mức hấp thu của thuốc, điều này này không gặp ở ampicilin, có thể do ampicilin hòa tan trong nước nhiều hơn amoxicilin. Amoxicilin phân bố nhanh vào hầu hết các mô và dịch trong cơ thể, trừ mô não và dịch não tủy, nhưng khi màng não bị viêm thì amoxicilin lại khuếch tán vào dễ dàng. Thuốc đi qua hàng rào nhau thai và lượng nhỏ phân bố trong sữa mẹ. Amoxicilin liên kết protein huyết tương với tỷ lệ 17 - 20%. Nửa đời của amoxicilin khoảng 1 - 1,5 giờ, dài hơn ở trẻ sơ sinh (3,7 giờ) và ở người cao tuổi. Ở người suy thận nặng với hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút, nửa đời của thuốc dài khoảng 7 - 21 giờ.

Chuyển hóa: Amoxicilin được chuyển hóa một phần thành acid penicilloic không có hoạt tính chống vi khuẩn.

Ở người lớn với chức năng thận bình thường, hệ số thanh thải amoxicilin huyết thanh là 283 ml/phút. Khoảng 43 - 80% liều uống amoxicilin thải nguyên dạng ra nước tiểu trong vòng 6 - 8 giờ, với 5 - 10% liều uống phân bố vào trong mật. Nồng độ amoxicilin trong nước tiểu khoảng 300 microgam/ml sau khi uống liều 250mg. Probenecid kéo dài thời gian thải của amoxicilin qua đường thận. Amoxicilin có nồng độ cao trong dịch mật và một phần thải qua phân.

Amoxicilin bị loại bỏ khi thẩm phân máu, thông thường quá trình thẩm phân từ 4 - 6 giờ sẽ loại bỏ 30 - 40% liều uống hoặc liều tiêm nếu dùng thuốc ngay trước khi thẩm phân.

Chỉ định

Chỉ định chỉ khu trú vào các loại nhiễm khuẩn do vi khuẩn đã được xác định là nhạy cảm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do liên cầu khuẩn, phế cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn không tiết penicilinase và *H. influenzae*.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Bệnh lậu.

Nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn da, cơ do liên cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn, *E. coli* nhạy cảm với amoxicilin.

Bệnh Lyme ở trẻ em hoặc phụ nữ có thai, cho con bú.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* đường tiết niệu sinh dục ở người mang thai không dung nạp được erythromycin (kinh nghiệm còn ít).

Bệnh than.

Viêm dạ dày - ruột (bao gồm viêm ruột do *Salmonella*, không do lỵ trực khuẩn), viêm màng trong tim (đặc biệt để dự phòng ở bệnh nhân phẫu thuật hoặc nhổ răng), sốt thương hàn và sốt phó thương hàn.

Phối hợp với các thuốc khác trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với bất kỳ loại penicilin nào.

Thận trọng

Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị dài ngày.

Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.

Dùng liều cao amoxicilin cho người suy thận hoặc người có tiền sử co giật, động kinh có thể gây co giật, tuy hiếm gặp.

Trong trường hợp suy thận, phải điều chỉnh liều theo hệ số thanh thải creatinin hoặc creatinin huyết.

Đái ít là một nguy cơ để thuốc kết tinh, phải uống nhiều nước khi dùng thuốc.

Trong điều trị bệnh Lyme, cần chú ý có thể xảy ra phản ứng Jarisch-Herxheimer.

Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn .

Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng phenylalanin phải thận trọng khi uống viên hoặc bột để pha hỗn dịch uống có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng an toàn amoxicilin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định rõ ràng. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc này khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng nào về tác dụng có hại cho thai nhi khi dùng amoxicilin cho người mang thai. Amoxicilin là thuốc được lựa chọn để điều trị nhiễm *Chlamydia* và điều trị bệnh than ngoài da hoặc đề phòng sau khi tiếp xúc với bào tử *Bacillus anthracis* ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Amoxicilin bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên lượng thuốc trong sữa rất ít và an toàn cho trẻ sơ sinh ở liều thường dùng, nên có thể dùng amoxicilin cho phụ nữ thời kỳ cho con bú, theo dõi chặt chẽ trẻ nhỏ khi dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra liên quan đến việc dùng amoxicilin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Ngoại ban (1,4 - 10%), thường xuất hiện chậm, sau 7 ngày điều trị.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau thượng vị (2%), tiêu chảy (0,5 - 5%) ở người lớn, tỷ lệ cao hơn ở trẻ em và người cao tuổi (phân lỏng ở 42% trẻ em dưới 8 tháng, 20% ở trẻ em từ 8 - 16 tháng và 8,5% ở trẻ em 24 - 36 tháng).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng quá mẫn: Ban đỏ, ban dát sần và mày đay, đặc biệt là hội chứng Stevens - Johnson.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan: Tăng nhẹ SGOT (AST).

Thần kinh trung ương: Kích động, vật vã, lo lắng, mất ngủ, lú lẫn, thay đổi ứng xử và/hoặc chóng mặt.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả do *Clostridium difficle*; viêm tiểu kết tràng cấp với triệu chứng đau bụng và đi ngoài ra máu, không liên quan đến *Clostridium difficle*.

Máu: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng không mong muốn của amoxicilin ở đường tiêu hóa, ở máu thường mất đi khi ngừng điều trị. Khi viêm đại tràng có màng giả nặng, cần bồi

phụ nước, điện giải và protein; điều trị bằng metronidazol và vancomycin đường uống.

Mày đay, các dạng ban khác và những phản ứng giống bệnh huyết thanh có thể điều trị bằng kháng histamin, và nếu cần, dùng liệu pháp corticosteroid toàn thân. Tuy nhiên khi phản ứng như vậy xảy ra, phải ngừng dùng amoxicilin, trừ khi có ý kiến của thầy thuốc trong những trường hợp đặc biệt, nguy hiểm đến tính mạng mà chỉ có amoxicilin mới giải quyết được.

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens - Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxy, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Amoxicilin dạng trihydrat chỉ dùng đường uống, amoxicilin dạng muối natri chỉ dùng đường tiêm. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong dạ dày, do đó có thể uống trước hoặc sau bữa ăn. Bột pha hỗn dịch khi dùng có thể trộn với sữa, nước quả, nước và uống ngay lập tức sau khi trộn.

Có thể pha loãng dung dịch tiêm amoxicilin trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23°C, và phải dùng trong vòng 6 giờ; hoặc pha loãng bằng dung dịch dextrose, dùng trong vòng 1 giờ; pha trong dung dịch natri lactat, dùng trong vòng 3 giờ.

Tiêm bắp*:* Không dùng để tiêm tĩnh mạch dung dịch pha để tiêm bắp.

Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25mg/kg một lần.

Dung dịch pha để tiêm bắp có alcol benzylic làm tiêm bắp không đau.

Trẻ nhỏ và trẻ dưới 3 tuổi: Pha vào 5 ml nước cất để tiêm (không dùng ống tiêm chứa dung dịch pha có alcol benzylic).

Tiêm tĩnh mạch: Tiêm chậm trực tiếp tĩnh mạch trong 3 - 4 phút.

Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25mg/kg một lần.

Truyền nhanh tĩnh mạch gián đoạn trong 30 - 60 phút.

Người lớn: Không truyền quá 2 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không truyền quá 50mg/kg một lần.

Truyền tĩnh mạch liên tục

Liều lượng:

Liều uống cho người có chức năng thận bình thường:

Nhiễm vi khuẩn nhạy cảm ở tai, mũi, họng, da, đường tiết niệu:

Người lớn:

Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 250mg cách 8 giờ/lần hoặc 500mg cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn nặng: 500mg cách 8 giờ/lần hoặc 875mg cách 12 giờ/lần.

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 20mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 25mg/kg/ngày cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn nặng: 40mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 45mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần.

Nhiễm *Helicobacter pylori:*

Người lớn: 1 g amoxicilin ngày uống 2 lần, phối hợp với clarithromycin 500mg uống 2 lần mỗi ngày và omeprazol 20mg uống 2 lần mỗi ngày (hoặc lansoprazol 30mg uống 2 lần mỗi ngày) trong 7 ngày. Sau đó, uống 20mg omeprazol (hoặc 30mg lansoprazol) mỗi ngày trong 3 tuần nữa nếu bị loét tá tràng tiến triển, hoặc 3 - 5 tuần nữa nếu bị loét dạ dày tiến triển.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Một liều duy nhất 2 g, uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Trẻ em: Một liều duy nhất 50mg/kg (không được vượt liều người lớn), uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Bệnh Lyme:

Viêm tim nhẹ (blốc nhĩ thất độ 1 hoặc 2):

Người lớn: 500mg/lần, 3 lần/ngày trong 14 - 21 ngày.

Trẻ em dưới 8 tuổi: 50mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày).

Viêm khớp, không kèm theo rối loạn thần kinh do bệnh Lyme:

Người lớn: 500mg/lần, 3 lần/ngày trong 28 ngày.

Trẻ em: 50mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày).

Dự phòng hậu phơi nhiễm sau khi tiếp xúc với bào tử bệnh than (chiến tranh sinh học):

Người dưới 40 kg: 45mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

Người lớn ≥ 40 kg: 500mg cách 8 giờ/lần.

Liều tiêm cho người có chức năng thận bình thường:

Tiêm bắp: Người lớn: 2 g/ngày chia 2 lần, trẻ em: 50mg/kg/ngày.

Tiêm tĩnh mạch:

Người lớn: 2 - 12g/ngày.

Trẻ em (từ 1 tháng - 15 tuổi): 100-200mg/kg/ngày.

Sơ sinh thiếu tháng (0 - 7 ngày): 100mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 150mg/kg/ngày.

Sơ sinh đủ tháng (0 - 7 ngày): 100 - 150mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 200mg/kg/ngày.

Bệnh Lyme tùy theo tình trạng bệnh nặng hay nhẹ:

Người lớn: 4 - 6 g/ngày.

Trẻ em: 50 - 100mg/kg/ngày.

Thời gian điều trị: 15 - 21 ngày.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch 2 g trong vòng 30 phút, một giờ trước khi làm thủ thuật.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 50mg/kg, một giờ trước khi làm thủ thuật.

Đối với người suy thận, phải giảm liều theo hệ số thanh thải creatinin:

Cl_{cr} < 10 ml/phút: 250 - 500mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút: 250 - 500mg/12 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân suy thận nặng với Cl_{cr} < 30 ml/phút không được dùng viên nén chứa 875mg amoxicilin.

Bệnh nhân thẩm phân máu: 250 - 500mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn và một liều bổ sung trong và sau mỗi giai đoạn thẩm phân.

Thời gian dùng thuốc:

Thời gian điều trị bằng amoxicilin tùy thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn và được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn của bệnh nhân. Trong phần lớn các trường hợp nhiễm khuẩn, cần tiếp tục điều trị ít nhất 48 - 72 giờ sau khi bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc có bằng chứng đã hết nhiễm khuẩn. Nếu nhiễm khuẩn dai dẳng, cần quá trình điều trị vài tuần. Trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi liên cầu khuẩn tan máu β nhóm A, cần tiếp tục điều trị ít nhất 10 ngày để giảm nguy cơ sốt thấp khớp và viêm thận tiểu cầu. Với nhiễm khuẩn đường niệu mạn tính, cần đánh giá lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn thường xuyên trong và có thể vài tháng sau khi điều trị. Dự phòng hậu phơi nhiễm và điều trị bệnh than trong chiến tranh sinh học, dùng amoxicillin kéo dài trong 60 ngày.

Tương tác thuốc

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

Có thể có đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

Methotrexat: Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu.

Thuốc tránh thai dạng uống: Amoxicilin có khả năng làm giảm tác dụng tránh thai.

Vắc xin thương hàn: Amoxicilin làm giảm tác dụng của vắc xin.

Warfarin: Các nghiên cứu không chứng minh được có tương tác nhưng kinh nghiệm cho thấy tác dụng chống đông có ảnh hưởng khi dùng đồng thời warfarin với amoxicilin.

Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ C_{max} và thời gian bán thải lên 30 - 60%, tăng diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) lên 60%, đồng thời probenecid làm giảm thể tích phân bố khoảng 20% khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch amoxicillin, từ đó làm tăng nồng độ thuốc trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang, viên nhai và bột pha hỗn dịch uống amoxicilin trong lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 20°C; bảo quản viên nén bao phim trong lọ nút kín ở nhiệt độ dưới 25°C. Nên bảo quản hỗn dịch uống amoxicilin sau khi pha ở tủ lạnh (2 - 8°C), hỗn dịch này có thể bền vững trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ 2 - 8°C.

Dung dịch thuốc tiêm phải được dùng ngay sau khi pha.

Tương kỵ

Không được trộn chung dung dịch tiêm amoxicilin với bất kỳ một thuốc nào trong cùng một bơm tiêm.

Dung dịch tiêm amoxicilin pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23°C bền trong 6 giờ; pha loãng bằng dung dịch dextrose bền trong 1 giờ và pha trong dung dịch natri lactat bền trong 3 giờ.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều như các triệu chứng tâm thần kinh, thận (đái ra tinh thể) và rối loạn tiêu hóa.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, có thể loại bỏ amoxicilin bằng thẩm phân máu. Điều trị triệu chứng, đặc biệt chú ý đến cân bằng nước - điện giải.

Thông tin quy chế

Amoxicilin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AMPHOTERICIN B

Tên chung quốc tế: Amphotericin B.

Mã ATC: A01A B04, A07A A07, GO1A A03, JO2 A01.

Loại thuốc: Kháng sinh chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm:

Chế phẩm thông thường phức hợp với muối mật deoxycholat: Bột để pha tiêm: 50mg (50 000 đơn vị)/lọ.

Chế phẩm phức hợp với natri cholesteryl sulfat: Bột để pha tiêm: 50mg/lọ - 100mg/lọ.

Chế phẩm phức hợp với L-alpha dimyristoylphosphatidylglycerol: Hỗn dịch 5mg/ml, 10 ml/lọ, 20 ml/lọ.

Chế phẩm dạng liposom: Bột để pha tiêm 50mg/lọ.

Thuốc uống, ngậm:

Viên nén 100mg.

Hỗn dịch 100mg/ml, 12 ml/lọ.

Viên ngậm 10mg.

Thuốc bôi ngoài:

Lotion 3%, 3g/100 ml, 30ml/1 tuýp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amphotericin B là một kháng sinh chống nấm nhờ gắn vào sterol (chủ yếu là ergosterol) ở màng tế bào nấm làm biến đổi tính thấm của màng. Amphotericin B cũng gắn vào sterol bào chất của người (chủ yếu cholesterol) nên giải thích được một phần độc tính của thuốc đối với người. Thuốc không hòa tan trong nước nhưng lại được bào chế để tiêm truyền tĩnh mạch bằng cách phức hợp với muối mật deoxycholat, hoặc phức hợp với lipid để giảm độc tính.

Amphotericin B có tác dụng kìm nấm đối với một số nấm như: *Absidia* spp, *Aspergillus* spp, *Basidiobolus* spp, *Blastomyces dermatitis* spp, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus* spp, *Cryptococcus neoformans Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhizopus* spp, *Rhodotorula* spp và *Sporothrix schenckii.* Mức độ nhạy cảm của nấm với amphotericin B liên quan đến nồng độ ergosterol có trong màng bào tương của nấm. *In vitro,* nồng độ trong khoảng từ 0,03 - 1 microgram/ml có thể ức chế hoàn toàn đa số các loài nấm này. *In vivo*, với liều dùng trong lâm sàng thuốc chỉ kìm nấm. Nếu muốn diệt nấm, phải có nồng độ thuốc trong huyết thanh gây độc. Đối với các chế phẩm hiện có trên thị trường, chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết thanh

với tác dụng điều trị và gây độc của thuốc. Những loài khác như: *Prototheta* spp, và *Leishmania* và *Naegleria fowleri* cũng được thông báo có nhạy cảm với amphotericin B. Thuốc không có tác dụng với vi khuẩn và virus.

Kháng thuốc: Dường như không có kháng thuốc *in vivo*. Chưa thấy có chủng *Candida* nào kháng amphotericin B trên lâm sàng mặc dù có một số ít chủng kháng *in vitro*, nhưng chỉ thấy ở các chủng thứ cấp sau nhiều lần cấy.

Dược động học

Dược động học của amphotericin B thay đổi nhiều tùy theo các chế phẩm dùng. Thông thường liều của amphotericin B phức hợp với cholesteryl sulfat hoặc amphotericin B lipid complex cho nồng độ amphotericin B trong huyết thanh thấp hơn và cho thể tích phân bố lớn hơn so với nồng độ huyết thanh và thể tích phân bố khi dùng chế phẩm thông thường. Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng amphotericin dạng liposom thường cao hơn và thể tích phân bố thấp hơn so với khi dùng amphotericin B thông thường với liều tương tự. Tầm quan trọng về lâm sàng của sự khác nhau về các chế phẩm chưa được làm sáng tỏ.

Amphotericin B hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, do vậy thuốc chủ yếu được tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị các nhiễm nấm nặng toàn thân và chỉ dùng đường uống để điều trị tại chỗ (nhiễm nấm đường tiêu hóa và niêm mạc miệng). Khi tiêm truyền tĩnh mạch thuốc dưới dạng dung dịch keo với liều thông thường tăng dần, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 0,5 tới 4 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình là 0,5 microgam/ml với liều duy trì 400 - 600 microgam/kg thể trọng/ngày. Amphotericin B liên kết với protein huyết tương ở mức độ cao. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể nhưng chỉ một lượng nhỏ vào trong dịch não tủy. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 24 giờ, khi dùng thời gian dài, nửa đời cuối cùng có thể tới 15 ngày.

Amphotericin B bài tiết rất chậm qua thận, 2 - 5% liều đã dùng bài tiết dưới dạng hoạt tính sinh học. Sau khi ngừng điều trị, vẫn có thể tìm thấy thuốc trong nước tiểu ít nhất sau 7 tuần. Lượng thuốc tích lũy trong nước tiểu sau 7 ngày xấp xỉ 40% lượng thuốc đã được truyền. Có thể như vậy mà amphotericin B có nguy cơ gây độc cao với thận. Không loại được amphotericin B ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu. Chi tiết về sự phân bố trong các mô và cách chuyển hóa vẫn chưa được biết.

Amphotericin B dạng liposom hoặc phức hợp với lipid làm tăng hoạt tính chống nấm và làm giảm độc tính của thuốc.

Thuốc uống hấp thu kém qua đường tiêu hóa (liều 100mg/lần, 4 - 6 lần/ ngày) nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh ít nhất sau 14 ngày điều trị là 0,05 microgam/ml. Sau 2 tuần không có bằng chứng thuốc tích lũy trong huyết thanh.

Chỉ định

Thuốc uống được dùng tại chỗ để điều trị nấm *Candida ở miệng,* đường tiêu hóa.

Amphoterricin B thông thường tiêm truyền tĩnh mạch được chỉ định để điều trị:

Nhiễm nấm nặng nhạy cảm với thuốc đe doạ tính mạng (*Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides immitis, Cryptocccus, Histoplasma, Mucor, Paracoccidioides* và *Sporotrichum*).

Phòng nhiễm nấm cho những người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính và đã được điều trị lâu bằng kháng sinh phổ rộng, bao gồm cả người bị ung thư, ghép tủy, hoặc ghép nội tạng đặc.

Điều trị lâu dài, duy trì (dự phòng thứ phát) để ngăn nhiễm nấm tái phát ở người bị nhiễm HIV (sau khi nhiễm nấm ban đầu đã được điều trị thoả đáng). Chỉ định dự phòng tiên phát còn đang tranh luận đối với người bị suy giảm miễn dịch do ung thư, ghép cơ quan nội tạng đặc, lo ngại phát sinh nấm kháng thuốc.

Điều trị viêm não - màng não tiên phát do *Naegleria fowleri* và để điều trị bệnh *Leishmania* nội tạng và *Leishmani*a da - niêm mạc.

Amphotericin B dạng liposom và dạng phức hợp với lipid: Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít đối với các chế phẩm mới này, hơn nữa các chế phẩm này rất đắt, nên chỉ được chỉ định cho những trường hợp đã được điều trị bằng amphotericin thông thường mà bị thất bại hoặc những trường hợp mà amphotericin thông thường có thể gây độc cho thận và suy thận.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amphotericin B hoặc với bất cứ một thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Bệnh nhân cần phải được theo dõi tại bệnh viện vì thuốc tiêm truyền có nhiều tai biến trong quá trình điều trị, đa số bệnh nhân ít nhiều có tai biến phụ, đặc biệt liều đầu tiên, thường xảy ra từ 1 - 3 giờ sau khi bắt đầu truyền.

Phải giám sát chức năng thận, gan, huyết học. Phải kiểm tra chức năng thận ít nhất 2 - 3 lần/tuần; chức năng gan và huyết học mỗi tuần 1 - 2 lần trong thời gian điều trị ban đầu. Vì thuốc có tiềm năng gây độc cho thận nên phải thận trọng khi dùng amphotericin B thông thường cho người có chức năng thận suy giảm. Phải giám sát chặt chẽ khi dùng phối hợp bất cứ một chế phẩm amphotericin B nào với một thuốc có tiềm năng gây độc cho thận.

Phải tránh truyền nhanh dưới 60 phút vì dễ gây sốc, loạn nhịp tim.

Truyền amphotercin B cách xa truyền bạch cầu trung tính ít nhất 6 giờ. Truyền xong amphotericin B ít nhất 2 giờ trước khi truyền tiểu cầu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được độ an toàn khi dùng cho người mang thai, nên chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về nồng độ thuốc trong sữa mẹ, khi dùng cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng chung: Rét run, sốt, đau đầu, đau cơ hoặc khớp.

Máu: Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường và hồi phục được.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, đau bụng ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hóa: Rối loạn điện giải giảm kali huyết, giảm magnesi huyết.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận kèm theo tăng creatinin và urê huyết.

Phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau vùng tiêm.

Bôi tại chỗ: Da bị kích ứng, ngứa, phát ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thận: Tổn thương vĩnh viễn, đặc biệt ở người tiêm truyền trên 5 g amphotericin B bị vô niệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phản ứng chung: Phản ứng phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, rối loạn đông máu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, ngừng tim, rung thất, loạn nhịp.

Da: Nổi dát sần.

Gan: Tăng transaminase.

Tiêu hóa: Dạ dày xuất huyết.

Thính lực: Ù tai, mất thính lực, chóng mặt.

Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Thần kinh: Bệnh não trắng (đặc biệt ở người chiếu tia xạ toàn thân), co giật, viêm giây thần kinh ngoại biên, bí đái sau khi tiêm thuốc vào tủy sống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR hay gặp bao gồm các phản ứng do tiêm truyền, nhiễm độc, thiếu máu đẳng sắc, hồng cầu kích thước bình thường và viêm tĩnh mạch. Các triệu chứng này thường xảy trong vòng 60 - 90 phút sau khi truyền xong. Meperidin 25 - 50mg tiêm tĩnh mạch làm giảm thời gian và cường độ rét run. Acetaminophen 325 - 650mg uống làm giảm sốt cao và thường cho uống trước. Diphenhydramin 25 - 50mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch thường được cho trước khi truyền amphotericin B. Chỉ dùng hydrocortison khi các thuốc trên không hiệu quả. Tuy ibuprofen cho uống trước có thể làm giảm cơn rét run, nhưng không nên dùng vì đa số người tiêm truyền amphotericin B dạng thông

thường có nguy cơ bị tác dụng phụ do tác dụng nhiễm độc thận và kháng tiểu cầu của thuốc chống viêm không steroid. Tỷ lệ phản ứng do tiêm truyền amphotericin thông thường hoặc amphotericin B cholesteryl sulfat cao hơn so với khi dùng chế phẩm phức hợp lipid hoặc dạng liposom.

Amphotericin B cholesteryl sulfat, dạng phức hợp lipid và dạng liposom đều ít gây độc thận hơn so với chế phẩm thông thường, tuy nhiên vẫn gây độc cho thận và thường hồi phục. Tổn thương vĩnh viễn có thể xảy ra với chế phẩm thông thường với liều trên 1mg/kg/ngày hoặc đã có tổn thương thận từ trước, điều trị kéo dài, cơ thể mất natri hoặc dùng đồng thời thuốc có tiềm năng gây độc cho thận. Các dấu hiệu nhiễm độc thận bao gồm tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thanh, giảm kali, magnesi huyết và nhiễm acid ống thận. Có thể làm giảm nhiễm độc thận bằng cách tiêm truyền dung dịch natri clorid 0,9%, 250 - 1000 ml trong vòng 30 - 45 phút ngay trước khi dùng amphotericin B. Có thể tiêm truyền lại ngay dung dịch natri clorid 0,9% sau khi tiêm truyền amphotericin B. Thể tích và tốc độ truyền dung dịch natri clorid 0,9% phụ thuộc vào cân nặng và tình trạng tim mạch của người bệnh.

Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường thứ phát do nhiễm độc thận vì tiêm truyền amphotericin B thường nhẹ và nhất thời và rất ít khi phải điều trị. Viêm tĩnh mạch thứ phát do tiêm truyền lâu ngày, có thể làm bớt viêm bằng cách cho thêm heparin 1 đvqt/ml vào dung dịch truyền amphotericin B.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Trước khi dùng phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Hoàn nguyên và cách dùng: Amphotericin thông thường (deoxycholat natri) phải tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng đã từng được tiêm trong khớp, trong màng phổi, trong ống tủy sống hoặc tưới rửa (bàng quang).

Hoàn nguyên: Thêm 10 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột chứa 50mg amphotericin B thông thường, lắc ngay để dung dịch được trong và được nồng độ 5mg/ml. Pha loãng thêm với dung dịch tiêm dextrose 5%, pH > 4,2 để có nồng độ 0,1mg/ml. Có thể dùng màng lọc khi truyền với điều kiện lỗ trên màng lọc có đường kính không dưới 1 micromét. Dung dịch tiêm truyền phải truyền chậm trong khoảng 2 - 6 giờ phụ thuộc vào liều dùng.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex *(Amphotec)*: Cho 10 ml hoặc 20 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa bột đông khô chứa 50mg hoặc 100mg chế phẩm này tương ứng để có nồng độ 5mg/ml. Lắc nhẹ lọ để hòa tan bột, sau đó pha loãng bằng dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ cuối cùng khoảng 0,6mg/ml. Bột đông khô không được hoàn nguyên bằng các dung dịch chứa natri clorid hoặc dextrose và thuốc khi đã hoàn nguyên không được trộn với bất cứ một thuốc nào khác chứa natri clorid hoặc các chất điện giải. Dung dịch truyền không được lọc trước khi truyền, phải dùng bộ dây truyền riêng, nếu dùng dây truyền

đang dùng thì phải tráng sạch dây truyền đó bằng dung dịch dextrose 5% trước khi truyền chế phẩm này.

Amphotericin B lipid complex (*Abelcet*): Phải pha loãng hỗn dịch này với dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ 1mg/ml; nồng độ 2mg/ml có thể thích hợp với trẻ em và người mắc bệnh tim mạch. Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc chứa các chất kìm khuẩn để pha loãng và cũng không được trộn các thuốc khác hoặc các chất điện giải. Trước khi hoàn nguyên, lọ chứa 5mg/ml phải lắc nhẹ cho tới khi hết cặn màu vàng ở đáy lọ. Phải pha loãng amphotericin B lipid complex bằng dung dịch tiêm dextrose 5% và nếu có vẩn không được dùng. Phải dùng bộ dây truyền riêng và không có bộ lọc. Phải truyền với tốc độ 2,5mg/kg/giờ. Trước khi truyền phải lắc lọ truyền cho tới khi thuốc hòa tan hết và cứ 2 giờ lại phải lắc lọ truyền nếu truyền quá 2 giờ.

Amphotericin B dạng liposom (*Ambisome):* Cho 12 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột amphotericin B dạng liposom 50mg để có nồng độ 4mg/ml. Không được dùng các dung dịch natri clorid hoặc một chất kìm khuẩn để hoàn nguyên. Dung dịch hoàn nguyên được bơm qua một bộ lọc do nhà sản xuất cung cấp vào dung dịch tiêm dextrose 5% để được một nồng độ 1 - 2mg/ml. Các nồng thấp hơn (0,2 - 0,5mg/ml) có thể thích hợp với trẻ nhỏ. Amphotericin B dạng liposom có thể truyền qua bộ lọc miễn là đường kính trung bình của lỗ màng lọc không dưới 1 micromét. Có thể truyền qua dây truyền đang dùng với điều kiện là phải tráng sạch trước bằng dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải truyền trong khoảng 2 giờ. Nếu thuốc được dung nạp tốt, thời gian truyền có thể rút xuống khoảng 1 giờ.

Liều lượng

Phụ thuộc vào các chế phẩm.

Amphotericin B thông thường *(Fungizone)*: Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh và được điều chỉnh theo mức độ dung nạp thuốc và tình trạng lâm sàng (vị trí, mức độ nhiễm nấm nặng, loại nấm và tình trạng tim mạch, thận của người bệnh). Nhà sản xuất đã khuyến cáo trong bất cứ trường hợp nào tổng liều hàng ngày cũng không được vượt quá 1,5mg/kg.

Trước khi truyền phải làm một liều test: 1mg trong 20 ml dung dịch tiêm dextrose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 phút và phải giám sát chặt chẽ người bệnh (tần số mạch và thở, nhiệt độ, huyết áp) cách 30 phút một lần trong 2 giờ. Nếu người bệnh có chức năng tim mạch tốt, dung nạp được liều test, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng một liều hàng ngày nhỏ (5 - 10mg). Tùy theo tình trạng tim mạch của người bệnh, liều lượng có thể tăng dần hàng ngày 5 - 10mg cho tới liều hàng ngày cuối cùng 0,5 - 0,7mg/kg.

Khi cho cách một ngày, liều khuyến cáo từ 1 - 1,5mg/kg. Khi chuyển liều hàng ngày truyền tĩnh mạch sang liệu pháp cách một ngày/1 lần, liều lượng phải tăng dần cách 2 ngày 1 lần, tăng cho tới khi liều gấp đôi liều hàng ngày trước kia. Nếu

nghỉ thuốc trên 1 tuần và bắt đầu điều trị lại, liều khởi đầu thông thường là 0,25mg/kg/ngày và sau đó liều sẽ tăng dần.

Đối với nhiễm nấm hệ thần kinh trung ương (như viêm màng não do *Candida* spp., *Coccidioides* spp, *Cryptococcus neoformans)* tiêm trong bể lớn, trong não thất hoặc trong ống sống amphotericin thông thường có thể phối hợp với tiêm truyền tĩnh mạch. Để tiêm trong ống sống, amphotericin B được hoàn nguyên với nước vô khuẩn để tiêm với nồng độ 0,25mg/ml. Liều khởi đầu thông thường là 0,025mg (0,1 ml dung dịch hoàn nguyên pha với 10 - 20 ml dịch não tủy bằng cách vừa rút nước não tủy vừa bơm vào) 2 - 3 tuần một lần. Liều tăng dần cho tới khi đạt được liều tối đa mà không gây khó chịu. Liều này thông thường là 0,5 - 1mg tuy liều 0,2 - 0,3mg có thể có hiệu quả đối với một số nhiễm nấm (do *Coccidioides)* nhưng có thể phải dùng tới 1,5mg. Thường dùng thêm ở người lớn corticosteroid (10 - 15mg hydrocortison) để giảm nhức đầu.

Dự phòng nhiễm nấm thứ phát ở người nhiễm HIV thuộc mọi lứa tuổi sau khi đã được điều trị nấm đầy đủ (*Coccidioides, histoplasma capsulatum)*: Liều 1mg/kg/tuần; nấm *Cryptoccocus* spp: Ở người lớn và thiếu niên, liều 0,6 - 1mg/kg, 1 - 3 lần mỗi tuần; trẻ nhỏ và trẻ em: 0,5 - 1mg/kg, 1 - 3 lần/tuần.

Dự phòng nhiễm nấm ở người bị ung thư hoặc ghép tủy có bạch cầu trung tính giảm: 0,1mg/kg/ngày.

Điều trị bệnh Leishmania nội tạng và Leishmania da - niêm mạc: Người lớn và trẻ em liều khởi đầu: 0,25 - 0,5mg/kg/ngày, sau đó tăng dần cho tới 0,5 - 1mg/kg/ngày, khi đạt được liều 1mg/kg/ngày, liều thường cho cách một ngày một lần. Thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng và đáp ứng với thuốc, nhưng thường là 3 - 12 tuần với tổng liều 1 - 3 g. Leish mania nội tạng ở trẻ em và người lớn đã từng được điều trị với liều 0,5 - 1mg/kg cho cách 1 ngày 1 lần, 14 - 20 liều.

Điều trị viêm màng não do *Naegleria fowleri:* Người lớn và trẻ em 1mg/kg/ngày. Chưa xác định được thời gian điều trị.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex (*Amphocil, Amphotec)*: Người lớn và trẻ em (nấm *Aspergillus):* 3 - 4mg/kg/ngày 1 lần. Nấm *Candida* hoặc *Cryptococcus* lan rộng: 3 - 6mg/kg/ngày. Bệnh Leishmania nội tạng: 2mg/kg/ngày 1 lần trong 7 - 10 ngày.

Amphotericin B lipid complex (*Abelcet):* Người lớn và trẻ em 5mg/kg/ngày. Thời gian trung bình điều trị nấm *Aspergillus* là 25 ngày. Người nhiễm HIV bị viêm màng não do *Cryptococcus* 5mg/kg/ngày 1 lần trong 6 tuần, tiếp theo 12 tuần uống fluconazol. Bệnh Leishmania nội tạng 1 - 3mg/kg/ngày 1 lần trong 5 ngày.

Amphotericin B dạng liposom *(AmBisome)*: Người lớn và trẻ em 1 tháng tuổi (*Aspergillus*, *Candida* hoặc *Cryptococcus)*, liều thông thường 5mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị 15 - 29 ngày, thời gian điều trị trung bình 5 - 7 ngày. Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người nhiễm HIV: 6mg/kg/ngày 1 lần. Điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ có nhiễm nấm ở người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung

tính: 3mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị trung bình khoảng 10,8 ngày. Có thể ngừng điều trị nếu sau 2 tuần không phát hiện được tổn thương rõ ràng (lâm sàng, X-quang phổi, CT các cơ quan ổ bụng). Bệnh Leishmania nội tạng ở người lớn và trẻ em 1 tuổi đáp ứng miễn dịch tốt: 3mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 14 và 21. Một liệu trình thứ hai có thể có ích nếu nhiễm nấm chưa hết sau đợt điều trị duy nhất. Người suy giảm miễn dịch: 4mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 10, 17, 24, 31 và 38. Tuy vậy, nếu bệnh Leishmania không hoàn toàn dứt điểm hoặc tái phát lại, có thể tham khảo ý kiến chuyên gia để trị thêm.

Tương tác

Thuốc gây độc thận (aminoglycosid, capreomycin, colistin, cisplatin, cyclosporin, methoxyfluran, pentamidin, polymyxin B, vancomycin) phải tránh dùng đồng thời với amphotericin B.

Thuốc làm giảm kali máu (glycosid trợ tim, tubocurarin…) dùng đồng thời với amphotericin B làm tăng độc tim do glycosid trợ tim và làm tăng tác dụng giãn cơ của các thuốc giãn cơ.

Thuốc chống nấm: Flucytosin và amphotericin B có tác dụng hiệp đồng ức chế một số nấm, nhưng có thể làm tăng độc tính của flucytosin do tăng hấp thụ tại chỗ của tế bào và/ hoặc làm giảm bài tiết thuốc qua thận. Nếu dùng đồng thời 2 thuốc đó ở người nhiễm HIV, phải đo nồng độ flucytosin huyết thanh và đếm tế bào máu. Ngoài ra, liều khởi đầu flucytosin phải thấp (75 - 100mg/kg/ngày), và điều chỉnh liều về sau dựa theo nồng độ huyết thanh flucytosin. Imidazol và triazol về lý thuyết có tác dụng đối kháng với amphotericin B khi dùng đồng thời, tuy nhiên chưa rõ *in vivo* có đối kháng không. Phải thận trọng khi dùng đồng thời, nhất là ở người bị suy giảm miễn dịch.

Quinolon: Norfloxacin có thể làm tăng tác dụng chống nấm của amphotericin B. Tuy nhiên cần phải nghiên cứu thêm.

Rifabutin: *In vitro*, rifabutin không có tác dụng chống nấm *Aspergillus* hoặc *Furasium* nhưng khi phối hợp với amphotericin B, tác dụng chống nấm rõ rệt.

Zidovudin: Dùng phối hợp 2 thuốc này trên chó trong 30 ngày thấy tăng độc tính đối với tủy và thận. Tuy chưa rõ trên người, khi phối hợp 2 thuốc này phải thận trọng, giám sát chặt chẽ chức năng thận và huyết học.

Thuốc chống ung thư (như mechlorethamin) có thể làm tăng độc tính cho thận, co thắt phế quản, và hạ huyết áp ở người bệnh dùng đồng thời 2 thuốc đó.

Corticosteroid có thể làm tăng mất kali trong cơ thể do amphotericin B thông thường nên không được phối hợp, trừ khi cần thiết để điều trị các phản ứng phụ của amphotericin B. Nếu phải phối hợp corticosteroid với bất cứ chế phẩm nào của amphotericin B, phải theo dõi sát chức năng tim và điện giải huyết thanh.

Truyền bạch cầu: Phản ứng phổi (khó thở cấp, thở gấp, giảm oxy máu, ho ra máu và thâm nhiễm tổ chức kẽ lan tỏa) đã được báo cáo khi dùng amphotericin B trong vòng 4 giờ đầu sau khi truyền bạch cầu, đặc biệt ở người nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm.

Tương kỵ

Không pha thuốc bột đông khô với dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc nước muối đẳng trương. Dung dịch đã hoàn nguyên phải pha loãng với dung dịch tiêm dextrose 5%, không được pha với dung dịch tiêm natri chlorid 0,9% hoặc thêm các thuốc khác, các chất kìm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản

Amphotericin B thông thường: Thuốc bột bảo quản ở 2 - 8°C. Dung dịch keo đã hoàn nguyên phải tránh ánh sáng và ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 1 tuần khi để ở 2 - 8°C. Tuy nhà sản xuất khuyến cáo thuốc đã pha phải tránh ánh sáng khi truyền, tác dụng của thuốc không bị ảnh hưởng khi để ra ánh sáng trong thời gian dưới 8 - 24 giờ.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex, bột đông khô: Phải bảo quản ở 15 - 30°C. Sau khi hoàn nguyên bằng nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch keo phải để ở 2 - 8°C và dùng trong 24 giờ. Chế phẩm này khi đã hoàn nguyên không được để đông lạnh. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5% phải để ở 2 - 8°C và phải dùng trong 24 giờ; bất cứ lọ thuốc nào đã dùng một phần đều phải loại bỏ.

Amphotericin B lipid complex: Hỗn dịch phải để ở 2 - 8°C và tránh ánh sáng. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5%, dung dịch ổn định tới 48 giờ ở 2 - 8°C và thêm 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Chế phẩm này không được làm đông lạnh, dung dịch thuốc còn lại phải loại bỏ.

Amphotericin B dạng liposom: Bột đông khô phải để ở 2 - 8°C, sau khi đã hoàn nguyên, dung dịch thuốc có nồng độ 4mg/ml có thể bảo quản đến 24 giờ ở 2 - 8°C và không được làm đông lạnh. Phải bắt đầu truyền tĩnh mạch trong vòng 6 giờ sau khi pha vào dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải loại bỏ thuốc dùng thừa.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều amphotericin B thông thường có thể gây ngừng tim, hô hấp. Một số trẻ em dùng quá liều thường có những tai biến về tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm và ngừng tim. Một trẻ em đã dùng liều 4,6mg/kg, amphotericin thông thường truyền tĩnh mạch trong 2 giờ đã bị nôn, co giật và ngừng tim ngay sau khi truyền xong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh để ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ triệu chứng, amphotericin B không thẩm tách máu được. Tình trạng bệnh nhân phải được ổn định bao gồm cả điều chỉnh điện giải huyết thanh trước khi cho điều trị lại.

Thông tin quy chế

Amphotericin B có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ARTEMETHER

Tên chung quốc tế: Artemether.

Mã ATC: P01B E02.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50mg.

Ống tiêm: 100mg/1 ml hoặc 80mg/1 ml. Artemether trong dầu dừa tinh chế.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemether là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, được chế tạo bằng cách khử artemisinin, rồi ether hóa lactol thu được. Artemether tan trong dầu tốt hơn artemisinin và artesunat. Artemether chủ yếu có tác dụng diệt thể phân liệt ở máu. Tác dụng chống sốt rét chủ yếu là do sự có mặt của cầu nối endoperoxid. Hoạt tính của artemether gấp 2 - 4 lần artemisinin. Hồng cầu bị nhiễm *Plasmodium falciparum* có nồng độ dihydroartemisinin (chất chuyển hóa có hoạt tính của artemether) cao hơn rất nhiều so với hồng cầu không nhiễm.

Cơ chế tác dụng cơ bản của artemether là ức chế tổng hợp protein. Cơ chế tác dụng của artemether cũng như của artemisinin ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemether tạo phức chất với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Nồng độ trong máu lớn hơn 7,5 nanogam/ml ức chế được sự phát triển của ký sinh trùng. Sự phân hủy ký sinh trùng có thể xảy ra sớm, 5 giờ sau khi tiếp xúc với nồng độ 15 - 30 nanogam/ml. Những thay đổi trong tế bào bao gồm sự kết tập ribosom, những thay đổi hệ lưới ở trong bào tương, màng nhân và ti lạp thể. Chất chuyển hóa có hoạt tính dihydroartemisinin gây ra những thay đổi về hình thái của màng ký sinh trùng là do tác dụng của gốc tự do, nồng độ tối thiểu ức chế khoảng 20 nanogam/ml.

Artemether có thể dùng đường uống hoặc tiêm bắp. Sau khi uống, artemether hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 - 3 giờ, nhưng nếu tiêm bắp thì phải 4 - 9 giờ, thường trong vòng 6 giờ. Một số trường hợp thuốc hấp thu chậm và thất thường, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể tới 18 giờ hoặc lâu hơn. Artemether liên kết với protein huyết tương là 95%. Sau khi tiêm bắp, artemether chiếm ưu thế, trái lại sau khi uống dihydroartemisin chiếm ưu thế trong huyết tương. Artemether bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dihydroartemisinin, rồi bị chuyển hóa tiếp thông qua enzyme cytochrom P_{450} CYP3A4 và thải trừ qua nước tiểu. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Khi tiêm bắp thời gian thải trừ kéo dài hơn vì thuốc vẫn tiếp tục hấp thu cùng với thải trừ.

Dược động học của artemether đã được nghiên cứu ở 6 người tình nguyện khỏe mạnh và 8 người bệnh bị sốt rét chưa có biến chứng. Sau khi uống một liều

duy nhất 200mg, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ở người khỏe là 118 nanogam/ml, còn người bệnh là 231 nanogam/ml, cùng đạt được sau khoảng 3 giờ. Tỉ lệ trung bình của chất chuyển hóa so với thuốc mẹ ở người khỏe là 5 : 1 và người bệnh là 24 : 1. Thời gian bán thải khỏi huyết tương của artemether là 1 - 10 giờ (trung bình 4 giờ) và của dihydroartemisinin là 5 - 21 giờ (trung bình là 10 giờ). Những trị số này phản ánh sự hấp thu chậm của artemether hơn là nửa đời thực sự của artemether và dihydroartemisinin (vì khi đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương, artemether vẫn tiếp tục còn hấp thu cùng với sự thải trừ). Có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể về nồng độ trong huyết tương của artemether và dihydroartemisinin.

Các chất chuyển hóa khác của artemether là 3-alpha-hydroxydeoxy dihydroartemisinin, 2-alpha-hydroxyartemether và 9-alpha-hydroxyartemether. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemether cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể có liên quan đến tác dụng của artemether đối với sốt rét thể não. Dữ liệu của 19 công trình nghiên cứu lâm sàng kể từ năm 1982 tới gần đây đã được xem xét. Những nghiên cứu này bao gồm 812 người bệnh sốt rét do *P. falciparum* với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Artemether có tác dụng cắt sốt nhanh với thời gian dao động trong khoảng 17 - 47 giờ (trung bình là 24 giờ). Trong 14 nghiên cứu, thời gian hết sốt ở người bệnh sốt rét không có biến chứng (17 - 30 giờ, trung bình là 22 giờ) nhanh hơn so với 5 nghiên cứu với sốt rét nặng (30 - 84 giờ, trung bình là 43 giờ). Không có biểu hiện độc tại chỗ hoặc toàn thân.

Có 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, đã so sánh artemether tiêm bắp với cloroquin tiêm bắp hoặc quinin tiêm tĩnh mạch điều trị sốt rét có biến chứng ở trẻ em. Trong nghiên cứu đầu, artemether (liều khởi đầu 3,2mg/kg, sau đó 1,6mg/kg mỗi ngày cho tới khi tỉnh táo) có thời gian hôn mê (8 giờ) và sạch ký sinh trùng (28 giờ) ngắn hơn so với quinin (thời gian hôn mê 14 giờ, thời gian sạch ký sinh trùng 48 giờ), tỷ lệ tử vong ngang nhau. Ở nghiên cứu thứ 2, artemether (liều khởi đầu 4mg/kg, sau đó 2mg/kg mỗi ngày) cũng giảm được thời gian sạch ký sinh trùng so với cloroquin (37 giờ so với 48 giờ) trong số 30 trẻ em sốt rét mức độ vừa phải. Ở nhóm trẻ em điều trị artemether, tỷ lệ tử vong là 10% (2/22) ít hơn so với nhóm điều trị cloroquin có tỷ lệ tử vong là 27% (6/22). Không có độc tính được ghi nhận ở cả hai nhóm.

Một trong những vấn đề chính của artemether và nhóm artemisinin nói chung là tỷ lệ tái phát cao, trong vòng 1 tháng sau khi điều trị.

Artemether thường được kết hợp với lumefantrin, một diclorobenzylidin để làm tăng hiệu quả điều trị sốt rét chưa có biến chứng do chủng *P. falciparum*.

Chỉ định

Artemether được chỉ định để điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do các chủng *P. falciparum* kháng nhiều loại thuốc.

Artemether là thuốc có hiệu quả tốt trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ nên dùng artemether khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Giống như artemisinin, artemether cần phải dùng đủ liều và nên phối hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát.

Chống chỉ định

Còn chưa biết rõ các chống chỉ định.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm trên người còn hạn chế, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ. Không có những tác dụng phụ có ý nghĩa ở 23 trẻ sinh ra của những bà mẹ đã dùng artemether trong giai đoạn 16 - 38 tuần của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu ở 28 phụ nữ mang thai ở Đông Sudan, trong đó có 1 trường hợp đang trong 3 tháng đầu mang thai, 12 trường hợp ở 3 tháng giữa thời kỳ mang thai và 15 trường hợp mang thai ở ba tháng cuối bị sốt rét đã kháng cloroquin, quinin, được điều trị với artemether bằng đường tiêm bắp. Một trẻ được sinh ra ở tuần thứ 32 nhưng chết sau đó 6 giờ, tất cả các trẻ được sinh ra đủ tháng bình thường và không có bất cứ dị tật bẩm sinh nào. Vì vậy thuốc có thể dùng cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở những vùng có *P. falciparum* kháng nhiều loại thuốc.

Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo, ở dạng tiêm, artemether là lựa chọn thứ hai sau artesunat trong điều trị sốt rét cho phụ nữ đang mang thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc vào sữa mẹ đến mức nào. Tuy nhiên nên ngừng cho trẻ bú, nếu mẹ đang điều trị bằng artemether.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng tổng liều 700mg không thấy có tác dụng phụ. Hàng triệu người đã dùng artemether, nhưng không thấy tác dụng có hại nghiêm trọng. Đã có báo cáo về những thay đổi các thông số xét nghiệm, như giảm hồng cầu lưới, tăng transaminase và thay đổi trên điện tâm đồ (như nhịp tim chậm và blốc nhĩ thất cấp I). Tuy nhiên, những thay đổi này chỉ thoáng qua.

Ở liều cao có thể xảy ra đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và ù tai, nhưng cũng chỉ thoáng qua. Chưa thấy có độc tính trên thần kinh ở người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

Sốt rét chưa có biến chứng: Dùng thuốc uống. Viên thuốc có thể nhai rồi nuốt mà không có vị khó chịu.

Ngày 1: 5mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Ngày 2: 2,5mg/kg/ngày, 1 lần/ngày và thêm mefloquin base 15 - 25mg/kg thể trọng.

Ngày 3: 2,5mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Một cách điều trị khác artemether được uống cùng với lumefantrin, tổng 6 liều, bắt đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau 8, 24, 36, 48 và 60 giờ.

Người lớn và trẻ em trên 34 kg, artemether 80mg và lumefantrin 480mg.

Trẻ em từ 5 - 14 kg, artemether 20mg và lumefantrin 120mg.

Trẻ em từ 15 - 24 kg, artemether 40mg và lumefantrin 240mg.

Trẻ em từ 25 - 34 kg, artemether 60mg và lumefantrin 360mg.

Sốt rét nặng hoặc có biến chứng, cần kéo dài thời gian điều trị đến 7 ngày. Những người bệnh lúc đầu phải tiêm bắp có thể chuyển sang thuốc uống khi tình trạng người bệnh cho phép.

Cách 1: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2mg/kg/ngày; 4 ngày tiếp theo: 1,6mg/kg/ngày.

Cách 2: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2mg/kg/ngày. Sau đó mỗi ngày tiêm bắp 1,6mg/kg cho đến khi người bệnh uống thuốc được thì chuyển sang uống một thuốc chống sốt rét có tác dụng hoặc tiêm cho đến 7 ngày là tối đa.

Artemether dù uống hay tiêm cũng chỉ dùng ngày 1 lần. Khi tiêm cho trẻ em, nên dùng bơm tiêm tuberculin 1 ml, vì lượng thuốc tiêm ít.

Tương tác thuốc

Artemether có thể dùng phối hợp với các thuốc sốt rét khác đặc biệt là với lumefantrin.

Với các thuốc khác chưa có báo cáo về tương tác thuốc. Vì vậy cần hết sức chú ý khi dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên: Cần tránh ánh sáng và ẩm, bảo quản ở nơi mát, đồ đựng phải đậy kín.

Thuốc tiêm: Cần tránh ánh sáng, tránh nóng, bảo quản ở nhiệt độ phòng. Nếu để lâu ở nhiệt độ lạnh, có thể kết tủa, nhưng lại có thể tan nếu để lại ở nhiệt độ phòng. Còn nếu kết tủa không tan lại hoàn toàn, phải vứt bỏ.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp dùng quá liều, cần điều trị triệu chứng nhiễm độc cấp ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Artemether có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ARTEMISININ

Tên chung quốc tế: Artemisinin.

Mã ATC: P01B E01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang cứng 250mg;

Viên đạn 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemisinin là thuốc chống sốt rét, được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ *Asteraceae*. Thuốc có hiệu quả cao, thậm chí cả với ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* đã kháng cloroquin. Khác với các thuốc chống sốt rét hiện đang dùng có cấu trúc dị vòng chứa nitrogen, artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxid. Cầu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc. Artemisinin có tác dụng mạnh diệt thể phân liệt, nhưng thực tế không có tác dụng trên thể ngoại hồng cầu, thể thoa trùng và thể giao tử.

Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemisinin và dẫn xuất tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Cơ chế tác dụng của artemisinin và dẫn chất không liên quan đến cơ chế phản ứng với haem như cloroquin.

Trong nhiều thử nghiệm lâm sàng tại Trung Quốc và Việt Nam, so sánh artemisinin với nhiều thuốc sốt rét khác, kết quả cho thấy với artemisinin thời gian cắt sốt và thời gian sạch ký sinh trùng trong máu nhanh hơn so với cloroquin, quinin, mefloquin hoặc phối hợp mefloquin/ sulphadoxin/ pyrimethamin ở người bệnh sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng. Kết quả rõ nhất là với sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin và biến chứng thể não cả ở người lớn và trẻ em. Ở 141 người bệnh thể não điều trị dùng uống qua ống thông hoặc tiêm bắp, tỷ lệ tử vong là 7%. Một nghiên cứu tương tự ở trẻ em dưới 15 tuổi, thấy tỷ lệ tử vong là 9%. Những tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ được báo cáo trong một số nghiên cứu khác sử dụng cloroquin hoặc quinin.

Một trong những vấn đề chủ yếu của artemisinin và dẫn xuất là tỷ lệ tái phát cao trong vòng một tháng sau khi điều trị, nên có khuynh hướng phối hợp với mefloquin để tránh tái phát sớm.

Dược động học

Artemisinin có thể dùng uống hoặc đặt hậu môn. Sau khi uống, artemisinin hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương trong vòng 3 giờ. Sự hấp thu qua trực tràng của hỗn dịch trong nước kém và thay đổi so với dùng uống hoặc tiêm bắp dung dịch dầu. Sau khi đặt hậu môn, liều 10mg/kg ở người, nồng độ

trong máu của artemisinin là 8,6 nanogam/ml sau 30 phút, và đạt tới nồng độ tối đa trong máu khoảng 110 nanogam/ml 6 giờ sau khi dùng thuốc.

Sau khi tiêm bắp, artemisinin hấp thu chậm hơn chút ít so với khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải là 3,85 - 5,38 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi dùng.

Sau khi tiêm tĩnh mạch artemisinin cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể minh chứng cho tác dụng của artemisinin đối với sốt rét thể não.

Artemisinin liên kết mạnh với protein huyết tương và với hồng cầu (hemoglobin). Sự liên kết với protein huyết tương ở người là 64%. Thuốc phân bố rất rộng vào cơ thể với thể tích phân bố ở chuột cống trắng là 1,1 lít/kg. Thực nghiệm cho thấy gan là nơi chuyển hóa chính của artemisinin.

Artemisinin bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa còn hoạt tính là dihydroartemisinin (arterimol). Artemisinin chuyển hóa thành chất không hoạt tính thông qua enzym cytocrom P450 CYP2B6 và các enzyme khác. Người uống artemisinin sẽ cho 4 chất chuyển hóa là deoxyartemisinin, deoxydihydroartemisinin, dihydroxydihydroartemisinin và một chất được gọi là crystal - 7 có thể phân lập được ở nước tiểu. Các chất này đều không có nhóm peroxid và đều không còn hoạt tính trên ký sinh trùng. 80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho chuột cống trắng và thỏ, thời gian bán thải trong huyết tương của artemisinin khoảng 30 phút, còn của dihydroartemisinin là 5 - 21 giờ. Chỉ một lượng rất nhỏ artemisinin được thải nguyên dạng qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do chủng *P. falciparum* đa kháng. Artemisinin có hiệu quả trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ dùng khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Artemisinin và dẫn chất nên kết hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát.

Chống chỉ định

Chưa được biết rõ.

Thận trọng

Chưa thấy có báo cáo về vấn đề này. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu trên 123 người mang thai 3 tháng đầu dùng artemisinin, không thấy tác dụng không mong muốn ở người mẹ cũng như sức khỏe của bào thai và trẻ sơ sinh. Nghiên cứu 1500 người mang thai được 16 - 38 tuần dùng artemisinin, trẻ đẻ ra không thấy có tác dụng phụ có hại. Do đó, có thể dùng artemisinin cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà *P. falciparum* đã kháng nhiều thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nên ngừng cho trẻ bú khi đang phải điều trị bằng artemisinin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hàng triệu người đã dùng artemisinin, nhưng chưa thấy có khuyến cáo về các phản ứng có hại nghiêm trọng. Các tác dụng có hại thường là nhẹ và thoáng qua, gồm tác hại trên hệ tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng men gan, đặc biệt là sau khi uống. Những cơn sốt ngắn do thuốc cũng đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Dùng đường hậu môn, người bệnh có thể bị đau mót, đau bụng và tiêu chảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Viên nén: Viên thuốc có thể nhai và nuốt mà không có vị khó chịu. Liều người lớn và trẻ trên 6 tháng như sau:

Ngày 1: 25mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ngày 2: 12,5mg/kg, dùng một lần duy nhất cộng với mefloquin dạng base 15 - 25mg/kg.

Ngày 3: 12,5mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ở Việt Nam, liều artemisinin cho người lớn như sau: Ngày 1: 1000mg (4 viên) chia làm 2 lần. Sau đó 500mg/ngày, trong 4 ngày liên tiếp.

Viên đạn: Người lớn: Ngày 1: 1250mg chia làm hai lần. Sau đó 750mg/ngày, trong 2 - 3 ngày liên tiếp.

Nếu bị sốt rét nặng, có thể kéo dài đợt điều trị đến 7 ngày. Thường dùng artemisinin khi các thuốc chống sốt rét khác không có hiệu quả. Phải dùng đủ liều để chống kháng thuốc.

Tương tác thuốc

Artemisinin có thể phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác, đặc biệt là với mefloquin hoặc với sulfadoxin và pyrimethamin; tác dụng hiệp đồng giữa artemisinin và mefloquin hoặc tetracyclin cả trên *in vitro* với *P. falciparum* và *in vivo* với *P. berghei*.

Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin hoặc cloroquin với pyrimethamin có tính chất đối kháng *in vitro* chống lại *P. falciparum*.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi mát, đồ đựng đậy nút kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị khẩn cấp theo triệu chứng nhiễm độc ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Artemisinin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AZITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Azithromycin.

Mã ATC: J01F A10.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa azithromycin dihydrat tương đương 250mg và 500mg azithromycin.

Bột pha hỗn dịch uống azithromycin dihydrat tương đương 200mg azithromycin/5 ml.

Thuốc tiêm tĩnh mạch 500mg azithromycin.

Thuốc nhỏ mắt dung dịch 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Azithromycin là một kháng sinh macrolid có hoạt phổ rộng hơn so với erythromycin và clarithromycin. Azithromycin thường có tính chất kìm khuẩn nhưng nếu ở nồng độ cao cũng có thể diệt khuẩn đối với một số chủng chọn lọc. *In vitro,* tính chất diệt khuẩn đã thấy đối với *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* và *H. influenzae.*

Azithromycin ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào các cấu trúc dưới phân tử (subunit) của ribosom 50S, cũng giống như các macrolid khác (erythromycin, clarithromycin, clindamycin, lincomycin, và cloramphenicol). Hoạt tính kháng khuẩn của azithromycin bị giảm ở pH thấp. Thuốc phải vào trong các thực bào mới có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh nội bào (*S. aureus, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Salmonella typhi).*

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *S. aureus, Streptococcus agalactiae, S. pneumoniae* và *S. pyogenes.* Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của azithromycin đối với đa số tụ cầu và liên cầu khuẩn thường tương tự hoặc cao hơn gấp 2 lần MIC của erythromycin; azithromycin không ức chế được các chủng phân lập kháng erythromycin. Tụ cầu khuẩn kháng methicilin và tụ cầu khuẩn coagulase âm (*Staphylococcus epidermidis)* thường kháng cả hai azithromycin và erythromycin. Azithromycin không tác dụng với các cầu khuẩn ruột *(Enterococcus faecalis).*

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Azithromycin tác dụng gấp 2 tới 8 lần so với erythromycin đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với erythromycin: *Haemophilus influenzae, H. ducreyi, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila* và *N. gonorrhoeae.* Azithromycin cũng có tác dụng *in vitro* đối với *N. meningitidis* và một số chủng *Bordetella pertussis* và *Legionella pneumophila.*

Mycobacteria: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *Mycobacterium avium complex (MAC).* Nhưng *M. tuberculosis, M. kansaii, M. scrofulaceum, M. leprae* kháng với azithromycin.

Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus* spp, *Propionibacterium acnes, Prevotella* (trước đây là *Bacteroides* spp) nhạy cảm với azithromycin.

Chlamydiae: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Chlamydophila pneumophilae* và *C. trachomatis.*

Mycoplasma: Azithromycin thường có tác dụng tương đương đối với *Mycoplasma pneumoniae* so với erythromycin hoặc clarithromycin, nhưng tác dụng kém hơn đối với *Ureoplasma urealyticum* so với clarithromycin.

Xoắn khuẩn: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Borrelia burgdorferi* gây bệnh Lyme, *in vitro* với *Treponema pallidum* nhưng hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Các vi sinh khác: có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Plasmodium falsiparum, Rickettsia.*

Kháng khuẩn: Vi khuẩn kháng macrolid có thể tự nhiên hoặc mắc phải. Kháng thuốc liên quan đến nhiều yếu tố trong đó có yếu tố giảm tính thẩm thấu của vỏ tế bào vi khuẩn hoặc thay đổi protein ribosom 50S ở vị trí thụ thể làm giảm ái lực của macrolid gắn vào tế bào vi khuẩn. Có kháng chéo giữa erythromycin, clarithromycin và azithromycin đối với liên cầu khuẩn và tụ cầu khuẩn..

Dược động học

Azithromycin có một đặc điểm là nồng độ thuốc trong huyết tương thấp nhưng nồng độ thuốc trong mô lại cao và tồn tại lâu.

Hấp thu: Sau khi uống, azithromycin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn, tuy vậy vẫn cao hơn erythromycin. Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống azithromycin với liều đơn từ 500mg đến 1,2 g (viên nén, nang, hỗn dịch) khoảng 34 - 42%. Khi uống 500mg hỗn dịch azithromycin (2 nang 250mg) ở người khỏe mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh azithromycin trong huyết tương khoảng 0,5 microgam/ml và đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống, mức độ hấp thu (AUC) cũng tương đương. Nhưng không có sự tương đương sinh khả dụng giữa hỗn dịch giải phóng kéo dài với hỗn dịch thông thường. Sinh khả dụng của azithromycin dung dịch uống giải phóng kéo dài xấp xỉ 83% sinh khả dụng khi uống hỗn dịch thông thường, và thông thường nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2,5 giờ chậm hơn so với hỗn dịch uống thông thường. Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) các thông số dược động học tương tự như người trưởng thành trẻ tuổi. Nồng độ azithromycin huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500mg cao hơn rõ ràng so với uống cùng liều.

Thức ăn trong dạ dày có thể tác động đến mức độ hấp thu azithromycin uống; tuy nhiên tác dụng của thức ăn đến hấp thu, phụ thuộc vào dạng thuốc được dùng. Thức ăn không có tác dụng nhiều đến mức độ hấp thu (AUC) khi uống viên nén hoặc hỗn dịch uống thông thường ở người lớn nhưng tốc độ hấp thu có thể tăng (nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương). Nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do thức ăn không lâu, tồn tại dưới 4 giờ.

Phân bố: Azithromycin phân bố phần lớn vào mô và dịch cơ thể sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Azithromycin tập trung vào các thực bào gồm có bạch cầu đa nhân, đơn nhân, đại thực bào và nguyên sợi bào; tỷ lệ nồng độ thuốc trong và ngoài tế bào vượt quá 30 sau 1 giờ và tới 200 sau 24 giờ. Azthrromycin được giải phóng chậm hơn từ các thực bào so với erythromycin, nên một nồng độ đáng kể azithromycin được duy trì trong một thời gian dài trong các tế bào đó. Tác dụng kháng khuẩn của azithromycin liên quan đến pH (chỉ có azithromycin không ion-hóa mới có hoạt tính kháng khuẩn). Chỉ có một nồng độ rất thấp azithromycin (< 0,01 microgam/ml) ở trong dịch não tủy khi màng não không bị viêm.

Azithromycin qua nhau thai và phân bố vào máu dây nhau và nước ối. Azithromycin phân bố vào sữa.

Thải trừ: Thải trừ theo nhiều pha, phản ánh phân bố ban đầu nhanh vào các mô, tiếp theo là đào thải chậm. Thể tích phân bố (Vd): 23-31 lít/kg, hệ số thanh thải: 38 lít/giờ ở người lớn. Azithromycin chuyển hóa ở gan và đào thải phần lớn qua mật; chỉ có 6% được đào thải dạng không thay đổi qua nước tiểu. Nửa đời ($t_{1/2}$) pha cuối cùng 11 - 68 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới do *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, S. pyogenes*) nhẹ và vừa: Viêm họng, viêm amidan, viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm phổi mắc tại cộng đồng vừa và nặng, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da *do S. aureus, S. pyogenes* hoặc *S. agalactia (Streptococcus* nhóm B).

Bệnh lây qua đường tình dục: Bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi*; bệnh lậu không biến chứng do *N. gonorrhoeae* nhạy cảm; viêm niệu quản không do lậu cầu.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis*: Nhiễm *C. trachomatis* ở hệ tiết niệu - sinh dục; viêm phổi do *C. trachomatis* ở trẻ em; bệnh mắt hột do *C. trachomatis*; viêm cấp các cơ quan trong tiểu khung do *C. trachomatis*.

Nhiễm *Legionella pneumophila.*

Nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa; điều trị và dự phòng tái phát do nhiễm MAC lan tỏa; điều trị nhiễm MAC ở phổi ở người lớn HIV âm tính.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn tan huyết nhóm Viridans ở người dị ứng với penicilin.

Ho gà do *Bordetella pertussis*.

Một số các bệnh khác đã từng được chỉ định làm thuốc thay thế:

Bệnh xoắn khuẩn do *Leptospira*; bệnh Lyme; bệnh sốt rét; loét tá tràng nhiễm *Helicobacter pylori*; tả do Vibrio O1 hoặc O139; nhiễm *Cryptosporodium* ở người nhiễm HIV; người lành mang mầm bệnh *N. meningitidis*; nhiễm *Toxoplasma gondii*.

Bệnh giang mai tiên phát, thứ phát hoặc giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm cho người dị ứng với penicilin.

Bệnh thương hàn và các nhiễm *Salmonella* khác (chỉ dùng sau khi đã kháng fluoroquinolon).

Nhiễm *Shigella*, *E. coli*.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người bệnh quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

Thận trọng

Nhà sản xuất cảnh báo là azithromycin uống không được dùng để điều trị ngoại trú viêm phổi vừa và nặng hoặc người bệnh có nguy cơ bị nhiễm khuẩn tại bệnh viện, suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này phải điều trị tại bệnh viện.

Do azithromycin đào thải chủ yếu qua gan nên phải dùng thận trọng ở người có chức năng gan bị tổn thương. Ngoài ra, tuy thông tin còn ít, azithromycin phải dùng thận trọng cho người có chức năng thận bị tổn hại có tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Tuy chưa có báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng, nhưng khi dùng kháng sinh macrolid (như erythromycin), đã thấy có, tuy rất hiếm, loạn nhịp tim, QT kéo dài, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất. Cần phải thận trọng khi sử dụng azithromycin, nhất là khi phối hợp nhiều thuốc, cho người bệnh đã có bệnh tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên sử dụng azithromycin khi không có các thuốc thích hợp khác. Số liệu sơ bộ cho thấy azithromycin có thể dùng an toàn và có hiệu quả để điều trị nhiễm *chlamydia* ở người mang thai; tuy vậy, số liệu chưa đủ để khuyến cáo dùng thường quy azithromycin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin đã phát hiện vào sữa mẹ. Thuốc phải dùng thận trọng cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như erythromycin, azithromycin là thuốc được dung nạp tốt, và tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp (khoảng 13% số người bệnh). Hay gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (khoảng 10%) với các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, co cứng cơ bụng, nôn, đầy hơi, ỉa chảy, nhưng thường nhẹ và ít xảy ra hơn so với dùng erythromycin. Có thể thấy biến đổi nhất thời số lượng bạch cầu trung tính hay tăng nhất thời enzym gan, đôi khi có thể gặp phát ban, đau đầu và chóng mặt.

Ảnh hưởng thính giác: Sử dụng lâu dài ở liều cao, azithromycin có thể làm giảm sức nghe có hồi phục ở một số người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Đầy hơi, khó tiêu, không ngon miệng.

Da: Phát ban, ngứa.

Tác dụng khác: Viêm âm đạo, cổ tử cung.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Da: Phù mạch.

Gan: Transaminase tăng cao.

Máu: Giảm nhẹ bạch cầu trung tính nhất thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Azithromycin thường dung nạp tốt. Đa số ADR nhẹ hoặc trung bình, ít tai biến hơn erythromycin và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cho uống viên hoặc hỗn hợp uống azithromycin cùng với thức ăn có thể cải thiện được khả năng dung nạp thuốc. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm xảy ra. Các triệu chứng thường hết khi ngừng thuốc và phải điều trị triệu chứng. Tuy nhiên các biểu hiện dị ứng lại xuất hiện khi dừng điều trị triệu chứng ban đầu. Đối với trường hợp nặng, phải theo dõi và điều trị triệu chứng trong một thời gian dài. Các bất thường về test chức năng gan ở người bệnh điều trị azithromycin thường hồi phục, nhưng nếu cao nhiều, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Azithromycin có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không được tiêm thẳng vào tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Thuốc uống: Viên thông thường hoặc hỗn dịch uống thông thường chứa 100 hoặc 200mg azithromycin trong 5 ml hoặc chứa một liều duy nhất 1 g có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thuốc chứa một liều duy nhất 1 g không được chia thành nhiều liều nhỏ và không được dùng cho trẻ em. Hỗn dịch uống azithromycin giải phóng kéo dài đã được hoàn nguyên chứa 2 g azithromycin phải uống một lần duy nhất lúc đói (ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Nếu người bệnh nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải tham khảo ý kiến thầy thuốc. Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 5 phút sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải cân nhắc cho điều trị thêm vì chỉ có thể một lượng thuốc tối thiểu được hấp thu. Nếu nôn trong vòng 5 - 60 phút sau khi uống, phải cân nhắc cách điều trị khác vì chưa đủ số liệu để xác định mức hấp thu. Nếu uống lúc đói mà nôn ít nhất 60 phút sau khi uống liều 2 g, không cần phải uống thêm hoặc thay đổi cách điều trị khác.

Tuy hỗn dịch uống giải phóng kéo dài không cần chú ý đến các thuốc chống acid như magnesi hydroxyd và/hoặc nhôm hydroxyd nhưng các chế phẩm azithromycin uống thông thường không được uống cùng một lúc với các thuốc chống acid này.

Gói chứa 1 liều 1 g hỗn dịch azithromycin uống: Pha với 60 ml nước trộn đều và uống ngay. Trộn thêm 60 ml nước nữa để đảm bảo uống đủ liều.

Hỗn dịch azithromycin nhiều liều để uống (lọ chứa 300mg azithromycin). Cho 9 ml nước vào lọ chứa 300mg azithromycin để được một hỗn dịch chứa 100mg/5 ml azithromycin hoặc cho 9, 12 hoặc 15 ml nước vào lọ chứa 600mg, 900mg hoặc 1,2 g azithrromycin tương ứng để có một hỗn dịch chứa 200mg/5 ml. Lọ phải đậy kín và lắc trước khi uống.

Hỗn dịch azithromycin uống giải phóng kéo dài một liều duy nhất: Cho 60 ml nước vào lọ chứa 2 g azithromycin. Phải lắc kỹ khi pha và ngay trước khi uống. Phải uống 1 lần. Không dùng cho trẻ em.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch: Cho đúng 4,8 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500mg để có một dung dịch chứa 100mg/ml azithromycin. Pha loãng trước khi tiêm với 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm tĩnh mạch phù hợp để có nồng độ là 2 hoặc 1mg/ml. Không được thêm thuốc khác hoặc dùng cùng dây truyền với thuốc khác.

Tốc độ truyền: Thông thường dung dịch có nồng độ 1mg/ml được truyền trong 3 giờ, nếu nồng độ 2mg/ml thường truyền trong 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu dung dịch chứa liều 500mg azithromycin phải truyền trong thời gian ít nhất 1 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Viêm họng, viêm amidan, viêm xoang cấp, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi mắc tại cộng đồng nhẹ hoặc vừa, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 500mg 1 liều duy nhất vào ngày thứ 1, tiếp theo uống 250mg/1 lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 (tổng liều 1,5 g cho trong 5 ngày). Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài: 1 liều duy nhất 2 g.

Viêm niệu quản và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis* (không do lậu cầu) hoặc bệnh hạ cam (do *Hemophilus ducreyi*): 1 liều duy nhất 1 g. Nếu viêm niệu quản dai dẳng hoặc tái phát: 1 liều duy nhất azithromycin phối hợp với 1 liều duy nhất metronidazol hoặc tinidazol Bệnh mắt hột: 20mg/kg (cho tới 1 g) uống 1 liều duy nhất.

Bệnh tả do *vibrio cholera* O1 hoặc O139: liều duy nhất 1 g.

Bệnh nhiễm *Cryptosporodium* ở người nhiễm HIV: 600mg/lần/ngày trong 4 tuần phối hợp với uống paromomycin (1 g ngày uống 2 lần trong 12 tuần).

Bệnh lậu (viêm niệu quản và viêm cổ tử cung) khi không có thuốc khác tốt hơn: 1 liều duy nhất 2 g (chế phẩm thông thường). Nhưng hay gây tai biến, phải

theo dõi ít nhất 30 phút. Nên uống thuốc cùng với thức ăn. Không dùng liều thấp hơn và chỉ dùng khi thật cần thiết vì dễ gây kháng macrolid.

Bệnh Leptospira: 1 liều duy nhất 1 g vào ngày 1 sau đó cho 500mg/lần/ngày trong 2 ngày. Có thể cho 15mg/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ, cho trong 7 ngày.

Nhiễm *Mycobacterium avium complex* (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: Liều uống azithromycin 1,2mg/1 lần/tuần. Thường dùng đơn độc nhưng có thể phối hợp với rifabutin 300mg/ngày. Điều trị và dự phòng tái phát nhiễm MAC lan tỏa : 600mg/1 lần/ngày, phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày), có thể thêm thuốc chống nấm tùy theo quyết định của thày thuốc. Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: 500 - 600mg azithromycin uống 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày) kèm theo hoặc không kèm theo rifabutin (300mg/1 lần/ngày). Điều trị nhiễm MAC ở phổi: điều trị ban đầu azithromycin uống 500 - 600mg/1lần, 3 lần hàng tuần phối hợp với ethambutol (25mg/kg/lần, 3 lần hàng tuần) và rifampin (600mg/lần, 3 lần hàng tuần). Điều trị phải tiếp tục cho tới khi nuôi cấy âm tính trong 1 năm.

Ho gà: Liều đầu uống 500mg/1 lần/ngày, ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày.

Nhiễm *Neisseria meningitidis*: người lành mang mầm bệnh: 500mg/1 liều.

Nhiễm *Shigella* liều đầu uống 500mg/1 lần ngày 1; ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày.

Thương hàn: Uống 1 g/lần/ngày, uống trong 5 ngày. Có thể dùng liều 8 - 10mg/kg/ngày (tới 500mg) uống 1 lần, uống trong 7 ngày.

Toxoplasma gondii: 900 - 1200mg/lần/ngày, phối hợp với pyrimethamin và leucovirin cho ít nhất trong 6 tuần.

Ỉa chảy khi đi du lịch: Liều duy nhất 1 g (chế phẩm thông thường) hoặc 500mg/lần/ngày trong 3 ngày.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (ở người dị ứng với penicillin): 1 liều duy nhất 500mg cho 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Viêm phổi tại cộng đồng: Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài (nhẹ, vừa): 1 liều duy nhất 2 g. Nếu phải tiêm truyền tĩnh mạch: 500mg/liều/ngày. Cho trong 3 ngày, sau đó cho uống 500mg/1 lần/ ngày cho đủ 7 - 10 ngày điều trị. Chuyển từ tiêm sang uống phải tùy theo từng trường hợp.

Bệnh viêm tiểu khung: Tiêm truyền tĩnh mạch 500mg/ngày, trong 1 - 2 ngày, sau đó cho tiếp uống 250mg/ngày để cho đủ 7 ngày điều trị.

Trẻ em: Viêm tai giữa cấp (> hoặc 6 tháng tuổi): ngày thứ nhất 10mg/kg/lần/ngày; tiếp theo là 5mg/kg/ngày/1 lần vào ngày 2 cho đến ngày 5. Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A) (trên hoặc bằng 2 tuổi): 12mg/kg/ngày uống 1 liều duy nhất, uống trong 5 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: 15mg/kg, 1 giờ trước khi

phẫu thuật. Tiêm truyền tĩnh mạch (> 16 tuổi) độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng trên hoặc bằng 6 tháng tuổi: 10mg/kg (tối đa 500mg) uống 1 lần vào ngày thứ 1, tiếp theo là 5mg/kg/lần/ngày (tối đa 250mg/ngày) cho vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5.

Bệnh mắt hột: 20mg/kg (tối đa 1 g): 1 liều duy nhất. Hoặc 20mg/kg/lần/tuần trong 3 tuần hoặc 20mg/kg/lần, cách 4 tuần /1 lần, tổng liều: 6 tuần.

Nhiễm *Escherichia coli* (ETEC): 10mg/kg/1 lần/ngày trong 2 ngày.

Thương hàn và nhiễm *Salmonella*: 20mg/kg (tối đa 1 g) ngày uống 1 lần, uống trong 5 - 7 ngày.

Người cao tuổi: liều như người lớn.

Tổn thương gan, thận: có thể cần thiết phải giảm liều, tuy chưa có hướng dẫn.

Tương tác thuốc

Dẫn chất nấm cựa gà: Không sử dụng đồng thời azithromycin với các dẫn chất nấm cựa gà vì có khả năng ngộ độc.

Các thuốc kháng acid: Khi cần thiết phải sử dụng, azithromycin chỉ được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các thuốc kháng acid, trừ azithromycin uống giải phóng chậm.

Carbamazepin: Trong nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng nào đáng kể tới nồng độ carbamazepin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng trong huyết tương.

Cimetidin: Dược động học của azithromycin không bị ảnh hưởng nếu uống một liều cimetidin trước khi sử dụng azithromycin 2 giờ.

Cotrimoxazol: Khi phối hợp không cần chỉnh liều.

Cyclosporin: Một số kháng sinh nhóm macrolid làm tăng nồng độ của cyclosporin, vì vậy cần theo dõi nồng độ và điều chỉnh liều dùng của cyclosporin cho thích hợp.

Digoxin: Đối với một số người bệnh, azithromycin có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa digoxin trong ruột. Vì vậy khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ digoxin vì có khả năng làm tăng hàm lượng digoxin.

Methylprednisolon: Những nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng tỏ rằng azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể nào đến dược động học của methylprednisolon.

Pimosid: Chống chỉ định phối hợp với các macrolid vì nguy cơ QT kéo dài và nhiều tai biến tim mạch nghiêm trọng.

Theophylin: Chưa thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học khi 2 thuốc azithromycin và theophylin cùng được sử dụng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng nói chung nên theo dõi nồng độ theophylin khi cùng sử dụng 2 thuốc này cho người bệnh.

Thuốc kháng retrovirus: Thuốc ức chế protease HIV (atanazavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir): không cần điều chỉnh liều. Riêng đối với nelfinavir, phải theo dõi sát các ADR của azithromycin. Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược kháng retrovirus không nucleosid (efavirenz): không cần điều chỉnh liều. Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zidovudin): không cần điều chỉnh liều.

Thuốc làm giảm lipid máu: Nhà sản xuất cho rằng khi phối hợp azithromycin với atorvastatin, không cần phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, có một bệnh nhân dùng dài ngày lovastatin, khi uống azithromycin (250mg/ngày trong 5 ngày) đã bị tiêu cơ vân. Tuy cơ chế của tương tác này chưa được xác định, cần phải cân nhắc khi phối hợp azithromycin, erythromycin hoặc clarithromycin với lovastatin.

Warfarin: Khi nghiên cứu về dược động học trên những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều đơn 15mg warfarin, azithromycin không ảnh hưởng đến tác dụng chống đông máu. Có thể sử dụng 2 thuốc này đồng thời, nhưng vẫn cần theo dõi thời gian đông máu của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Đóng gói trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C. Giữ xa tầm với của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng điển hình quá liều của kháng sinh macrolid thường là giảm sức nghe, buồn nôn, nôn và ỉa chảy. LD 50 uống ở chuột: 3000 - 4000mg/kg.

Xử trí: Rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Azithromycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AZITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Azithromycin.

Mã ATC: J01F A10.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa azithromycin dihydrat tương đương 250mg và 500mg azithromycin.

Bột pha hỗn dịch uống azithromycin dihydrat tương đương 200mg azithromycin/5 ml.

Thuốc tiêm tĩnh mạch 500mg azithromycin.

Thuốc nhỏ mắt dung dịch 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Azithromycin là một kháng sinh macrolid có hoạt phổ rộng hơn so với erythromycin và clarithromycin. Azithromycin thường có tính chất kìm khuẩn nhưng nếu ở nồng độ cao cũng có thể diệt khuẩn đối với một số chủng chọn lọc. *In vitro,* tính chất diệt khuẩn đã thấy đối với *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* và *H. influenzae.*

Azithromycin ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào các cấu trúc dưới phân tử (subunit) của ribosom 50S, cũng giống như các macrolid khác (erythromycin, clarithromycin, clindamycin, lincomycin, và cloramphenicol). Hoạt tính kháng khuẩn của azithromycin bị giảm ở pH thấp. Thuốc phải vào trong các thực bào mới có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh nội bào (*S. aureus, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Salmonella typhi).*

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *S. aureus, Streptococcus agalactiae, S. pneumoniae* và *S. pyogenes.* Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của azithromycin đối với đa số tụ cầu và liên cầu khuẩn thường tương tự hoặc cao hơn gấp 2 lần MIC của erythromycin; azithromycin không ức chế được các chủng phân lập kháng erythromycin. Tụ cầu khuẩn kháng methicilin và tụ cầu khuẩn coagulase âm (*Staphylococcus epidermidis)* thường kháng cả hai azithromycin và erythromycin. Azithromycin không tác dụng với các cầu khuẩn ruột *(Enterococcus faecalis).*

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Azithromycin tác dụng gấp 2 tới 8 lần so với erythromycin đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với erythromycin: *Haemophilus influenzae, H. ducreyi, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila* và *N. gonorrhoeae.* Azithromycin cũng có tác dụng *in vitro* đối với *N. meningitidis* và một số chủng *Bordetella pertussis* và *Legionella pneumophila.*

Mycobacteria: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *Mycobacterium avium complex (MAC)*. Nhưng *M. tuberculosis, M. kansaii, M. scrofulaceum, M. leprae* kháng với azithromycin.

Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens, Peptostreptococcus* spp, *Propionibacterium acnes, Prevotella* (trước đây là *Bacteroides* spp) nhạy cảm với azithromycin.

Chlamydiae: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Chlamydophila pneumophilae* và *C. trachomatis.*

Mycoplasma: Azithromycin thường có tác dụng tương đương đối với *Mycoplasma pneumoniae* so với erythromycin hoặc clarithromycin, nhưng tác dụng kém hơn đối với *Ureoplasma urealyticum* so với clarithromycin.

Xoắn khuẩn: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Borrelia burgdorferi* gây bệnh Lyme, *in vitro* với *Treponema pallidum* nhưng hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Các vi sinh khác: có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Plasmodium falsiparum, Rickettsia.*

Kháng khuẩn: Vi khuẩn kháng macrolid có thể tự nhiên hoặc mắc phải. Kháng thuốc liên quan đến nhiều yếu tố trong đó có yếu tố giảm tính thẩm thấu của vỏ tế bào vi khuẩn hoặc thay đổi protein ribosom 50S ở vị trí thụ thể làm giảm ái lực của macrolid gắn vào tế bào vi khuẩn. Có kháng chéo giữa erythromycin, clarithromycin và azithromycin đối với liên cầu khuẩn và tụ cầu khuẩn..

Dược động học

Azithromycin có một đặc điểm là nồng độ thuốc trong huyết tương thấp nhưng nồng độ thuốc trong mô lại cao và tồn tại lâu.

Hấp thu: Sau khi uống, azithromycin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn, tuy vậy vẫn cao hơn erythromycin. Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống azithromycin với liều đơn từ 500mg đến 1,2 g (viên nén, nang, hỗn dịch) khoảng 34 - 42%. Khi uống 500mg hỗn dịch azithromycin (2 nang 250mg) ở người khỏe mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh azithromycin trong huyết tương khoảng 0,5 microgam/ml và đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống, mức độ hấp thu (AUC) cũng tương đương. Nhưng không có sự tương đương sinh khả dụng giữa hỗn dịch giải phóng kéo dài với hỗn dịch thông thường. Sinh khả dụng của azithromycin dung dịch uống giải phóng kéo dài xấp xỉ 83% sinh khả dụng khi uống hỗn dịch thông thường, và thông thường nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2,5 giờ chậm hơn so với hỗn dịch uống thông thường. Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) các thông số dược động học tương tự như người trưởng thành trẻ tuổi. Nồng độ azithromycin huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500mg cao hơn rõ ràng so với uống cùng liều.

Thức ăn trong dạ dày có thể tác động đến mức độ hấp thu azithromycin uống; tuy nhiên tác dụng của thức ăn đến hấp thu, phụ thuộc vào dạng thuốc được dùng.

Thức ăn không có tác dụng nhiều đến mức độ hấp thu (AUC) khi uống viên nén hoặc hỗn dịch uống thông thường ở người lớn nhưng tốc độ hấp thu có thể tăng (nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương). Nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do thức ăn không lâu, tồn tại dưới 4 giờ.

Phân bố: Azithromycin phân bố phần lớn vào mô và dịch cơ thể sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Azithromycin tập trung vào các thực bào gồm có bạch cầu đa nhân, đơn nhân, đại thực bào và nguyên sợi bào; tỷ lệ nồng độ thuốc trong và ngoài tế bào vượt quá 30 sau 1 giờ và tới 200 sau 24 giờ. Azthrromycin được giải phóng chậm hơn từ các thực bào so với erythromycin, nên một nồng độ đáng kể azithromycin được duy trì trong một thời gian dài trong các tế bào đó. Tác dụng kháng khuẩn của azithromycin liên quan đến pH (chỉ có azithromycin không ion-hóa mới có hoạt tính kháng khuẩn). Chỉ có một nồng độ rất thấp azithromycin (< 0,01 microgam/ml) ở trong dịch não tủy khi màng não không bị viêm.

Azithromycin qua nhau thai và phân bố vào máu dây nhau và nước ối. Azithromycin phân bố vào sữa.

Thải trừ: Thải trừ theo nhiều pha, phản ánh phân bố ban đầu nhanh vào các mô, tiếp theo là đào thải chậm. Thể tích phân bố (Vd): 23-31 lít/kg, hệ số thanh thải: 38 lít/giờ ở người lớn. Azithromycin chuyển hóa ở gan và đào thải phần lớn qua mật; chỉ có 6% được đào thải dạng không thay đổi qua nước tiểu. Nửa đời ($t_{1/2}$) pha cuối cùng 11 - 68 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới (do *H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, S. pyogenes*) nhẹ và vừa.

Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng vừa và nặng.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da *do S. aureus, S. pyogenes* hoặc *S. agalactia (Streptococcus* nhóm B).

Các bệnh lây qua đường tình dục: Bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi*; nhiễm *Chlamydia trachomatis* ở hệ tiết niệu sinh dục, phổi ở trẻ em, bệnh mắt hột; bệnh lậu do *N. gonorrhoeae*; viêm niệu quản không do lậu cầu. Viêm cấp các cơ quan trong tiểu khung do *Chlamydia trachomatis.*

Nhiễm *Legionella pneumophila.*

Bệnh xoắn khuẩn do *Leptospira*.

Ho gà.

Sốt rét do *P. falsiparum* đã kháng nhiều thuốc (azithromycin phải phối hợp với một thuốc chống sốt rét khác như cloroquin, quinin hoặc artesunat).

Bệnh giang mai tiên phát, thứ phát hoặc giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm.

Bệnh thương hàn và các nhiễm *Salmonella* khác (chỉ dùng sau khi đã kháng fluoroquinolon).

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở người đã có bệnh tim.

Ngoài ra, azithromycin đã từng được chỉ định để điều trị lỵ *Shigella*, nhiễm *Helicobacter pylori* trong loét dạ dày tá tràng.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người bệnh quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

Thận trọng

Nhà sản xuất cảnh báo là azithromycin uống không được dùng để điều trị ngoại trú viêm phổi vừa và nặng hoặc người bệnh có nguy cơ bị nhiễm khuẩn tại bệnh viện, suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này phải điều trị tại bệnh viện.

Do azithromycin đào thải chủ yếu qua gan nên phải dùng thận trọng ở người có chức năng gan bị tổn thương. Ngoài ra, tuy thông tin còn ít, azithromycin phải dùng thận trọng cho người có chức năng thận bị tổn hại có tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Tuy chưa có báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng, nhưng khi dùng kháng sinh macrolid (như erythromycin), đã thấy có, tuy rất hiếm, loạn nhịp tim, QT kéo dài, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất. Cần phải thận trọng khi sử dụng azithromycin, nhất là khi phối hợp nhiều thuốc, cho người bệnh đã có bệnh tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên sử dụng azithromycin khi không có các thuốc thích hợp khác. Số liệu sơ bộ cho thấy azithromycin có thể dùng an toàn và có hiệu quả để điều trị nhiễm *chlamydia* ở người mang thai; tuy vậy, số liệu chưa đủ để khuyến cáo dùng thường quy azithromycin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin đã phát hiện vào sữa mẹ. Thuốc phải dùng thận trọng cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như erythromycin, azithromycin là thuốc được dung nạp tốt, và tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp (khoảng 13% số người bệnh). Hay gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (khoảng 10%) với các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, co cứng cơ bụng, nôn, đầy hơi, ỉa chảy, nhưng thường nhẹ và ít xảy ra hơn so với dùng erythromycin. Có thể thấy biến đổi nhất thời số lượng bạch cầu trung tính hay tăng nhất thời enzym gan, đôi khi có thể gặp phát ban, đau đầu và chóng mặt.

Ảnh hưởng thính giác: Sử dụng lâu dài ở liều cao, azithromycin có thể làm giảm sức nghe có hồi phục ở một số người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Đầy hơi, khó tiêu, không ngon miệng.

Da: Phát ban, ngứa.

Tác dụng khác: Viêm âm đạo, cổ tử cung.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Da: Phù mạch.

Gan: Transaminase tăng cao.

Máu: Giảm nhẹ bạch cầu trung tính nhất thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Azithromycin thường dung nạp tốt. Đa số ADR nhẹ hoặc trung bình, ít tai biến hơn erythromycin và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cho uống viên hoặc hỗn hợp uống azithromycin cùng với thức ăn có thể cải thiện được khả năng dung nạp thuốc. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm xảy ra. Các triệu chứng thường hết khi ngừng thuốc và phải điều trị triệu chứng. Tuy nhiên các biểu hiện dị ứng lại xuất hiện khi dừng điều trị triệu chứng ban đầu. Đối với trường hợp nặng, phải theo dõi và điều trị triệu chứng trong một thời gian dài. Các bất thường về test chức năng gan ở người bệnh điều trị azithromycin thường hồi phục, nhưng nếu cao nhiều, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Azithromycin có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không được tiêm thẳng vào tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Thuốc uống: Viên thông thường hoặc hỗn dịch uống thông thường chứa 100 hoặc 200mg azithromycin trong 5 ml hoặc chứa một liều duy nhất 1 g có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thuốc chứa một liều duy nhất 1 g không được chia thành nhiều liều nhỏ và không được dùng cho trẻ em. Hỗn dịch uống azithromycin giải phóng kéo dài đã được hoàn nguyên chứa 2 g azithromycin phải uống một lần duy nhất lúc đói (ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Nếu người bệnh nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải tham khảo ý kiến thầy thuốc. Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 5 phút sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải cân nhắc cho điều trị thêm vì chỉ có thể một lượng thuốc tối thiểu được hấp thu. Nếu nôn trong vòng 5 - 60 phút sau khi uống, phải cân nhắc cách điều trị khác vì chưa đủ số liệu để xác định mức hấp thu. Nếu uống lúc đói mà nôn ít nhất 60 phút sau khi uống liều 2 g, không cần phải uống thêm hoặc thay đổi cách điều trị khác.

Tuy hỗn dịch uống giải phóng kéo dài không cần chú ý đến các thuốc chống acid như magnesi hydroxyd và/hoặc nhôm hydroxyd nhưng các chế phẩm azithromycin uống thông thường không được uống cùng một lúc với các thuốc chống acid này.

Gói chứa 1 liều 1 g hỗn dịch azithromycin uống: Pha với 60 ml nước trộn đều và uống ngay. Trộn thêm 60 ml nước nữa để đảm bảo uống đủ liều.

Hỗn dịch azithromycin nhiều liều để uống (lọ chứa 300mg azithromycin). Cho 9 ml nước vào lọ chứa 300mg azithromycin để được một hỗn dịch chứa 100mg/5 ml azithromycin hoặc cho 9, 12 hoặc 15 ml nước vào lọ chứa 600mg, 900mg hoặc 1,2 g azithrromycin tương ứng để có một hỗn dịch chứa 200mg/5 ml. Lọ phải đậy kín và lắc trước khi uống.

Hỗn dịch azithromycin uống giải phóng kéo dài một liều duy nhất: Cho 60 ml nước vào lọ chứa 2 g azithromycin. Phải lắc kỹ khi pha và ngay trước khi uống. Phải uống 1 lần. Không dùng cho trẻ em.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch: Cho đúng 4,8 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500mg để có một dung dịch chứa 100mg/ml azithromycin. Pha loãng trước khi tiêm với 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm tĩnh mạch phù hợp để có nồng độ là 2 hoặc 1mg/ml. Không được thêm thuốc khác hoặc dùng cùng dây truyền với thuốc khác.

Tốc độ truyền: Thông thường dung dịch có nồng độ 1mg/ml được truyền trong 3 giờ, nếu nồng độ 2mg/ml thường truyền trong 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu dung dịch chứa liều 500mg azithromycin phải truyền trong thời gian ít nhất 1 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Viêm họng, viêm amidan, viêm xoang cấp, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi mắc tại cộng đồng nhẹ hoặc vừa, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 500mg 1 liều duy nhất vào ngày thứ 1, tiếp theo uống 250mg/1 lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 (tổng liều 1,5 g cho trong 5 ngày). Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài: 1 liều duy nhất 2 g.

Viêm niệu quản và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis* (không do lậu cầu) hoặc bệnh hạ cam (do *Hemophilus ducreyi*): 1 liều duy nhất 1 g. Nếu viêm niệu quản dai dẳng hoặc tái phát: 1 liều duy nhất azithromycin phối hợp với 1 liều duy nhất metronidazol hoặc tinidazol Bệnh mắt hột: 20mg/kg (cho tới 1 g) uống 1 liều duy nhất.

Bệnh tả do *vibrio cholera* O1 hoặc O139: liều duy nhất 1 g.

Bệnh nhiễm *Cryptosporodium* ở người nhiễm HIV: 600mg/lần/ngày trong 4 tuần phối hợp với uống paromomycin (1 g ngày uống 2 lần trong 12 tuần).

Bệnh lậu (viêm niệu quản và viêm cổ tử cung) khi không có thuốc khác tốt hơn: 1 liều duy nhất 2 g (chế phẩm thông thường). Nhưng hay gây tai biến, phải theo dõi ít nhất 30 phút. Nên uống thuốc cùng với thức ăn. Không dùng liều thấp hơn và chỉ dùng khi thật cần thiết vì dễ gây kháng macrolid.

Bệnh Leptospira: 1 liều duy nhất 1 g vào ngày 1 sau đó cho 500mg/lần/ngày trong 2 ngày. Có thể cho 15mg/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ, cho trong 7 ngày.

Nhiễm *Mycobacterium avium complex* (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: Liều uống azithromycin 1,2mg/1 lần/tuần. Thường dùng đơn độc nhưng có thể phối hợp với rifabutin 300mg/ngày. Điều trị và dự phòng tái phát nhiễm MAC lan tỏa : 600mg/1 lần/ngày, phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày), có thể thêm thuốc chống nấm tùy theo quyết định của thày thuốc. Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: 500 - 600mg azithromycin uống 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày) kèm theo hoặc không kèm theo rifabutin (300mg/1 lần/ngày). Điều trị nhiễm MAC ở phổi: điều trị ban đầu azithromycin uống 500 - 600mg/1lần, 3 lần hàng tuần phối hợp với ethambutol (25mg/kg/lần, 3 lần hàng tuần) và rifampin (600mg/lần, 3 lần hàng tuần). Điều trị phải tiếp tục cho tới khi nuôi cấy âm tính trong 1 năm.

Ho gà: Liều đầu uống 500mg/1 lần/ngày, ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày.

Nhiễm *Neisseria meningitidis*: người lành mang mầm bệnh: 500mg/1 liều.

Nhiễm *Shigella* liều đầu uống 500mg/1 lần ngày 1; ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày.

Thương hàn: Uống 1 g/lần/ngày, uống trong 5 ngày. Có thể dùng liều 8 - 10mg/kg/ngày (tới 500mg) uống 1 lần, uống trong 7 ngày.

Toxoplasma gondii: 900 - 1200mg/lần/ngày, phối hợp với pyrimethamin và leucovirin cho ít nhất trong 6 tuần.

Ỉa chảy khi đi du lịch: Liều duy nhất 1 g (chế phẩm thông thường) hoặc 500mg/lần/ngày trong 3 ngày.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (ở người dị ứng với penicillin): 1 liều duy nhất 500mg cho 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Viêm phổi tại cộng đồng: Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài (nhẹ, vừa): 1 liều duy nhất 2 g. Nếu phải tiêm truyền tĩnh mạch: 500mg/liều/ngày. Cho trong 3 ngày, sau đó cho uống 500mg/1 lần/ ngày cho đủ 7 - 10 ngày điều trị. Chuyển từ tiêm sang uống phải tùy theo từng trường hợp.

Bệnh viêm tiểu khung: Tiêm truyền tĩnh mạch 500mg/ngày, trong 1 - 2 ngày, sau đó cho tiếp uống 250mg/ngày để cho đủ 7 ngày điều trị.

Trẻ em: Viêm tai giữa cấp (> hoặc 6 tháng tuổi): ngày thứ nhất 10mg/kg/lần/ngày; tiếp theo là 5mg/kg/ngày/1 lần vào ngày 2 cho đến ngày 5. Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A) (trên hoặc bằng 2 tuổi): 12mg/kg/ngày uống 1 liều duy nhất, uống trong 5 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: 15mg/kg, 1 giờ trước khi phẫu thuật. Tiêm truyền tĩnh mạch (> 16 tuổi) độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng trên hoặc bằng 6 tháng tuổi: 10mg/kg (tối đa 500mg) uống 1 lần vào ngày thứ 1, tiếp theo là 5mg/kg/lần/ngày (tối đa 250mg/ngày) cho vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5.

Bệnh mắt hột: 20mg/kg (tối đa 1 g): 1 liều duy nhất. Hoặc 20mg/kg/lần/tuần trong 3 tuần hoặc 20mg/kg/lần, cách 4 tuần /1 lần, tổng liều: 6 tuần.

Nhiễm *Escherichia coli* (ETEC): 10mg/kg/1 lần/ngày trong 2 ngày.

Thương hàn và nhiễm *Salmonella*: 20mg/kg (tối đa 1 g) ngày uống 1 lần, uống trong 5 - 7 ngày.

Người cao tuổi: liều như người lớn.

Tổn thương gan, thận: có thể cần thiết phải giảm liều, tuy chưa có hướng dẫn.

Tương tác thuốc

Dẫn chất nấm cựa gà: Không sử dụng đồng thời azithromycin với các dẫn chất nấm cựa gà vì có khả năng ngộ độc.

Các thuốc kháng acid: Khi cần thiết phải sử dụng, azithromycin chỉ được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các thuốc kháng acid, trừ azithromycin uống giải phóng chậm.

Carbamazepin: Trong nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng nào đáng kể tới nồng độ carbamazepin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng trong huyết tương.

Cimetidin: Dược động học của azithromycin không bị ảnh hưởng nếu uống một liều cimetidin trước khi sử dụng azithromycin 2 giờ.

Cotrimoxazol: Khi phối hợp không cần chỉnh liều.

Cyclosporin: Một số kháng sinh nhóm macrolid làm tăng nồng độ của cyclosporin, vì vậy cần theo dõi nồng độ và điều chỉnh liều dùng của cyclosporin cho thích hợp.

Digoxin: Đối với một số người bệnh, azithromycin có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa digoxin trong ruột. Vì vậy khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ digoxin vì có khả năng làm tăng hàm lượng digoxin.

Methylprednisolon: Những nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng tỏ rằng azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể nào đến dược động học của methylprednisolon.

Pimosid: Chống chỉ định phối hợp với các macrolid vì nguy cơ QT kéo dài và nhiều tai biến tim mạch nghiêm trọng.

Theophylin: Chưa thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học khi 2 thuốc azithromycin và theophylin cùng được sử dụng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng nói chung nên theo dõi nồng độ theophylin khi cùng sử dụng 2 thuốc này cho người bệnh.

Thuốc kháng retrovirus: Thuốc ức chế protease HIV (atanazavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir): không cần điều chỉnh liều. Riêng đối với nelfinavir, phải

theo dõi sát các ADR của azithromycin. Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược kháng retrovirus không nucleosid (efavirenz): không cần điều chỉnh liều. Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zidovudin): không cần điều chỉnh liều.

Thuốc làm giảm lipid máu: Nhà sản xuất cho rằng khi phối hợp azithromycin với atorvastatin, không cần phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, có một bệnh nhân dùng dài ngày lovastatin, khi uống azithromycin (250mg/ngày trong 5 ngày) đã bị tiêu cơ vân. Tuy cơ chế của tương tác này chưa được xác định, cần phải cân nhắc khi phối hợp azithromycin, erythromycin hoặc clarithromycin với lovastatin.

Warfarin: Khi nghiên cứu về dược động học trên những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều đơn 15mg warfarin, azithromycin không ảnh hưởng đến tác dụng chống đông máu. Có thể sử dụng 2 thuốc này đồng thời, nhưng vẫn cần theo dõi thời gian đông máu của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Đóng gói trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C. Giữ xa tầm với của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng điển hình quá liều của kháng sinh macrolid thường là giảm sức nghe, buồn nôn, nôn và ỉa chảy. LD 50 uống ở chuột: 3000 - 4000mg/kg.

Xử trí: Rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Azithromycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BẠC SULFADIAZIN

Tên chung quốc tế: Silver sulfadiazine.

Mã ATC: D06B A01.

Loại thuốc: Phòng và chữa tại chỗ nhiễm khuẩn các vết thương, vết bỏng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem ưa nước màu trắng, chứa bạc sulfadiazin thể bột mịn 1% (Tuýp 20g, 50 g, 100 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bạc sulfadiazin là một thuốc kháng khuẩn tổng hợp từ phản ứng bạc nitrat với sulfadiazin được dùng tại chỗ để phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở các tổn thương bỏng độ 2 và độ 3. Cơ chế tác dụng của bạc sulfadiazin khác cơ chế tác dụng của bạc nitrat và sulfadiazin. Bạc sulfadiazin tác dụng trên màng và vỏ (thành) tế bào vi khuẩn. Không giống như sulfadiazin hoặc các sulfonamid khác, tác dụng kháng khuẩn của bạc sulfadiazin không phụ thuộc vào ức chế vi khuẩn tổng hợp acid folic và cũng không bị acid aminobenzoic ức chế cạnh tranh. Cả bạc sulfadiazin và bạc nitrat đều gắn vào ADN *in vitro*, nhưng không giống bạc nitrat, sự gắn của bạc sulfadiazin vào ADN chưa đủ giải thích được hoạt tính *in vivo* của thuốc này. Bạc sulfadiazin được dùng tại chỗ, có phổ tác dụng rộng trên đa số các chủng vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tính chất diệt khuẩn, nhưng đôi khi có vi khuẩn kháng thuốc. *In vitro*, bạc sulfadiazin ở nồng độ 10 - 50 microgam/ml ức chế đa số các chủng *Klebsiella, Proteus, Pseudomonas* và *Staphylococcus.* Thuốc cũng ức chế *Escherichia coli, Corynebacterium diphtheria* và một số chủng *Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, Providencia, Serratia* và *Streptococcus in vitro*. *Candida albicans* có thể bị ức chế ở nồng độ 50 - 100 microgam/ml, và *Herpesvirus hominis* có thể bị ức chế ở nồng độ 10 microgam/ml. Ở nồng độ cao hơn, thuốc có thể ức chế *Clostridium perfringens*. Kem bạc sulfadiazin còn có tác dụng làm mềm các mảng mục, làm dễ loại bỏ mảng mục và chuẩn bị cho ghép da. Bạc sulfadiazin không phải là một chất ức chế carbonic anhydrase và do đó không làm mất cân bằng acid-base. Không giống dung dịch bạc nitrat, kem bạc sulfadiazin không làm thay đổi cân bằng điện giải và không làm bẩn quần áo.

Dược động học

Bản thân bạc sulfadiazin không bị hấp thu. Khi tiếp xúc với mô và dịch của cơ thể, bạc sulfadiazin phản ứng chậm với natri clorid, nhóm sulfhydryl và protein để giải phóng sulfadiazin và chất này có thể được hấp thu vào cơ thể từ chỗ bôi thuốc, đặc biệt khi thuốc bôi lên các vết bỏng rộng độ 2. Khi bôi thuốc lên một diện bỏng rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh đã tới 12mg/dl. Khi dùng kem bạc sulfadiazin 1% với liều lượng 5 - 10 g/ngày, nồng độ sulfadiazin trong máu là 1 - 2mg/dl; 100 - 200mg sulfadiazin được đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi bôi kem. Khi bôi 5 - 15 g/kg/ngày kem chứa bạc sulfadiazin 1% lên vùng da làm trầy xước ở thỏ trong 100 ngày, một hợp chất bạc không xác định được đã lắng đọng trên mô thận. Tuy nhiên, không thấy tổn thương chức năng thận cùng thời gian đó.

Chỉ định

Phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh bỏng độ 2 và độ 3 (sau khi đã hồi sức giảm đau, chống sốc, cắt lọc).

Thuốc cũng được dùng hỗ trợ trong thời gian ngắn, điều trị nhiễm khuẩn các vết loét ở chân và nơi tỳ cọ sát mảng mục do nằm lâu; hỗ trợ phòng nhiễm khuẩn tại chỗ ở người cho mảnh ghép da hoặc xây xước da diện rộng.

Thuốc cũng được chỉ định điều trị bảo tồn các tổn thương ở đầu ngón tay như mất móng.

Chống chỉ định

Do các sulfonamid có thể gây bệnh vàng da nhân, nên không dùng thuốc cho phụ nữ gần đến ngày đẻ, trẻ đẻ non hoặc trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi.

Người mẫn cảm với bạc sulfadiazin hoặc các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người có tổn thương gan, thận vì sulfadiazin có thể bị tích lũy trong cơ thể.

Cần thận trọng khi điều trị bỏng rộng, phải theo dõi nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh và chức năng thận. Phải tìm tinh thể sulfonamid trong nước tiểu.

Phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho người thiếu hụt enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase, vì có thể gây thiếu máu huyết tán.

Bạc sulfadiazin có thể ức chế vi khuẩn tạo enzym tiêu protein, nên có thể làm các mảng mục chậm bóc tách; đôi khi phải cắt lọc các mảng mục đó. Phải chú ý, có thể bội nhiễm nấm.

Trong kem bạc sulfadiazin có propylen glycol, có thể tác động đến kết quả của một số xét nghiệm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng cho người mang thai nếu cân nhắc thấy lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai. Chống chỉ định dùng bạc sulfadiazin cho phụ nữ mang thai sắp đến hoặc đến ngày sinh vì có thể gây vàng da nhân cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết bạc sulfadiazin có vào sữa mẹ hay không, nhưng đã biết sulfonamid đã được phân bố vào sữa mẹ và sulfonamid có thể gây vàng da nhân cho trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi, nên phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Có thể xảy ra các phản ứng có hại do sự hấp thu sulfadiazin vào cơ thể. Đã có báo cáo da nhiễm bạc khi dùng quá nhiều kem bạc sulfadiazin 1% để điều trị vết loét rộng ở chân.

Thường gặp, ADR >1/100

Da: Ngứa, đau, nóng bỏng

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan nhiễm độc.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng creatinin và urê huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm bạch cầu có liên quan đến liều dùng và thường biểu hiện sau khi bắt đầu điều trị 2 - 3 ngày. Thường tự giới hạn và không cần phải ngừng thuốc, mặc dù vẫn cần theo dõi cẩn thận công thức máu để đảm bảo bạch cầu sẽ trở lại bình thường sau vài ngày. Nhưng phải ngừng điều trị ngay khi thấy rối loạn máu nặng và phát ban.

Thuốc có thể làm chậm bong mảng vảy che vết bỏng, có thể phải cắt lọc.

Liều lượng và cách dùng

Sau khi làm sạch và loại bỏ các mô hoại tử ở vết thương, dùng tay đi găng vô khuẩn, bôi một lớp kem dày 1 - 3 mm vào diện tích bị bỏng, ngày 1 hoặc 2 lần. Cần chú ý bôi kem vào tất cả các khe kẽ, các chỗ nứt nẻ hoặc xùi trên vết bỏng. Thường không cần băng kín nhưng cũng có thể băng kín hoặc đặt gạc có mặt vải mịn, rồi quấn băng lại để thuốc tiếp xúc với vết thương.

Hàng ngày rửa bằng nước vô khuẩn và loại bỏ các mô hoại tử, đặc biệt là ở người bệnh bị bỏng độ 3. Tiếp tục điều trị cho đến khi vết thương lành hoặc cho đến khi các vết bỏng đã có thể ghép da được.

Tương tác thuốc

Bạc có thể làm mất hoạt tính của các thuốc có enzym làm tiêu các mô hoại tử, vì vậy không dùng phối hợp với nhau.

Với bỏng diện rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh có thể đạt gần đến nồng độ điều trị; vì vậy có thể làm thay đổi tác dụng của một số thuốc khác, đặc biệt là làm tăng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống và phenytoin. Với những thuốc này cần theo dõi nồng độ của chúng trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C và tránh ánh sáng. Các tuýp thuốc 20 g, 50 g hoặc 100 g nếu chỉ dùng cho 1 người, sau khi mở ra dùng được trong 7 ngày, nếu còn cũng phải bỏ. Các lọ thuốc để dùng chung, sau khi mở ra chỉ dùng trong 24 giờ.

Thông tin quy chế

Bạc sulfadiazin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BARI SULFAT

Tên chung quốc tế: Barium sulfate.

Mã ATC: V08B A01, V08B A02.

Loại thuốc: Thuốc cản quang (không phối hợp) đường tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình 300 ml hỗn dịch bari sulfat 100%, có carbon dioxyd làm chất tạo bọt.

Bình 300 ml hỗn dịch uống bari sulfat 96,25%.

Nhũ tương chứa 100 g bari sulfat, có sorbitol và chất bảo quản methyl-parahydroxybenzoat.

Bột nhão uống: Tuýp 150 g (70 g bari sulfat/100 g) có chất bảo quản methylparahydroxy- benzoat.

Túi thụt trực tràng 400 ml bari sulfat 70% (cung cấp trong bộ thụt trực tràng).

Gói thuốc 200 g bari sulfat dạng hạt để tạo hỗn dịch với nước. Gói thuốc 140 g bari sulfat.

Viên nén 650mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bari sulfat là một muối kim loại không hòa tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ, rất ít tan trong acid và hydroxyd kiềm. Bari sulfat thường được dùng dưới dạng hỗn dịch uống hoặc thụt hậu môn, hoặc dưới dạng bột nhão uống để làm chất cản quang trong xét nghiệm X-quang đường tiêu hóa. Bari là một kim loại có khối lượng nguyên tử 137, có tính chất hấp thụ mạnh tia X. Hỗn dịch hoặc bột nhão bari sulfat tùy theo nồng độ được dùng theo đường uống hay đường trực tràng để bao phủ lên ống tiêu hóa làm rõ tổn thương trên phim X-quang, dùng trong kỹ thuật tương phản đơn hoặc kép hoặc chụp cắt lớp điện toán.

Hỗn dịch bari sulfat ổn định, đồng nhất, có tỷ trọng 1,8 g/cm^3 với nồng độ 1 g bari sulfat trong 1 ml, và có độ nhớt 2000 cP, ở nhiệt độ 25°C.

Vì bari sulfat không hòa tan trong nước nên không có độc tính nặng như ion bari. Tử vong đã xảy ra khi dùng nhầm bari sulfid là một chất hòa tan trong nước.

Do tính chất không hòa tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ nên bari sulfat không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Chỉ định

Thuốc cản quang dùng để thăm khám bằng X-quang toàn bộ đường tiêu hóa và theo dõi thời gian vận chuyển qua đường tiêu hóa.

Chống chỉ định

Tắc nghẽn hoặc thủng trên đường tiêu hóa.

Thận trọng

Bari sulfat không được chỉ định cho người bệnh bị tắc ruột và phải thận trọng đối với người có chứng hẹp môn vị hoặc có tổn thương dễ dẫn đến tắc nghẽn ống tiêu hóa. Phải tránh dùng thuốc, nhất là cho qua đường hậu môn, ở những người có nguy cơ bị thủng như trong viêm đại tràng loét cấp hoặc viêm túi thừa Meckel, sau khi làm sinh thiết trực tràng hoặc đại tràng, soi đại tràng sigma hoặc quang tuyến liệu pháp.

Thận trọng đối với người bị suy kiệt nặng. Để tránh táo bón sau khi dùng bari sulfat, cần cho người bệnh uống nước đủ.

Vì bari sulfat có tính chất trơ nên những vết mờ còn để lại sẽ cản trở cho những lần chụp X-quang tiếp theo.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người mang thai. Nói chung, nên tránh tất cả các loại thăm dò bằng X-quang ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người cho con bú. Nói chung cần thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Táo bón (có thể ngăn ngừa táo bón bằng cách cho người bệnh dùng thuốc nhuận tràng nhẹ sau khi kiểm tra X-quang).

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Dị ứng phản vệ (khi dùng hỗn dịch bari sulfat).

Da: Nổi mày đay, phù mặt.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng bari sulfat phụ thuộc vào loại thăm khám và kỹ thuật dùng.

Thực quản: Uống cho tới 150 ml hỗn dịch nồng độ 50 - 200% (trọng lượng/thể tích).

Dạ dày và tá tràng: Uống cho tới 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 200%.

Tiểu tràng: Uống 100 - 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 150%.

Đại tràng: Thụt 200 ml tới 2 lít hỗn dịch có nồng độ 20 - 130%.

Phần trên ống tiêu hóa: (hầu, hạ hầu, thực quản): Uống bột nhão 2 - 4 thìa canh tùy theo vị trí thăm khám. Để có các hình ảnh tốt nhất (không có bọt không khí), phải nuốt không nhai.

Thăm khám X-quang phải thực hiện lúc đói đối với ống tiêu hóa phần trên. Đối với đường tiêu hóa dưới, phải thụt tháo buổi tối và ăn chế độ ít cặn bã 3 ngày trước khi xét nghiệm.

Hỗn dịch có nồng độ 1,6 đến 2,2% có thể dùng để chụp cắt lớp điện toán đường tiêu hóa.

Để thực hiện tương phản kép, khí có thể đưa vào đường tiêu hóa bằng cách dùng các hỗn dịch bari sulfat chứa carbon dioxyd. Cũng có các chế phẩm có natri bicarbonat để tạo khí riêng. Không khí có thể đưa vào qua một ống để thay thế carbon dioxyd.

Thuốc cản quang và siêu âm cả hai đã được dùng để chẩn đoán lồng ruột, nhưng siêu âm thường được đánh giá cao hơn trong chẩn đoán còn thụt để dành cho tháo lồng ruột. Hỗn dịch bari sulfat đã được dùng từ nhiều năm để chẩn đoán lồng ruột và tháo lồng, nhưng hiện nay nhiều nơi đã thay thế hỗn dịch bari sulfat bằng thụt tháo lồng bằng không khí hoặc bằng thụt nước muối có siêu âm hướng dẫn để giảm nguy cơ viêm màng bụng do chất hóa học nếu xảy ra thủng ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 35°C, tránh ẩm. Không được để ở nhiệt độ làm đóng băng (chế phẩm hỗn dịch, nhũ dịch). Để xa tầm tay của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Khi chỉ định nhầm hoặc do quá trình chụp gây thủng, sẽ dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn (do vi khuẩn trong ống tiêu hóa), làm nghẽn mạch (trong trường hợp xuất huyết).

Cần phải mổ cấp cứu, làm sạch tại chỗ càng sớm càng tốt (trước 6 giờ).

Thông tin quy chế

Bari sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BECLOMETASON

Tên chung quốc tế: Beclomethasone.

Mã ATC: A07E A07, D07A C15, R01A D01, R03B A01.

Loại thuốc: Corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Beclometason dùng ở dạng beclometason dipropionat.

Phun hít định liều: 50 microgam, 100 microgam hoặc 200 microgam/liều; 250 microgam/liều hoặc 400 microgam/liều. Lọ chứa 200 liều.

Ống xịt: 40 liều, 120 liều, 200 liều.

Nang chứa bột hít: 100 microgam, 200 microgam hoặc 400 microgam/1 nang.

Hỗn dịch phun mù (dùng cho trẻ em): 50 microgam/ml ; ống 10 ml.

Hỗn dịch nước xịt mũi (chỉ dùng điều trị viêm mũi dị ứng): 50 microgam/liều; ống 200 liều.

Thuốc mỡ hoặc kem: 0,025%, dùng ngoài da.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Beclometason dipropionat là một halogencorticoid có tác dụng glucocorticoid mạnh và tác dụng mineralocorticoid yếu. Khi uống, beclometason có tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 6 - 7 lần. Dùng tại chỗ, beclomethason dipropionat có tác dụng chống viêm. Tác dụng chống viêm tại chỗ mạnh hơn hydrocortison 5 000 lần, mạnh hơn dexamethason 500 lần và hơn triamcinolon hoặc fluocinolon acetonid khoảng 5 lần.

Cơ chế tác dụng chống viêm chủ yếu liên quan đến khả năng làm giảm số lượng các tế bào hiệu ứng (bạch cầu ưa base và tế bào mast), giảm số lượng bạch cầu ưa eosin ở biểu mô thành mạch, giảm nhạy cảm của thần kinh cảm giác với kích thích cơ học, giảm dẫn truyền cholinergic, giảm hoạt tính của nguyên bào sợi. Các cơ chế khác có thể liên quan đến tác dụng chống viêm bao gồm: Ức chế giãn mạch và tăng tính thấm mao mạch, ổn định màng lysosom và ngăn ngừa giải phóng các enzym thủy phân protein. Beclomethason dipropionat không gây tác dụng ức chế thượng thận, hoặc ảnh hưởng đến nồng độ cortisol huyết tương khi dùng qua đường xịt mũi với liều điều trị (400 microgam). Tác dụng ức chế tuyến thượng thận chỉ xảy ra với liều rất cao 8 000 microgam/ngày dùng qua đường xịt mũi, 2 000 microgam/ngày khi dùng đường phun hít để điều trị hen.

Dược động học

Beclometason ở dạng khí dung hoặc ở dạng bột rất mịn trộn với lactose, khi hít thuốc sẽ vào đường hô hấp, khoảng 25% đến 60% liều hít tới đường hô hấp dưới để tác dụng ở phế quản và các tiểu phế quản. Một phần của liều thuốc thường bị nuốt. Khi dùng xịt qua đường mũi, 41 - 43% lượng thuốc sẽ đọng lại tại vùng mũi

hầu, trong đó 4% sẽ phát huy tác dụng tại hốc xoang mũi, một phần thuốc còn lại sẽ được hấp thu qua niêm mạc mũi vào tuần hoàn chung. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của beclomethason dipropionat khoảng 87%. Lượng beclometason dipropionat hấp thu vào máu từ đường hô hấp sẽ bị chuyển hóa dưới tác dụng của enzym hydroxylase thành beclomethason monopropionat (còn một phần hoạt tính chống viêm) và beclomethason với gốc alcol tự do mất hoàn toàn hoạt tính. Thuốc và các chất chuyển hóa không bị tích lũy ở các mô. Chỉ một phần rất nhỏ liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, phần còn lại được đào thải qua phân dưới dạng dẫn chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của chất mẹ trong huyết tương khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Điều trị dự phòng lâu dài các cơn co thắt phế quản cho nhiều đối tượng bệnh nhân hen khác nhau: Hen nhẹ mà thuốc giãn phế quản đã trở nên kém hiệu lực, hen vừa phải mà không còn kiểm soát được đầy đủ bằng natri cromoglycat kết hợp với thuốc giãn phế quản. Trường hợp hen nặng phải phụ thuộc vào corticoid dùng đường toàn thân, để kiểm soát bệnh khi chuyển sang dùng beclometason dipropionat có thể cho phép giảm liều hoặc cắt được dùng corticoid đường toàn thân. Corticoid đường khí dung như beclomethason dipropionat là lựa chọn hàng đầu trong kiểm soát lâu dài bệnh hen phế quản ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi. Thuốc được chỉ định sử dụng điều trị đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác (kích thích beta 2 adrenergic tác dụng kéo dài như salmeterol hoặc formeterol, montelukast hay theophylin dạng giải phóng kéo dài).

Phòng và điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm mũi vận mạch; phòng tái phát polyp mũi sau khi đã cắt bỏ bằng phẫu thuật: dùng dạng xịt mũi.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticoid: Dùng dạng kem hoặc mỡ bôi ngoài da.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với beclomethason dipropionat hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức.

Thận trọng

Khi chuyển đổi từ corticosteroid dạng uống sang dạng khí dung cần lưu ý các biểu hiện của hiện tượng cai thuốc (đau cơ, đau khớp, buồn rầu, trầm cảm, suy thượng thận cấp, bùng phát cơn hen). Cần giảm liều từ từ corticosteroid đường uống (đặc biệt sau khi dùng liều cao và kéo dài) trước khi chuyển sang dùng corticosteroid dạng khí dung, phun hít hay dạng xịt mũi như beclomethason dipropionat.

Tuy nguy cơ xuất hiện các biểu hiện và triệu chứng của hội chứng Cushing (như tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn phân bố lipid ở mặt, lưng, bụng, cẳng tay, tổn thương dạng trứng cá, đục thủy tinh thể…) rất hiếm gặp khi dùng beclomethason dạng khí dung, phun hít hay xịt mũi, cần lưu ý khả năng xuất hiện hội chứng này ở một số bệnh nhân nhạy cảm với corticosteroid hoặc khi dùng liều cao.

Cần thận trọng đặc biệt đối với người lao phổi tiến triển hoặc tiềm ẩn, bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm hoặc nhiễm ký sinh trùng không được kiểm soát thích đáng bằng thuốc điều trị đặc hiệu do khả năng ức chế miễn dịch của beclomethason dipropionat, mặc dù tác dụng này yếu hơn khi dùng dạng khí dung, xông hít hay xịt mũi.

Người bệnh phải dùng thuốc đều đặn hằng ngày, ngay cả khi họ không thấy biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Phải gặp thầy thuốc nếu bệnh diễn biến xấu, vì khi đó dù dùng beclometason cũng không thể trì hoãn việc dùng một phương pháp điều trị khác nữa.

Với trường hợp hen nặng: Cần theo dõi và đánh giá đều đặn. Khi các thuốc giãn phế quản kém tác dụng, cần xét đến tăng cường điều trị bằng thuốc chống viêm (tăng liều hít hoặc dùng một đợt điều trị bằng corticoid uống).

Trong trường hợp dị ứng (viêm mũi dị ứng, eczema...), đã được khống chế bằng thuốc uống mà lại xuất hiện thì có thể điều trị triệu chứng bằng thuốc kháng histamin hoặc bằng corticoid dùng tại chỗ, hoặc cả hai.

Không ngừng thuốc đột ngột. Tác dụng đầy đủ của thuốc không thể xuất hiện ngay, mà sẽ tăng dần, thường sau 10 - 14 ngày dùng đều đặn đúng liều thuốc mới đạt được tác dụng tối đa.

Với dạng thuốc bôi ngoài da, cần tránh không bôi trên diện rộng, trên vùng da có tổn thương để ngăn ngừa khả năng tăng hấp thu vào tuần hoàn chung, làm xuất hiện các tác dụng không mong muốn toàn thân của beclomethason dipropionat.

Hiệu quả và độ an toàn của beclomethason dạng bột hít hoặc xịt mũi chưa được đánh giá ở trẻ em dưới 5 tuổi, vì vậy nên thận trọng khi dùng hai dạng này cho lứa tuổi trên.

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng đầy đủ về an toàn cho người mang thai. Ở động vật mang thai, dùng corticosteroid đường toàn thân ở liều tương đối cao có thể gây khiếm khuyết cho thai và chậm phát triển. Ở người, nguy cơ này rất ít xảy ra, vì beclometason dùng đường hít, do đó tránh được tiếp xúc với hàm lượng cao như khi dùng corticosteroid đường toàn thân. Chưa có nghiên cứu đầy đủ về ảnh hưởng của beclomethason trên thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này đường khí dung, xông hít hay xịt mũi.

Việc dùng beclometason cho phụ nữ có thai cần được cân nhắc kỹ dựa trên lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về khả năng bài tiết vào sữa khi người mẹ được điều trị bằng beclomethason đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Đã có báo cáo về khả năng bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp của một corticosteroid khác (prednison). Vì vậy, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho mẹ và con khi dùng beclometason cho người đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong điều trị hen:

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhiễm nấm *Candida*, gặp ở tỷ lệ khoảng 5% với liều chuẩn.

Nhiễm nấm *Candida* miệng và họng; đau họng và khản tiếng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng, phản vệ.

Da: Mày đay, ban đỏ, ngứa.

Hô hấp: Co thắt phế quản, bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin.

Trong điều trị viêm mũi dị ứng: Các phản ứng thường gặp là viêm họng, ho, chảy máu cam, nóng bỏng ở mũi, đau cơ, ù tai, viêm màng tiếp hợp, khô mũi, ngạt mũi, nhiễm nấm Candida ở hầu họng.

Chung cho cả điều trị hen và viêm mũi dị ứng: Sử dụng beclomethason, đặc biệt khi dùng liều cao và sử dụng kéo dài có thể gây các tác dụng không mong muốn toàn thân của corticosteroid, với tỷ lệ rất hiếm gặp như: ức chế vỏ thượng thận, ảnh hưởng lên chuyển hóa của xương, ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao của trẻ, đục thủy tinh thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh và điều trị co thắt phế quản: Sử dụng các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh đường xông hít như salbutamol hay terbutalin.

Phòng nhiễm nấm *Candida albicans* hoặc *Aspergillus niger*: Súc miệng kỹ bằng nước sau khi hít hay xịt thuốc. Có thể điều trị tại chỗ bằng thuốc chống nấm song song với beclomethason. Khi khản tiếng hoặc bị kích ứng ở họng cũng súc miệng bằng nước.

Điều trị các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng bằng thuốc kháng histamin hoặc bằng các thuốc tác dụng tại chỗ, kể cả thuốc steroid hoặc phối hợp cả hai loại thuốc.

Khi chuyển dùng corticoid đường uống sang dùng corticoid đường hít, cần chú ý: Sau một tuần lễ thì bắt đầu giảm liều uống. Mức giảm và tần suất giảm liều tương ứng với liều duy trì của thuốc uống đang dùng. Người bệnh đang dùng liều duy trì một ngày prednisolon (hoặc lượng tác dụng tương đương của chất tương tự) là 10mg, thì cứ mỗi tuần giảm liều uống 1mg. Nếu liều duy trì hàng ngày lớn hơn 10mg, thì hàng tuần giảm liều hơn 1mg. Người đã thôi dùng steroid đường uống mà chức năng thượng thận của họ đã từng bị suy giảm, thì phải có một phiếu nêu rõ họ có thể cần dùng steroid bổ sung trong các thời kỳ bệnh (như hen tiên lượng xấu, nhiễm khuẩn hô hấp, chấn thương...). Đã có trường hợp người hen tử vong do suy thượng thận trong và sau khi chuyển dùng steroid đường uống sang dùng beclometason đường hít.

Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn của beclometason dipropionat để điều trị hen và viêm mũi là 50 microgam hoặc bội số của 50 microgam.

Không cần điều chỉnh liều đối với người cao tuổi, người có bệnh gan, có bệnh thận.

Dự phòng cơn hen trong hen phế quản:

Do khả dụng sinh học tương đối ở phổi khác nhau, liều 100 microgam dạng bột hít tương đương về tác dụng với liều 50 microgam dạng phun hít.

Với dạng phun hít:

Người lớn: Liều thường dùng một ngày 400 microgam chia ra 2 - 4 lần để điều trị duy trì. Nếu cần, bắt đầu liều 600 - 800 microgam/ngày sau đó điều chỉnh liều dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Trường hợp hen nặng hoặc cho những người bệnh chỉ đáp ứng một phần khi dùng liều chuẩn, dùng liều cao 1mg/ngày (250 microgam x 4 lần hoặc 500 microgam x 2 lần/ngày) hoặc khi cần, có thể tăng lên tới 1,5 - 2mg/ngày (500 microgam x 3 hoặc 4 lần/ngày). Liều tối đa không quá 2mg/ngày.

Trẻ em:

Từ 2 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày.

Từ 12 đến 18 tuổi: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, khi cần có thể tăng liều đến 1mg/lần, 2 lần/ngày.

Với các dạng bột hít:

Người lớn: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, có thể tăng tới 800 microgam/lần, 2 lần/ngày khi cần.

Trẻ em lớn hơn 5 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày hoặc 200 microgam/lần.

Thường sẽ có tiến triển tốt về chức năng phổi sau từ 1 đến 4 tuần điều trị. Trường hợp kết quả kém hoặc hen nặng lên: Cần tăng liều beclometason, nếu cần, bổ sung corticosteroid đường uống. Nếu có nhiễm khuẩn thì phối hợp điều trị kháng sinh và dùng thuốc kích thích $beta_2$.

Điều trị viêm mũi dị ứng:

Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 50 microgam/lần cho mỗi bên lỗ mũi, 3 - 4 lần/ngày; không quá 400 microgam/ngày.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì chưa đủ các dữ liệu đảm bảo hiệu quả và độ an toàn.

Sau một vài ngày điều trị sẽ có tiến triển tốt. Tuy nhiên, nếu triệu chứng không được cải thiện sau 3 tuần thì nên ngừng điều trị.

Điều trị các triệu chứng có liên quan đến polyp mũi phải mất vài tuần hoặc hơn mới có thể đánh giá đầy đủ kết quả điều trị.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticosteroid: Dùng dạng thuốc mỡ hoặc kem 0,025% bôi ngoài.

Chú ý:

Việc đưa thuốc vào tới tiểu phế quản là có tính chất quyết định đến tác dụng điều trị nên đã có một số thiết bị khác nhau được sử dụng.

Dạng bình áp lực phun hít định liều (pressuried aerosol inhaler) vẫn là dạng thuận tiện nhất. Người bệnh dùng dạng này không đạt yêu cầu thì có thể dùng phễu ngửi (spacer device). Hít dạng bột từ các nang, dùng hệ thống quay hít (Rotohaler) đặc biệt có lợi cho trẻ em và người cao tuổi.

Đối với thuốc dạng bình phun hít định liều (aerosol inhaler): Lắc mạnh trước khi dùng; ngay sau khi bơm luồng hơi thuốc tới họng, thì động tác hít vào phải đồng bộ, khớp nhau.

Đối với các nang thuốc (blister): Chọc thủng nang bằng chiếc kim kèm theo (integral needle) cho bột thuốc lên đĩa hít (diskhaler) để người bệnh hít.

Với các nang (capsule): Bộ phận quay hít (rotahaler inhaler) tách nang cứng thành các nửa phần, quay, giải phóng ra thuốc, để người bệnh hít.

Với các dung dịch để phun sương: Dùng máy thở hoặc máy phun sương. Có thể pha loãng thuốc với cùng thể tích dung dịch muối sinh lý vô khuẩn. Dạng thuốc này phù hợp với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ.

Máy đo lưu lượng đỉnh thở ra (PEF - meter) giúp bệnh nhân có thể tự xác định được giá trị PEF hàng ngày. Liều dùng của beclomethason và các thuốc giãn cơ trơn phế quản cần được điều chỉnh cho phù hợp với giá trị PEF đo được.

Tương tác thuốc

Chưa thấy tương tác được mô tả với beclomethason dùng đường khí dung, xông hít, xịt mũi hay bôi ngoài da.

Đã có báo cáo về xuất hiện hội chứng Cushing ở bệnh nhân được điều trị bằng fluticason đường khí dung đồng thời với uống ritonavir. Do ritonavir có khả năng ức chế chuyển hóa của các corticosteroid ở gan nên nhà sản xuất khuyên không nên dùng chất ức chế protease này khi đang điều trị bằng các corticosteroid (trong đó có beclomethason) đường toàn thân hay đường khí dung, xông hít.

Độ ổn định và bảo quản

Các dạng thuốc hít khí dung (Aerosol inhaler):

Giữ ở nhiệt độ 15 - 30°C, tránh đông lạnh và ánh sáng mặt trời trực tiếp, tránh nóng và tránh lửa. Ở nhiệt độ cao, ống thuốc có thể nổ. Không bẻ, làm vỡ hoặc đốt ống thuốc, kể cả khi đã hết thuốc và không vứt vào lửa hoặc lò đốt rác. Dùng thuốc ở nhiệt độ dưới 15°C hoặc trên 30°C có thể làm sai lệch khả năng định liều của dạng bào chế.

Các dạng thuốc bột để hít:

Bảo quản các đĩa dưới 30 ^{o}C, tránh nhiệt độ cao. Có thể luôn luôn để đĩa trong đĩa hít. Chỉ chọc rách nang thuốc ngay trước khi dùng. Không làm đúng hướng dẫn có thể gây ảnh hưởng đến hiệu quả của đĩa hít.

Bảo quản các nang trong điều kiện thích hợp, đặc biệt ở nơi khô ráo, dưới 30°C, tránh nhiệt độ cao. Chỉ cho nang thuốc vào rotohaler ngay trước khi dùng để tránh nang bị mềm. Không theo đúng hướng dẫn có thể làm ảnh hưởng tới sự dẫn thuốc khi hít. Các nang thuốc này chỉ dùng được trong rotohaler.

Các hỗn dịch nước phun mũi: Giữ ở 2 - 30°C, không để đông lạnh. Lắc mạnh trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Cấp tính: Hít thuốc với liều vượt quá liều quy định có thể làm suy giảm nhất thời chức năng tuyến thượng thận. Tuy nhiên, không cần thiết phải sử dụng các biện pháp cấp cứu. Ở những người bệnh này, dùng beclometason hít vẫn phải tiếp tục với liều đủ để kiểm soát được hen. Chức năng thượng thận sẽ hồi phục trong vài ngày và có thể kiểm tra bằng cách đo cortisol huyết tương.

Mạn tính: Ở người bệnh dùng gấp đôi liều tối đa quy định beclometason hít, có sự giảm hàm lượng cortisol huyết tương. Khi dùng beclometason với liều rất cao hàng tuần hoặc hàng tháng, tuyến thượng thận có thể bị teo ở một mức độ nào đó, kèm theo suy giảm chức năng dưới đồi - tuyến yên - thượng thận. Người bệnh phải được điều trị coi như bị phụ thuộc steroid và chuyển sang dùng liều duy trì thích hợp bằng một steroid dùng đường toàn thân, thí dụ prednisolon. Sau khi thể trạng người bệnh đã ổn định, có thể chuyển lại dùng beclometason hít.

Thông tin quy chế

Beclomethason có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BENZATHIN PENICILIN G

Tên chung quốc tế: Benzathine benzylpenicillin.

Mã ATC: J01C E08.

Loại thuốc: Kháng sinh họ beta-lactam (nhóm penicilin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch để tiêm: 300 000 đơn vị benzylpenicilin trong 1 ml (lọ 10 ml); 600 000 đơn vị benzylpenicilin trong 1 ml (lọ 1 ml và 2 ml hoặc bơm tiêm dùng 1 lần, 2 ml và 4 ml).

Bột pha để tiêm: 600 000 đơn vị, 1 200 000 đơn vị và 2 400 000 đơn vị penicilin G, kèm theo ống nước cất để pha hỗn dịch: 2 ml, 4 ml và 8 ml tương ứng.

Viên nén 200 000 đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benzathin penicilin G là muối benzathin tetrahydrat của benzylpenicilin, được tạo thành từ phản ứng của 1 phân tử dibenzylethylendiamin diacetat và 2 phân tử benzylpenicilin natri. Vì benzathin benzylpenicilin có độ hòa tan thấp, sau khi tiêm bắp, thuốc được chứa tại mô cơ, từ đó hấp thu từ từ và thủy phân thành benzylpenicilin. Nồng độ benzylpenicilin đạt được trong huyết thanh do vậy sẽ kéo dài hơn nhưng thấp hơn so với khi tiêm bắp một liều tương đương các dạng muối benzylpenicillin khác như procain, natri hoặc kali. Benzathin penicilin có tác dụng kháng khuẩn giống như benzylpenicilin (xem benzylpenicilin), nhưng do nồng độ benzylpenicilin đạt được trong máu tương đối thấp, thuốc chỉ giới hạn dùng cho trường hợp nhiễm các vi sinh vật nhạy cảm cao với benzylpenicilin.

Trong nhiễm khuẩn cấp, hoặc có nhiễm khuẩn máu, cần khởi đầu điều trị với benzylpenicilin tiêm.

Dược động học

Tiêm bắp liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G cho người lớn, nồng độ penicilin G thu được trong huyết thanh sau 1, 14 và 32 ngày lần lượt là 0,15; 0,03 và 0,003 đơn vị/ml. Nếu tiêm bắp cho người lớn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G mỗi 4 tuần, nồng độ penicilin G trung bình trong huyết thanh tại ngày 21 sau khi tiêm đạt được ít nhất là 0,02 microgam/ml, tuy nhiên đến ngày 28, thuốc chỉ phát hiện được trong máu của 44% số bệnh nhân và nồng độ trên 0,02 microgam/ml chỉ đạt được ở 36% số mẫu.

Trẻ từ 1,8 đến 10,7 tuổi, sau khi tiêm bắp một liều đơn benzathin penicilin G 600 000 đơn vị (cân nặng dưới 27 kg) hoặc 1 200 000 đơn vị (cân nặng trên 27 kg), nồng độ tối đa trong huyết thanh của penicilin G đạt được sau 24 giờ và dao động trong khoảng 0,11 - 0,2 microgam/ml.

Sau khi tiêm bắp benzathin penicilin G, penicilin G được phân bố rộng khắp cơ thể với nồng độ rất khác nhau. Nồng độ đạt được cao nhất ở thận, thấp hơn ở

gan, da và ruột. Thuốc phân bố vào dịch cổ trướng, hoạt dịch, dịch màng phổi và màng trong tim, dịch tiết xoang hàm, amidan và nước bọt. Thuốc đạt nồng độ rất thấp trong dịch não tủy, kể cả khi màng não bị viêm. Thuốc qua được nhau thai và được thải trừ vào sữa. Tỉ lệ liên kết với protein huyết thanh của thuốc khoảng 60%.

Thuốc được thải trừ chậm qua thận. Tiêm bắp một liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G, 12 tuần sau khi tiêm vẫn phát hiện thấy penicilin G trong nước tiểu. Độ thanh thải thận của thuốc bị giảm ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận; có thể bị giảm ở người cao tuổi do giảm khả năng bài tiết qua ống thận.

Chỉ định

Benzathin penicilin G tiêm bắp được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm cao với penicilin G ở nồng độ thấp và kéo dài, đặc trưng của dạng thuốc đặc biệt này. Việc điều trị phải dựa vào kết quả xét nghiệm vi khuẩn học (kể cả thử độ nhạy cảm) và đáp ứng lâm sàng.

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A)

Nhiễm *Treponema:* Giang mai, ghẻ cóc, bejel (bệnh do *Treponema pallidum* có phản ứng huyết thanh giống giang mai), pinta (bệnh da đốm màu do *Treponema carateum* rất nhạy cảm với penicilin).

Điều trị dự phòng sốt thấp khớp tái phát. Thuốc cũng được dùng để điều trị dự phòng tiếp thêm cho các bệnh thấp tim, viêm cầu thận cấp.

Bệnh bạch hầu: Điều trị cho những người lành mang bệnh và dự phòng cho những người không có triệu chứng, có tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn *Arcanobacterium diphtheriae* ở da hoặc đường hô hấp (chỉ định này không được ghi trong nhãn sản phẩm lưu hành tại Mỹ do FDA phê duyệt).

Thuốc có thể sử dụng theo đường uống trong trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có tiền sử dị ứng hoặc/và hen nặng.

Không được tiêm vào mạch máu vì có thể gây thiếu máu cục bộ. Tiêm thuốc vào mạch máu, tiêm vào hoặc tiêm gần các dây thần kinh ngoại vi chủ yếu có thể gây hủy hoại thần kinh mạch nặng nề và/hoặc vĩnh viễn.

Không tiêm tĩnh mạch vì có thể gây huyết khối, hủy hoại thần kinh mạch trầm trọng, ngừng tim phổi và tử vong.

Không tiêm dưới da hoặc lớp mỡ dưới da vì gây đau và tạo cục cứng.

Thời kỳ mang thai

Chưa thiết lập độ an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai. Do chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai nên chỉ dùng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Do penicilin G được phân bố vào sữa, cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Penicilin có độc tính thấp, nhưng gây mẫn cảm đáng kể. Những phản ứng có hại thường gặp nhất là phản ứng da, xấp xỉ 2% trong số người bệnh được điều trị. Những phản ứng tại nơi tiêm cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu gặp mày đay, rát đỏ da, các phản ứng giống bệnh huyết thanh, có thể dùng các thuốc kháng histamin để khống chế, và khi cần, dùng corticoid toàn thân. Khi đó nên ngừng thuốc, trừ trường hợp có quyết định của bác sĩ khi chỉ có thuốc này mới cứu được tính mạng người bệnh. Nếu có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, cần dùng ngay adrenalin, oxygen và tiêm tĩnh mạch corticoid.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do vi khuẩn *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A): Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Dự phòng sốt thấp khớp tái phát: Tiêm 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm (kéo dài chưa đến 1 năm): Tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị.

Giang mai tiềm tàng muộn (kéo dài hơn một năm): Tiêm 2 400 000 đơn vị, tuần một lần trong 3 tuần liên tiếp.

Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm bắp 18 - 24 triệu đơn vị natri hoặc kali penicilin G mỗi ngày hoặc 2 400 000 đơn vị procain penicilin G cùng với probenecid đường uống mỗi ngày trong 10 - 14 ngày, sau đó tiêm benzathin penicilin G một liều 2 400 000 đơn vị mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Mụn cóc, bejel và pinta: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh bạch hầu: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Trẻ em:

Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A) và dự phòng cấp 1 sốt thấp khớp: Tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes*: Tiêm liều duy nhất 300 000 - 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 900 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Phòng sốt thấp khớp tái phát (phòng thấp cấp 2): Liều thông thường là 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần tiêm một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai bẩm sinh không triệu chứng ở trẻ sơ sinh: Tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng.

Trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên: Giang mai bẩm sinh chưa được điều trị, sau khi sử dụng penicilin natri hoặc kali tiêm tĩnh mạch 200 000 - 300 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi ngày trong 10 ngày, tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 1 - 3 tuần; giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị); giang mai tiềm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị) mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Trẻ vị thành niên: giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng; giang mai tiềm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Mụn cóc, bejel và pinta: Tiêm bắp liều duy nhất: 600 000 đơn vị cho trẻ dưới 10 tuổi hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ từ 10 tuổi trở lên.

Bệnh bạch hầu: Trẻ dưới 6 tuổi hoặc nặng dưới 30 kg, tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị, trẻ từ 6 tuổi trở lên hoặc nặng hơn 30 kg, tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:

Giữ nguyên khoảng cách liều, bệnh nhân suy thận vừa (tốc độ lọc cầu thận GFR từ 10 - 50 ml/phút) dùng 75% liều thông thường, suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận GFR dưới 10 ml/phút) dùng 20 - 50% liều thông thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận GFR trên 50 ml/phút).

Cách dùng:

Thuốc được tiêm bắp sâu, không pha loãng. Ở người lớn, thường tiêm cơ mông, hoặc giữa cơ đùi bên, với trẻ em ưu tiên tiêm giữa cơ đùi bên. Khi bắt đầu tiêm phải kiểm tra chắc chắn là không cắm kim tiêm vào mạch máu. Với trẻ dưới 2 tuổi, nếu cần, liều thuốc cần được chia đôi và tiêm vào hai vị trí khác nhau.

Tương tác thuốc

Tetracyclin là kháng sinh kìm khuẩn có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của penicilin, cần tránh dùng đồng thời 2 loại này trong những trường hợp cần diệt khuẩn nhanh, ví dụ như viêm màng não do não mô cầu.

Dùng đồng thời penicilin và probenecid sẽ làm tăng và kéo dài nồng độ penicilin trong huyết thanh do làm giảm thể tích phân bố và làm giảm tốc độ thải trừ vì ức chế cạnh tranh bài tiết penicilin qua ống thận.

Benzathin penicilin G làm tăng nồng độ và tác dụng của Methotrexat.

Thuốc có thể làm giảm nồng độ trong máu và tác dụng của vắc xin chống thương hàn.

Gây test Coombs' dương tính, gây kết quả protein niệu dương tính giả, kết quả glucose niệu bằng Clinitest dương tính hoặc âm tính giả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8°C), tránh đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Quá liều sẽ làm kích ứng quá mức thần kinh cơ hoặc làm co giật.

Thông tin quy chế

Benzathin penicilin G có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BETAMETHASON

Tên chung quốc tế: Betamethasone.

Mã ATC: A07E A04; C05A A05; D07A C01; H02A B01; R01A D06; R03B A04; S01B A06; S02B A07; S03B A03.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng (tính theo betamethason base).

Viên nén: 0,5mg, 0,6mg.

Thuốc tiêm: 4mg/ml.

Kem: 0,05%, 0,1%.

Thuốc mỡ, gel: 0,05%; 0,1%.

Sirô: 0,6mg/5 ml.

Dung dịch thụt: 5mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Betamethason là một corticosteroid tổng hợp, có tác dụng glucocorticoid rất mạnh, kèm theo tác dụng chuyển hóa muối nước không đáng kể. 0,75mg betamethason có tác dụng chống viêm tương đương với khoảng 5mg prednisolon. Betamethason có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống dị ứng, và liều cao có tác dụng ức chế miễn dịch. Thuốc dùng đường uống, tiêm, tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi để trị nhiều bệnh cần chỉ định dùng corticosteroid. Do ít có tác dụng trên chuyển hóa muối nước, nên betamethason rất phù hợp trong những trường hợp bệnh lý mà giữ nước là bất lợi.

Dược động học

Betamethason dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Thuốc cũng dễ được hấp thu khi dùng tại chỗ. Khi bôi, đặc biệt nếu băng kín hoặc khi da bị rách hoặc khi thụt trực tràng, có thể có một lượng betamethason được hấp thu đủ cho tác dụng toàn thân. Các dạng betamethason tan trong nước được dùng tiêm tĩnh mạch để cho đáp ứng nhanh, các dạng tan trong lipid tiêm bắp sẽ cho tác dụng kéo dài hơn.

Betamethason phân bố nhanh chóng vào tất cả các mô trong cơ thể. Thuốc qua nhau thai và có thể bài xuất vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Trong tuần hoàn, betamethason liên kết chủ yếu với globulin, ít với albumin. Tỷ lệ betamethason liên kết với protein huyết khoảng 60%, thấp hơn so với hydrocortison. Betamethason là một glucocorticoid tác dụng kéo dài với nửa đời khoảng 36 - 54 giờ. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận với tỷ lệ chưa chuyển hóa dưới 5%. Do betamethason có tốc độ chuyển hóa chậm, tỷ lệ liên kết với protein thấp và nửa đời dài nên hiệu lực mạnh hơn và tác dụng kéo dài hơn so với các corticosteroid tự nhiên.

Chỉ định

Dùng trong nhiều bệnh như thấp khớp, bệnh hệ thống tạo keo, dị ứng, bệnh ngoài da, bệnh nội tiết, bệnh ở mắt, hô hấp, máu, ung thư và nhiều bệnh khác có đáp ứng với liệu pháp corticosteroid.

Các bệnh thấp khớp: Viêm khớp dạng thấp, viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp, viêm mỏm lồi cầu, viêm bao gân cấp không đặc hiệu, viêm cơ, viêm mô xơ, viêm gân, viêm khớp vảy nến.

Các bệnh hệ thống tạo keo: Luput ban đỏ toàn thân, bệnh xơ cứng bì, viêm da cơ.

Các trạng thái dị ứng: Cơn hen, hen phế quản mạn, viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm phế quản dị ứng nặng, viêm da dị ứng, phản ứng quá mẫn với thuốc và vết côn trùng đốt (cắn).

Các bệnh da: Thương tổn thâm nhiễm khu trú, phì đại của liken (lichen) phẳng, ban vảy nến, sẹo lồi, luput ban dạng đĩa, ban đỏ đa dạng (hội chứng Stevens - Johnson), viêm da tróc vảy, viêm da tiếp xúc.

Các bệnh nội tiết: Suy vỏ thượng thận tiên phát hoặc thứ phát (dùng phối hợp với mineralocorticoid), tăng sản thượng thận bẩm sinh, viêm tuyến giáp không mưng mủ và tăng calci huyết do ung thư.

Các bệnh mắt: Các quá trình viêm và dị ứng ở mắt và phần phụ, thí dụ viêm kết mạc dị ứng, viêm giác mạc, viêm màng mạch nho sau và màng mạc mạch lan tỏa, viêm dây thần kinh thị giác.

Các bệnh hô hấp: Bệnh sarcoid triệu chứng, tràn khí màng phổi, xơ hóa phổi, phòng suy hô hấp cấp và chảy máu nội nhãn cầu ở trẻ đẻ non.

Các bệnh máu: Giảm tiểu cầu tự phát hoặc thứ phát ở người lớn, thiếu máu tan máu mắc phải (tự miễn), phản ứng truyền máu.

Các bệnh tiêu hóa: Các bệnh viêm gan mạn tính tự miễn và các bệnh đại tràng, đợt tiến triển của bệnh Crohn và viêm loét đại trực tràng chảy máu.

Các bệnh ung thư: Điều trị tạm thời bệnh bạch cầu và u lympho ở người lớn và bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em.

Hội chứng thận hư: Để hạ protein niệu và phù trong hội chứng thận hư không tăng urê huyết tiên phát hoặc do luput ban đỏ.

Chống chỉ định

Như với các corticosteroid khác, chống chỉ định dùng betamethason cho người bệnh bị tiểu đường, tâm thần, trong nhiễm khuẩn và nhiễm virus, trong nhiễm nấm toàn thân và ở người bệnh quá mẫn với betamethason hoặc với các corticosteroid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Phải dùng liều corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng thấp nhất có thể được để kiểm soát bệnh đang điều trị; khi giảm liều, phải giảm dần từng bước để tránh nguy cơ xuất hiện suy thượng thận cấp.

Khi dùng corticosteroid toàn thân phải rất thận trọng trong trường hợp suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim mới mắc, tăng huyết áp, đái tháo đường, động kinh, glôcôm, thiểu năng tuyến giáp, suy gan, loãng xương, loét dạ dày và hành tá tràng, loạn tâm thần và suy thận. Ở trẻ em và người cao tuổi, betamethason có thể làm

tăng nguy cơ đối với một số tác dụng không mong muốn, ngoài ra còn gây chậm lớn trẻ em.

Do có tác dụng ức chế miễn dịch, việc sử dụng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng ở liều cao hơn liều cần thiết cho liệu pháp thay thế sinh lý thường làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thứ phát. Do vậy, trong trường hợp nhiễm khuẩn cấp khi chưa được kiểm soát bằng kháng sinh thích hợp thì không chỉ định dùng betamethason. Betamethason có thể che lấp triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn gây khó khăn cho việc chẩn đoán và điều trị. Người bệnh bị lao tiến triển hoặc nghi lao tiềm ẩn không được dùng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng trừ trường hợp dùng để bổ trợ cho điều trị với thuốc chống lao. Khi dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài ở người bị bệnh lao thể ẩn, cần phải theo dõi chặt chẽ và phải dùng kèm thuốc dự phòng chống lao. Đáp ứng miễn dịch giảm khi dùng corticosteroid đường toàn thân nên làm tăng nguy cơ bị thủy đậu, và có thể cả nhiễm *Herpes zoster* nặng nên người bệnh phải tránh tiếp xúc với các bệnh này. Trong trường hợp người bệnh không có đáp ứng miễn dịch mà tiếp xúc với thủy đậu hoặc sởi cần được gây miễn dịch thụ động. Không được dùng các vắc xin sống cho người bệnh đang dùng liệu pháp corticosteroid liều cao đường toàn thân ít nhất cả trong 3 tháng sau; Tuy nhiên, có thể dùng các vaccin chết hoặc giải độc tố, mặc dù đáp ứng có thể giảm.

Đối với mắt: Dùng corticosteroid kéo dài có thể gây đục thể thủy tinh (đặc biệt ở trẻ em), glôcôm với khả năng tổn thương dây thần kinh thị giác.

Trong quá trình dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài, phải theo dõi người bệnh đều đặn và cần phải giảm lượng natri và bổ sung thêm calci, kali vào cơ thể.

Tiêm tĩnh mạch nhanh liều lớn corticosteroid đôi khi có thể gây trụy tim mạch, vì vậy phải tiêm chậm hoặc tiêm truyền.

Tiêm tại chỗ vào các mô mềm hoặc trong khớp cần đảm bảo vô trùng tuyệt đối.

Cần hết sức cẩn thận khi dùng thuốc bôi tại chỗ trên diện tích rộng, hoặc vùng da bị tổn thương hoặc dùng kéo dài hoặc bôi kèm băng chặt cho trẻ em, do thuốc có thể hấp thu gây nên ức chế chức năng trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận đưa đến các tác dụng không mong muốn toàn thân.

Đối với dạng uống của betamethason có chứa natri benzoat không được dùng cho trẻ sơ sinh vì có thể gây nên một số tác dụng không mong muốn trên tim mạch, hô hấp và thần kinh của trẻ do có hiện tượng cạnh tranh tại vị trí gắn trên protein của natri benzoat với bilirubin.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng corticosteroid khi mang thai hoặc ở người có khả năng mang thai phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc đối với người mẹ và phôi hoặc thai nhi.

Đã ghi nhận có sự giảm cân ở trẻ sơ sinh khi người mẹ đã điều trị bằng corticosteroid kéo dài. Vì khả năng ức chế vỏ thượng thận ở trẻ mới đẻ do mẹ đã dùng corticosteroid kéo dài, nên khi kê đơn corticosteroid phải cân nhắc giữa nhu cầu của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi. Sử dụng ngắn hạn betamethason trước khi sinh, để dự phòng hội chứng suy hô hấp cấp, chảy máu nội nhãn cầu cho trẻ sơ

sinh non yếu. Trẻ sơ sinh mà mẹ đã dùng những liều corticosteroid đáng kể trong thời kỳ mang thai phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu giảm chức năng tuyến thượng thận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài xuất vào sữa mẹ và có thể có hại cho trẻ nhỏ vì thuốc có thể ức chế sự phát triển và gây các tác dụng không mong muốn khác, ví dụ giảm chức năng tuyến thượng thận. Lợi ích cho người mẹ phải được cân nhắc với khả năng nguy hại cho trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của betamethason liên quan cả đến liều lượng và thời gian điều trị. Giống như với các corticosteroid khác, các tác dụng không mong muốn bao gồm: các rối loạn về nước và điện giải, cơ xương, tiêu hóa, da, thần kinh, nội tiết, mắt, chuyển hóa và tâm thần.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa: Mất kali, giữ natri, giữ nước.

Nội tiết: Kinh nguyệt thất thường, phát triển hội chứng dạng Cushing, ức chế sự tăng trưởng của thai trong tử cung và của trẻ nhỏ, giảm dung nạp glucose, bộc lộ đái tháo đường tiềm ẩn, tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc hạ đường huyết ở người đái tháo đường.

Cơ xương: Yếu cơ, mất khối lượng cơ, loãng xương, teo da và dưới da, áp xe vô khuẩn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Sảng khoái, thay đổi tâm trạng, trầm cảm nặng, mất ngủ.

Mắt: Glôcôm, đục thể thủy tinh.

Tiêu hóa: Loét dạ dày và có thể sau đó bị thủng và chảy máu, viêm tụy, trướng bụng, viêm loét thực quản.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Viêm da dị ứng, mày đay, phù thần kinh mạch.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.

Khác: Các phản ứng dạng phản vệ hoặc quá mẫn và giảm huyết áp hoặc tương tự sốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các tác dụng không mong muốn thường có thể phục hồi hoặc giảm thiểu bằng cách giảm liều; cách này thường ưa dùng hơn là ngừng thuốc.

Dùng corticosteroid dạng uống kèm với thức ăn hạn chế được chứng khó tiêu hoặc kích ứng đường tiêu hóa có thể xảy ra. Người bệnh điều trị kéo dài với corticosteroid ở liều điều trị có thể phải hạn chế dùng natri và bổ sung kali trong quá trình điều trị.

Vì corticosteroid làm tăng dị hóa protein, nên cần thiết phải tăng khẩu phần protein trong quá trình điều trị kéo dài. Dùng calci và vitamin D có thể giảm nguy

cơ loãng xương do corticosteroid gây nên trong quá trình điều trị kéo dài. Những người có tiền sử hoặc có yếu tố nguy cơ loét dạ dày phải được điều trị dự phòng bằng thuốc chống loét (thuốc kháng acid, hoặc đối kháng thụ thể H_2 hoặc ức chế bơm proton). Người bệnh đang dùng corticoid mà bị thiếu máu thì cần nghĩ đến nguyên nhân có thể do chảy máu dạ dày.

Liều lượng và cách dùng

Betamethason được dùng dưới dạng alcol tự do hoặc dưới dạng ester hóa. Betamethason hoặc betamethason phosphat được dùng cho đường uống; liều dùng thông thường là 0,5 đến 5mg/ngày (tính theo betamethason base).

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, ester natri phosphat có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp với liều thông thường từ 4 đến 20mg betamethason. Thuốc cũng có thể dùng tiêm tại chỗ vào các mô mềm với liều tương đương 4 - 8mg betamethason.

Liều betamethason gợi ý cho trẻ em, dưới dạng tiêm tĩnh mạch chậm là:

Trẻ nhỏ tới 1 tuổi: 1mg.

Trẻ từ 1 đến 5 tuổi: 2mg.

Trẻ từ 6 đến 12 tuổi: 4mg.

Liều có thể nhắc lại 3 hoặc 4 lần trong 24 giờ, nếu cần thiết, tùy theo tình trạng bệnh đang điều trị và đáp ứng lâm sàng.

Đôi khi cũng dùng phối hợp dạng ester natri phosphat với ester acetat hoặc dipropionat là dạng có tác dụng chậm và kéo dài hơn.

Betamethason natri phosphat cũng được dùng để bôi, trong điều trị các bệnh dị ứng và viêm ở mắt, tai hoặc mũi, dưới dạng giọt hoặc thuốc mỡ 0,1%.

Dùng để bôi trong điều trị nhiều bệnh da khác nhau, các ester benzoat, dipropionat và valerat betamethason được dùng rộng rãi. Nồng độ betamethason base thường dùng là 0,05% hoặc 0,1%.

Betamethason valerat cũng đã được dùng đường hít để dự phòng hen với liều khởi đầu là 200 microgam, 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Paracetamol: Corticosteroid cảm ứng các enzym gan, có thể làm tăng tạo thành một chất chuyển hóa của paracetamol độc đối với gan. Do vậy, khi corticosteroid được dùng cùng với paracetamol liều cao hoặc kéo dài sẽ tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng: Những thuốc này không làm bớt và có thể làm tăng các rối loạn tâm thần do corticosteroid gây ra; không được dùng những thuốc chống trầm cảm này để điều trị những tác dụng không mong muốn nói trên.

Các thuốc chống đái tháo đường uống hoặc insulin: Betamethason có thể làm tăng nồng độ glucose huyết, nên cần thiết phải điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc khi dùng đồng thời; có thể cũng cần phải điều chỉnh lại liều của thuốc hạ đường huyết sau khi ngừng liệu pháp glucocorticoid.

Glycosid digitalis: Dùng đồng thời với betamethason có thể làm tăng khả năng loạn nhịp tim hoặc độc tính của digitalis kèm với hạ kali huyết.

Phenobarbiton, phenytoin, rifampicin hoặc ephedrin có thể làm tăng chuyển hóa của corticosteroid và làm giảm tác dụng điều trị của chúng.

Người bệnh dùng cả corticosteroid và *estrogen* phải được theo dõi về tác dụng quá mức của corticosteroid vì estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và mức liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm độ thanh thải, tăng nửa đời thải trừ, tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid.

Dùng đồng thời corticosteroid với *các thuốc chống đông loại coumarin* có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng chống đông, nên có thể cần thiết phải điều chỉnh liều.

Tác dụng phối hợp của *thuốc chống viêm không steroid* hoặc *rượu* với glucocorticoid có thể dẫn đến tăng xuất hiện hoặc tăng mức độ trầm trọng của loét đường tiêu hóa. Corticosteroid có thể làm tăng nồng độ *salicylat* trong máu. Phải thận trọng khi dùng phối hợp *aspirin* với corticosteroid trong trường hợp giảm prothrombin huyết.

Khi dùng betamethason có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của các thuốc ức chế cholinesterase, amphotericin B, cyclosporin, lợi niệu quai, natalizumab, lợi niệu nhóm thiazid. Ngược lại, một số thuốc khi dùng cùng sẽ làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của betamethason như: các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất azol, các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm quinolon, macrolid, trastuzumab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 30ºC trong đồ bao gói kín. Tránh ánh sáng, lửa và không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Một liều đơn corticosteroid quá liều có lẽ không gây các triệu chứng cấp. Tác dụng do tăng corticosteroid không xuất hiện sớm trừ khi dùng liều cao liên tiếp.

Triệu chứng: Các tác dụng toàn thân do quá liều corticosteroid trường diễn bao gồm: Tác dụng giữ natri và nước, tăng chứng thèm ăn, huy động calci và phospho kèm theo loãng xương, mất nitơ, tăng đường huyết, giảm tái tạo mô, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thư phát, suy thượng thận, tăng hoạt động vỏ thượng thận, rối loạn tâm thần và thần kinh, yếu cơ.

Điều trị: Trong trường hợp quá liều cấp, cần theo dõi điện giải đồ huyết thanh và nước tiểu. Đặc biệt chú ý đến cân bằng natri và kali. Trong trường hợp nhiễm độc mạn, ngừng thuốc từ từ. Điều trị mất cân bằng điện giải nếu cần.

Thông tin quy chế

Betamethason valerat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

Betamethason có trong Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BISACODYL

Tên chung quốc tế: Bisacodyl.

Mã ATC: A06A B02, A06A G02.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng kích thích.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao tan trong ruột: 5mg.

Viên nén: 5mg.

Viên đạn đặt trực tràng: 5mg, 10mg.

Hỗn dịch dùng cho trẻ em: 5mg.

Hỗn dịch để thụt: 10mg/30 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bisacodyl là dẫn chất của diphenylmethan, có tác dụng nhuận tràng kích thích dùng để điều trị ngắn ngày táo bón hoặc làm sạch đại tràng trước khi làm thủ thuật hoặc phẫu thuật. Bisacodyl kích thích đám rối thần kinh trong thành ruột chủ yếu ở đại tràng nên tác dụng trực tiếp lên cơ trơn ruột, làm tăng nhu động đại tràng; thuốc cũng làm tăng chất điện giải và dịch thể trong đại tràng, gây nhuận tràng.

Acid tanic có trong phức hợp bisacodyl tannex làm kết tủa protein và tác dụng làm săn của tanin làm giảm bài tiết chất nhày ở đại tràng. Cũng có người cho là acid tanic có khả năng làm các chất cản quang dễ bám vào niêm mạc đại tràng nhưng điều này còn chưa được công nhận. Một số người cho là acid tanic làm tăng sạch đại tràng, một số lại cho là acid tanic gây táo bón do tính chất làm săn.

Ngay cả với liều điều trị, bisacodyl uống có thể gây buồn nôn, đau quặn bụng nhẹ. Viên đạn hay hỗn dịch dùng qua đường trực tràng có thể gây kích ứng, cảm giác nóng rát ở niêm mạc đại tràng và gây viêm nhẹ trực tràng.

Dược động học

Bisacodyl được hấp thu rất ít khi uống hoặc dùng đường trực tràng (< 5%). Khi uống, bisacodyl bắt đầu tác dụng trong vòng 6 - 10 giờ sau khi uống. Khi đặt viên đạn vào trực tràng, tác dụng bắt đầu trong vòng sau 15 - 60 phút. Nếu thụt tháo dùng hỗn dịch bisacodyl, tác dụng bắt đầu sau 5 - 20 phút. Bisacodyl được chuyển hóa ở gan, thành dạng chuyển hóa desacetyl có hoạt tính là bis(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan nhờ một số enzym ruột và vi khuẩn. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu thải trừ qua nước tiểu ở dạng glucuronid, thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ định

Điều trị táo bón (vô căn, hoặc do dùng thuốc gây táo bón, hoặc do hội chứng đại tràng kích thích).

Thải sạch ruột trước và sau phẫu thuật.

Chuẩn bị X-quang đại tràng.

Chống chỉ định

Các bệnh cấp ngoại khoa ổ bụng, tắc ruột, viêm ruột thừa, chảy máu trực tràng, bệnh viêm ruột cấp (viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn), mất nước nặng.

Chống chỉ định dùng bisacodyl tannex cho trẻ em dưới 10 tuổi vì chưa có nghiên cứu đầy đủ sự hấp thu acid tanic ở lứa tuổi này (acid tanic có thể gây độc với gan).

Thận trọng

Viên bao bisacodyl được sản xuất để chỉ phân rã ở ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống, các thuốc kháng acid và sữa phải uống cách xa 1 giờ.

Dùng thuốc dài ngày có thể dẫn đến lệ thuộc thuốc, đại tràng mất trương lực, không hoạt động và chứng rối loạn chất điện giải. Vì vậy cần tránh dùng các thuốc nhuận tràng kéo dài quá 1 tuần, trừ khi có hướng dẫn của thầy thuốc.

Thông thường, nên tránh dùng các thuốc nhuận tràng kích thích ở trẻ em dưới 6 - 10 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay chưa có dữ liệu đáng tin cậy về thuốc gây quái thai ở súc vật. Trong lâm sàng, hiện nay chưa có dữ liệu thích đáng đầy đủ để đánh giá bisacodyl gây dị dạng hoặc độc cho thai khi dùng bisacodyl cho người mang thai. Sử dụng an toàn bisacodyl tannex trong khi mang thai cũng chưa được xác định. Do đó, không nên dùng bisacodyl cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng, phải theo dõi cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc qua sữa với một lượng rất nhỏ. Rất thận trọng dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất cân bằng dịch và điện giải.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Kích ứng trực tràng, viêm trực tràng (dùng dạng viên đạn đặt trực tràng).

Dùng dài ngày làm đại tràng mất trương lực và giảm kali huyết, giảm calci huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ nếu dùng ngắn ngày và thường tự hết. Tránh dùng thuốc đạn hoặc hỗn dịch để thụt ở người hay bị đau quặn ruột, nứt hậu môn hoặc trĩ bị loét. Viên bao phải nuốt. Nếu ỉa chảy, cần giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Bisacodyl dùng đường uống hoặc đường trực tràng dưới dạng viên đạn hay thụt rửa. Để giảm kích ứng ở dạ dày và buồn nôn, dùng dạng viên bao bisacodyl

tan trong ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống; các thuốc kháng acid và sữa cũng phải uống cách xa 1 giờ.

Điều trị táo bón

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 1 liều duy nhất 5 - 10mg (có thể tăng tới 15mg) vào buổi tối, hoặc đặt 1 viên đạn trực tràng 10mg vào buổi sáng, nếu muốn tác dụng ngay.

Chuẩn bị chụp X- quang đại tràng hoặc phẫu thuật

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 10 - 20mg vào buổi tối trước ngày làm thủ thuật, sau đó 1 viên đạn trực tràng 10mg vào buổi sáng hôm sau, trước khi chụp chiếu hoặc phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với các thuốc dễ gây xoắn đỉnh (amiodaron, astemisol, bepridil, bretylium, disopyramid, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, pentamidin, quinidin, sparfloxacin, sotalol, sultoprid, terfenadin, vincamin: Làm tăng nguy cơ gây rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh, do giảm kali huyết.

Thận trọng khi phối hợp:

Digital: Giảm kali huyết dễ làm tăng tác dụng độc của digital. Phải theo dõi kali huyết, và nếu cần, làm điện tâm đồ.

Các thuốc làm giảm kali huyết khác (như thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết, amphotericin tiêm tĩnh mạch, corticoid toàn thân, tetracosactid): Tác dụng cộng hiệp làm tăng nguy cơ giảm kali huyết.

Dùng phối hợp các thuốc kháng acid, các thuốc đối kháng thụ thể H_2 như cimetidin, famotidin, nizatidin, và ranitidin, hoặc sữa với bisacodyl trong vòng 1 giờ, sẽ làm cho dạ dày và tá tràng bị kích ứng do thuốc bị tan quá nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc cần được đựng trong đồ đựng kín, tránh nóng, ánh sáng và ẩm. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng có thể kèm với dấu hiệu mất nước, đặc biệt ở người cao tuổi và trẻ em. Yếu cơ. Nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali huyết.

Xử trí: Rửa dạ dày. Cần duy trì bù nước và theo dõi kali huyết. Thuốc chống co thắt có thể phần nào có giá trị. Đặc biệt chú ý cân bằng thể dịch ở người cao tuổi và trẻ nhỏ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Bisacodyl có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ HMG - CoA REDUCTASE
(Các Statin)

Tên chung quốc tế: HMG - CoA reductase inhibitors.

Mã ATC: C10A A01 Simvastatin
C10A A02 Lovastatin
C10A A03 Pravastatin
C10A A04 Fluvastatin
C10A A05 Atorvastatin
C10A A07 Rosuvastatin

Loại thuốc: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Simvastatin: Viên nén bao phim 5mg, 10mg, 20mg, 40mg.

Lovastatin: Viên nén 10mg, 20mg, 40mg.

Pravastatin: Viên nén 10mg, 20mg, 40mg, 80mg.

Fluvastatin: Nang 20mg, 40mg, 80mg.

Atorvastatin: Viên nén bao phim 10mg, 20mg, 40mg, 80mg.

Rosuvastatin: Viên nén 5mg, 10mg, 20mg, 40mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Statin thuộc nhóm thuốc điều hòa lipid huyết. Statin còn gọi là thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì thuốc ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền thân sớm của cholesterol.

Ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này kích thích làm tăng các thụ thể LDC-cholesterol trên màng tế bào gan, do đó làm tăng thanh thải LDL ra khỏi tuần hoàn. Statin làm giảm nồng độ cholesterol toàn bộ, LDC-c và VLDC-c trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-c trong huyết tương.

Ngoài ra, statin còn có tác dụng chống xơ vữa động mạch. Đa số đã chứng tỏ làm chậm quá trình tiến triển và/hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và/hoặc động mạch cảnh. Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ, nhưng tác dụng này có thể độc lập đối với tác dụng điều hòa lipid huyết.

Tác dụng mạch máu: Statin làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiên phát. Tác dụng giảm huyết áp có thể liên quan đến phục hồi loạn năng nội mô do statin, hoạt hóa oxyd nitric synthase nội mô và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tác dụng chống viêm: Ở người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành cho thấy statin có thể có hoạt tính chống viêm. Liệu pháp statin ở những bệnh nhân này làm giảm nồng độ huyết tương CRP (C-reactive protein). Nồng độ CRP cũng giảm ở người bệnh có cholesterol huyết bình thường có nồng độ CRP cao trước khi điều trị. Tác dụng đối với nồng độ CRP không tương quan với thay đổi nồng độ LDL-c. Các nghiên cứu gần đây cho thấy làm giảm nồng độ CRP có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát hoặc tử vong do nguyên nhân mạch vành.

Tác dụng đối với xương: Statin có thể làm tăng mật độ xương.

Hiệu lực tương đối của các statin: Trên cơ sở tính theomg/kg, hiệu lực tương đối làm giảm nồng độ LDL-c và triglycerid của các statin không tương đương nhau. Rosuvastatin thường làm giảm mạnh nhất nồng độ LDL-c và triglycerid. 10mg rosuvastatin làm giảm nồng độ LDL-c tương đương với 20mg hoặc 40mg atorvastatin, hoặc tương đương với 40mg pravastatin, hoặc 40mg simvastatin. Có nghiên cứu lại cho thấy simvastatin mạnh gấp 3 lần lovastatin hoặc pravastatin và mạnh gấp 8 lần fluvastatin.

Tác dụng điều hòa lipid máu tương quan với liều lượng hơn là với nồng độ thuốc trong huyết tương.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, statin hấp thu nhanh và chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan. Mức độ hấp thu sau khi uống thay đổi rất nhiều tùy theo các loại statin. Sinh khả dụng tuyệt đối của các statin thấp: Atorvastatin (14%), fluvastatin (24%), lovastatin (5%), pravastatin (17%), rusuvastatin (20%) và simvastatin (< 5%). Sinh khả dụng tương đối trung bình của fluvastatin dạng giải phóng kép dài xấp xỉ 29% so với nang giải phóng nhanh uống lúc đói.

Thức ăn làm thay đổi sinh khả dụng toàn thân của một số statin (như atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin) sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và/hoặc mức độ hấp thu, nhưng do giảm ít nên không làm thay đổi quan trọng về lâm sàng tác dụng điều hòa lipid huyết. Hấp thu fluvasstatin và lovasstatin dạng giải phóng chậm đạt tối ưu khi thuốc được uống cùng với thức ăn. Lovastatin dạng giải phóng nhanh khi uống lúc đói, nồng độ thuốc trong huyết tương có hoạt tính chỉ bằng 2/3 nồng độ thuốc trong huyết tương nếu uống thuốc sau bữa ăn. Sinh khả dụng của fluvastatin dạng giải phóng chậm cũng tăng (khoảng 50%) sau bữa ăn nhiều mỡ; tuy vậy, sự tăng này không làm thay đổi nhiều tác dụng điều hòa lipid huyết của thuốc.

Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống một số statin có thể liên quan đến nhịp ngày đêm: Uống atorvastatin và pravastatin vào buổi chiều tối làm nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương và vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm 30 - 60%. Mặc dù sinh khả dụng giảm, tác dụng điều hòa lipid huyết của các statin đó uống lúc buổi chiều tối không thay đổi và hơi cao hơn so với uống vào buổi sáng.

Sau khi uống các statin dạng giải phóng nhanh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng từ 1 - 5 giờ; nếu uống fluvastatin hoặc lovastatin giải phóng chậm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được vào khoảng 3 - 6 giờ hoặc 14 giờ, tương ứng. Statin thường cho kết quả điều trị rõ trong vòng 1 - 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị, và làm thay đổi tối đa nồng độ lipoprotein và apolipoprotein trong vòng 4 - 6 tuần.

Đối với người cao tuổi, từ 65 tuổi trở lên, nồng độ trong huyết tương của đa số các statin có thể cao hơn so với người trẻ tuổi nhưng không làm thay đổi tác dụng điều hòa lipid huyết.

Đối với người suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 61 - 90 ml/phút): Dược động học của statin không thay đổi nhiều. Tuy nhiên, nếu suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút, nồng độ trong huyết tương của lovastatin hoặc rosuvastatin tăng.

Ở người suy gan, một số statin có thể tích lũy trong huyết tương (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin).

Phân bố: Tất cả các statin được phân bố chủ yếu vào gan, tuy vậy, một số statin (lovastatin, pravastatin, cũng có thể cả atorvastatin) cũng được phân bố vào các mô ngoài gan (lách, thận, tuyến thượng thận).

Tất cả các statin liên kết 88 - 99% với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (trừ pravastatin là 50%).

Statin có thể qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Một số statin (lovastatin, simvastatin) qua hàng rào máu - não, còn các statin ái lipid kém (fluvastatin, pravastatin) không phân bố vào hệ thần kinh trung ương).

Đào thải: Statin chuyển hóa mạnh ở gan. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin chuyển hóa do hệ enzym microsom cytochrom P_{450} (CYP), chủ yếu do isoenzym 3A4 (CYP 3A4). Fluvastatin chuyển hóa chủ yếu do CYP 2C9. Pravastatin chuyển hóa qua enzym và không do enzym, độc lập đối với hệ enzym CYP. Rosuvastatin không chuyển hóa mạnh, khoảng 10% thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu do CYP 2C9. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin có chất chuyển hóa có hoạt tính, còn các chất chuyển hóa chính của fluvastatin và pravastatin không có hoạt tính.

Đa số statin có nửa đời thải trừ trong huyết tương ngắn (0,5 - 3 giờ), trừ atorvastatin (14 giờ) và rosuvastatin (19 giờ). Mặc dù vậy, không có mối tương quan giữa thông số dược động học với thời gian tác dụng điều trị (ít nhất 24 giờ đối với tất cả các statin).

Chưa có dấu hiệu nào chứng tỏ thuốc tích lũy trong cơ thể khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Do nửa đời đào thải trong huyết tương dài, atorvastatin có thể tích lũy trong huyết tương.

Statin được đào thải qua nước tiểu (2 - 20% liều) và phân (60 - 90% liều).

Chỉ định

Loạn lipid huyết: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL, apolipoprotein B (apo B) và triglycerid và để làm tăng HDL-c trong huyết tương ở người bệnh tăng cholesterol máu tiên phát và loạn lipid huyết hỗn hợp, tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình đồng hợp tử và tăng triglycerid huyết.

Dự phòng tiên phát (cấp 1) tai biến tim mạch: Ở người tăng cholesterol huyết chưa có biểu hiện lâm sàng rõ rệt về bệnh mạch vành, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định kết hợp với liệu phát ăn uống nhằm: Giảm nguy cơ tai biến mạch vành cấp nặng đầu tiên (thí dụ nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, phải làm thủ thuật tái tạo mạch vành, tử vong do mạch vành hoặc đột quỵ).

Dự phòng thứ phát (cấp II) tai biến tim mạch: Ở người bệnh tăng cholesterol máu đã có biểu hiện lâm sàng về bệnh mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim, và đau thắt ngực trước đó, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cùng liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nguy cơ tử vong toàn bộ (bằng cách làm giảm tử vong do mạch vành), làm giảm tái diễn nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoảng qua, phải nằm viện do suy tim sung huyết, và giảm nguy cơ phải tiến hành thủ thuật tái tạo mạch vành.

Dự phòng tai biến tim mạch ở người bệnh đái tháo đường: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được sử dụng để bổ trợ liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol cao trong huyết thanh và giảm nguy cơ tai biến mạch vành lần đầu hoặc tái diễn (dự phòng tiên phát hoặc thứ phát) ở người bệnh đái tháo đường có hoặc không có bằng chứng lâm sàng mắc bệnh mạch vành và tăng cholesterol máu.

Làm giảm tiến triển xơ vữa mạch vành: Statin được dùng để bổ trợ cho chế độ ăn ở người tăng cholesterol huyết có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành gồm có nhồi máu cơ tim trước đó, để làm chậm quá trình tiến triển xơ vữa mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng mà không giải thích được.

Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và

đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholestrol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy cần tiến hành các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và theo định kỳ sau đó ở mọi người bệnh. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc co giật không kiểm soát được.

Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

Thời kỳ mang thai

Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy chống chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần số ADR ở mọi statin tương tự như nhau.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng, và buồn nôn, gặp ở khoảng 5% bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 - 9%), chóng mặt (3 - 5%), nhìn mờ (1 - 2%), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, đau khớp.

Gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2% người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh - cơ và xương: Bệnh cơ (kết hợp yếu cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK).

Da: Ban da.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh AST hoặc ALT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng statin.

Phải khuyên người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

Liều lượng và cách dùng

Người bệnh cần theo chế độ ăn ít cholesterol, trước khi uống thuốc ức chế HMG-CoA reductase và phải tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị.

Điều chỉnh liều lượng statin theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần, cho tới khi đạt nồng độ cholesterol LDL mong muốn, hoặc khi đạt liều tối đa.

Vì tổng hợp cholesterol ở gan xảy ra chủ yếu ban đêm, dùng thuốc vào buổi tối sẽ làm tăng hiệu lực thuốc.

Liều khởi đầu và liều duy trì hàng ngày của các statin là:

	Khởi đầu	Duy trì
Lovastatin	20mg	20 - 80mg
Simvastatin	5 - 10mg	5 - 40mg
Pravastatin	10 - 20mg	10 - 40mg
Fluvastatin	20mg	20 - 40mg
Atorvastatin	10mg	10 - 80mg
Rosuvastatin	5mg	tối đa 40mg

Phối hợp thuốc: Các statin và nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) có cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau; phối hợp các nhóm thuốc này có tác dụng cộng lực trên cholesterol LDL. Khi dùng các statin cùng với nhựa gắn acid mật, thí dụ

cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống nhựa để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào nhựa. Hạn chế phối hợp statin với các thuốc hạ lipid khác vì khả năng tăng nguy cơ bệnh cơ.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin, lovastatin, simvastatin. Tăng nguy cơ bệnh cơ.

Tương tác thuốc

Hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân hơn ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (do ức chế cytochrom CYP3A4), hoặc với niacin ở liều hạ lipid (> 1 g/ngày).

Rifampin làm giảm nồng độ atorvastatin khi phối hợp với nhau. Nhà sản xuất atorvastatin cho rằng nếu phối hợp 2 thuốc, các thuốc đó phải cho cùng một lúc, vì cho atorvastatin sau khi cho rifampin làm giảm nhiều nồng độ atorvastatin huyết tương.

Thuốc kháng retrovirus: Phối hợp một số statin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với thuốc ức chế protease HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) có thể làm tăng nồng độ các thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương gây độc cho cơ.

Amiodaron: Amiodaron được CYP-450 (chủ yếu CYP3A4) chuyển hóa. Ngoài ra, amiodaron ức chế hoạt tính của CYP3A4 và có tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Nhà sản xuất lovastatin và simvastatin khuyến cáo nên giảm liều các statin này.

Diltiazem: Làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin, simvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu sợi cơ, suy thận.

Verapamil: Phối hợp với simvastatin có thể làm tăng nồng độ simvastatin, nguy cơ bệnh cơ.

Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Các vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng. Vì Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế men chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 5 - 30°C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí ngộ độc

Có thông báo về một vài ca quá liều lovastatin, fluvastatin, simvastatin hoặc pravastatin. Không người bệnh nào có triệu chứng đặc biệt và mọi người bệnh đều hồi phục không để lại di chứng.

Riêng đối với cerivastatin, trên thế giới đã gặp nhiều ca tiêu cơ vân gây tử vong nên thị trường đã ngừng lưu hành thuốc này.

Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi cần thiết. Do gắn kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không hy vọng làm tăng đáng kể thanh thải statin.

Thông tin quy chế

Atorvastatin, simvastatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005. Atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pravastatin và rosuvastatin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

Tóm tắt những khác biệt của các Statin

SIMVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1,3 đến 2,4 giờ.

Liều lượng và cách dùng: Có thể uống vào bữa ăn hoặc khi đói.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 5 đến 10mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Điều chỉnh liều, cứ 4 tuần một lần.

Liều duy trì: 5 đến 40mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Liều tối đa là 80mg/ngày.

LOVASTATIN

Dược lý/ Dược động học

Hấp thu giảm một phần ba khi uống thuốc vào lúc đói.

Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 2 - 4 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống vào bữa ăn để hấp thu tối đa.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20mg, một lần mỗi ngày, vào bữa ăn tối. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 80mg, mỗi ngày uống một lần hoặc hai lần, vào bữa ăn.

Ghi chú: Ở người bệnh đang điều trị ức chế miễn dịch, nên bắt đầu dùng lovastatin với liều 10mg mỗi ngày và không vượt quá 20mg/ngày.

Giới hạn kê đơn cho người lớn: Cao nhất là 80mg mỗi ngày.

PRAVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 đến 1,5 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Liều thông thường của người lớn: Khởi đầu 10 đến 20mg, một lần mỗi ngày vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần 1 lần, nếu cần và dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40mg ngày một lần vào lúc đi ngủ. Nếu cần, có thể tăng liều tới tối đa là 80mg/ngày.

FLUVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: Dưới 1 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20mg, một lần mỗi ngày, vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 40mg/ngày. Nếu cần có thể dùng ngay liều 80mg/ngày chia ra 2 lần, mỗi lần 40mg.

ATORVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 - 2 giờ.

Atorvastatin cũng được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần và cholesterol LDL ở người bệnh tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử, bổ trợ cho các cách điều trị hạ lipid khác.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống liều duy nhất vào bất cứ lúc nào trong ngày, vào bữa ăn hoặc lúc đói. Liều khởi đầu 10mg, một lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40mg/ngày. Nếu cần có thể tăng liều, nhưng không quá 80mg/ngày.

CALCIFEDIOL

Tên chung quốc tế: Calcifediol.

Mã ATC: A11C C06.

Loại thuốc: Thuốc tương tự vitamin D.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 20 microgam, 50 microgam.

Dung dịch uống: Lọ 10 ml dung dịch trong propylenglycol (1 ml = 30 giọt; 1 giọt = 5 microgam calcifediol).

Dung dịch uống: 15mg/100 ml.

(Cách dùng: Pha giọt thuốc vào trong một ít nước, sữa hoặc nước ép quả).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcifediol là một dạng tổng hợp của vitamin D_3, hòa tan trong mỡ.

Trong cơ thể, calcifediol là chất chuyển hóa đầu tiên của cholecalciferol (vitamin D_3) ở gan. Cholecalciferol phải trải qua quá trình chuyển hóa 2 bước trước khi có tác dụng sinh học. Bước chuyển hóa đầu tiên xảy ra ở microsom của gan, do cholecalciferol bị hydroxyl hóa ở vị trí carbon 25 tạo thành calcifediol (25-hydroxy-cholecalciferol: 25-OHD). Calcifediol vào máu và được hoạt hóa bước hai chủ yếu ở thận để thành 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol (calcitriol) có hoạt tính mạnh hơn nhờ enzym 25-hydroxy-cholecalciferol-1hydroxylase có trong ti thể của vỏ thận. Sau đó 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol được chuyển tới mô đích (ruột, xương, một phần ở thận và tuyến cận giáp) nhờ các protein liên kết đặc hiệu trong huyết tương. Như vậy, calcifediol là chất chuyển hóa trung gian, bản thân có một ít tác dụng nhưng cũng được chuyển thành calcitriol có hoạt tính mạnh hơn; khi đưa calcifediol vào cơ thể đã cung cấp trực tiếp chất này cho cơ thể, bỏ qua giai đoạn ở gan.

Calcifediol, thuốc tương tự vitamin D, rất cần thiết trong vận chuyển calci từ ruột và trong chuyển hóa xương; có vai trò chủ yếu đối với ruột để làm tăng khả năng hấp thụ calci, phosphat và đối với xương để khoáng hóa.

Tuy calcifediol có hoạt tính gấp 2 - 5 lần so với cholecalciferol hoạt hóa để điều trị còi xương, kích thích hấp thu calci và huy động calci từ xương, nhưng hoạt tính gia tăng này vẫn chưa đủ để tác động vào các chức năng ở nồng độ sinh lý. Phải dùng liều cao calcifediol mới có thể tăng nồng độ calci trong huyết thanh.

Dược động học

Calcifediol dùng theo đường uống, được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Sự có mặt của mật là rất cần thiết cho việc hấp thu đầy đủ vitamin D trong ruột, sự hấp thu có thể giảm ở những người khả năng hấp thu chất béo kém. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống, từ 4 - 8 giờ. Calcifediol vận chuyển gắn với một alpha-globulin đặc hiệu và có nửa đời khoảng 16 ngày (10 ngày đến 22 ngày). Sau khi dùng uống, khoảng thời gian tác dụng từ 15 đến 20 ngày (tăng lên 2 - 3 lần ở người suy thận). Thuốc phân bố trong sữa rất ít (trẻ nhỏ bú mẹ hoàn toàn và không ra nắng cần phải bổ sung vitamin D), đào thải qua mật và phân, chỉ có một phần nhỏ qua nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh còi xương hoặc nhuyễn xương do không đủ dinh dưỡng (thường ergocalciferol hoặc cholecalciferol được chọn vì rẻ tiền hơn).

Loạn dưỡng xương do thận hoặc giảm calci huyết thứ phát do suy thận mạn.

Còi xương hoặc nhuyễn xương do dùng thuốc chống co giật (phenobarbital và/hoặc phenytoin) lâu dài.

Loãng xương do dùng corticosteroid kéo dài.

Loãng xương tiên phát (thường dùng calcitriol).

Ngoài ra, các chỉ định khác như còi xương kháng vitamin D (giảm calci và phosphat huyết mang tính gia đình), còi xương phụ thuộc vitamin D, giảm năng tuyến cận giáp hoặc giả giảm năng tuyến cận giáp, nếu dùng ergocalciferol hoặc cholecalciferol hoặc calcifediol, phải dùng liều cao nên có nhiều nguy cơ nhiễm độc. Do đó, các thuốc tương tự vitamin D khác (calcitriol, dihydrotachysterol…) thường được ưa dùng hơn.

Chống chỉ định

Những người bệnh có mẫn cảm với vitamin D hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức; tăng calci huyết; có dấu hiệu ngộ độc vitamin D, loạn dưỡng xương do thận kèm theo tăng phosphat huyết; vôi hóa di căn (metastatic calcification).

Thận trọng

Để tránh nguy cơ quá liều, phải kiểm tra calci niệu, calci huyết, 1 - 3 tháng từ sau khi bắt đầu điều trị. Sau đó, cứ cách 3 tháng lại kiểm tra 1 lần (trong trường hợp điều trị kéo dài).

- Nếu calci huyết > 105mg (2,62 mmol/lít): Phải ngừng điều trị ít nhất 3 tuần.
- Nếu calci niệu > 4mg/kg/ngày (0,1 mmol/kg/ngày): Phải cho uống nhiều nước ít chất khoáng mỗi ngày (2 lít ở người lớn) và tạm ngừng điều trị vitamin D.

Phải theo dõi cẩn thận calci huyết thanh, ít nhất hàng tuần, trong khi điều chỉnh liều dùng.

Phải ngừng thuốc nếu xuất hiện tăng calci huyết.

Thuốc tương tự vitamin D phải dùng thận trọng cho người đang điều trị glycosid tim, vì tăng calci huyết ở các người bệnh này có thể dẫn đến loạn nhịp tim. Phải kiểm tra calci huyết hai lần một tuần ở người bệnh dang dùng đang dùng digitalis.

Các thuốc tương tự vitamin D không được dùng đồng thời.

Trước khi điều trị vitamin D, nồng độ phosphat tăng cao trong huyết thanh cần được kiểm soát để giảm nguy cơ vôi hóa các mô mềm và thành mạch.

Sử dụng rất thận trọng cho trẻ em và người suy thận, sỏi thận, bệnh tim do có thể tăng nguy cơ tổn hại các cơ quan đó khi xảy ra tăng calci huyết.

Trẻ đang bú mẹ có sử dụng liệu pháp vitamin D để chữa bệnh phải được theo dõi kiểm tra cẩn thận về tăng calci huyết và những biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc vitamin D.

Thời kỳ mang thai

Phải thận trọng khi dùng calcifediol cho người mang thai, vì vitamin D nói chung gây độc cho thai. Tăng calci huyết trong khi mang thai có thể gây dị tật cho bào thai và giảm năng tuyến cận giáp cho trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, nguy cơ cho bào thai ở người mẹ bị suy tuyến cận giáp mà không được điều trị được coi là nguy hiểm hơn nguy cơ tăng calci huyết do điều trị bằng vitamin D.

Thời kỳ cho con bú

Sự an toàn của calcifediol đối với người cho con bú chưa được xác định. Thuốc phân bố trong sữa và nồng độ đó cũng xuất hiện trong trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn các ADR liên quan đến dùng quá liều vitamin D. Chưa xác định được tần suất xuất hiện các ADR. Có thể xảy ra các ADR:

Tim mạch: Loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Thần kinh trung ương: Vô cảm, đau đầu, hạ thân nhiệt, tâm thần, rối loạn giác quan, buồn ngủ.

Da: Hồng ban đa dạng, ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, ngừng phát triển, tăng calci huyết, tăng magnesi huyết, tăng phosphat huyết, giảm dục vọng, uống nhiều.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, táo bón, vị kim loại, buồn nôn, nôn, viêm tụy, đau dạ dày, sụt cân, khô miệng.

Sinh dục, tiết niệu: Đái đêm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Gan: Tăng ALT, AST.

Tại chỗ: Đau ở vùng tiêm

Thần kinh - cơ - xương: Đau xương, đau cơ, loạn dưỡng, vôi hóa các mô mềm, yếu cơ.

Mắt: Viêm màng tiếp hợp, sợ ánh sáng.

Thận: Đái ra albumin, tăng urê huyết, tăng creatinin huyết, đái nhiều, vôi hóa thận.

Hô hấp: Chảy nước mũi.

Các biểu hiện khác: Phản ứng dị ứng.

Những triệu chứng liên quan đến tăng calci huyết có thể bao gồm nôn, chán ăn, đau đầu, táo bón, đái nhiều, đổ mồ hôi trộm, khát nước, buồn ngủ, chóng mặt, ngứa, mệt mỏi, giảm thể trọng. Trẻ nhỏ và trẻ em dễ mắc các tác dụng phụ độc hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong khi điều trị, phải theo dõi tăng calci huyết hàng tuần.

Nếu tăng calci huyết thì phải ngừng dùng thuốc; hoặc nếu thấy các biểu hiện sớm nhiễm độc vitamin D như đau xương, táo bón (thường gặp ở trẻ em, thiếu niên); ỉa chảy, buồn ngủ, khô miệng, đau đầu, khát nhiều, đái nhiều lần, nhất là về đêm, chán ăn, đau cơ, buồn nôn, nôn thì phải ngừng ngay điều trị. Kiểm tra calci huyết và calci niệu.

Điều trị các tác dụng phụ được khuyến cáo như sau:

Quá liều vitamin D: Phải ngừng ngay vitamin D, cho chế độ ăn nghèo calci và cho uống hoặc tiếp nhiều nước.

Nếu tăng calci huyết vẫn kéo dài: Có thể cho prednison. Nếu tăng calci huyết nặng, có thể điều trị bằng calcitonin, etidronat, pamidronat hoặc gali nitrat.

Cơn tăng calci huyết: Cần phải truyền tĩnh mạch dung dịch muối để tăng bài tiết calci, dùng hoặc không dùng một thuốc lợi niệu quai.

Loạn nhịp tim: Có thể điều trị bằng một liều nhỏ kali, kèm theo giám sát liên tục tim.

Liệu pháp có thể cho lại với liều thấp hơn khi nồng độ calci huyết trở lại bình thường. Nồng độ calci huyết thanh hoặc nước tiểu phải được định lượng 2 lần/tuần sau khi thay đổi liều.

Liều lượng và cách dùng

Liều cho người lớn và thanh thiếu niên:

Liều uống khởi đầu cho người lớn là 300 - 350 microgam mỗi tuần, uống một lần mỗi ngày hoặc cách một ngày, uống trong 4 tuần. Cứ sau 4 tuần, liều có thể tăng thêm nếu cần.

Hầu hết người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 microgam mỗi ngày, hoặc 100 - 200 microgam, uống cách một ngày một lần. Ở người bệnh có nồng độ calci huyết bình thường có thể chỉ cần liều thấp 20 microgam, dùng cách ngày là đủ.

Nhuyễn xương:

Do dinh dưỡng: 2 - 5 giọt/ngày (10 - 25 microgam/ngày)

Do kém hấp thu và do các thuốc chống co giật: 4 -10 giọt/ngày (20 - 50 microgam/ngày)

Thiếu vitamin D: 2 - 5 giọt /ngày (10 - 25 microgam/ngày)

Dự phòng các rối loạn calci:

Do corticosteroid: 1 - 4 giọt/ ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày)

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày)

Liều cho trẻ em (Theo dõi calci niệu và calci huyết).

Trẻ em đến 2 tuổi: Uống 20 - 50 microgam/ngày,

Trẻ em 2 tuổi đến 10 tuổi: Uống 50 microgam/ ngày,

Bệnh giảm năng tuyến cận giáp: Dùng một liều 3 - 6 microgam/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày cho trẻ dưới 10 tuổi.

Trẻ 10 tuổi hoặc lớn hơn dùng liều như người lớn.

Hiếm khi xảy ra trường hợp chỉ thiếu vitamin D, nên sản phẩm phối hợp các vitamin thường được sử dụng trong các trường hợp nhằm bổ sung vitamin.

Còi xương do dinh dưỡng: 2 - 4 giọt/ ngày(10 - 20 microgam/ngày).

Dự phòng rối loạn calci:

Do corticosteroid liệu pháp: 1 - 4 giọt/ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày)

Tương tác thuốc

Orlistat có thể làm chậm hấp thu vitamin D, nếu uống cách xa ít nhất 2 giờ.

Các thuốc chống động kinh có thể làm tăng nhu cầu dùng vitamin D (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon). Nếu dùng kéo dài phenytoin và các thuốc chống co giật khác như phenobarbital có thể gây cảm ứng enzym cytochrom dẫn đến phá hủy cholecalciferol (vitamin D_3) và làm rối loạn chuyển hóa vitamin D và calci, nên có thể gây loãng xương.

Không dùng calcifediol cùng với các thuốc kháng acid có chứa magnesi vì nguy cơ bị tăng magnesi trong máu do tăng hấp thu magnesi ở ruột.

Các thuốc gây hạ calci huyết là: Glucocorticoid, thuốc chống động kinh, cisplatin, bisphosphonat.

Các thuốc corticosteroid có thể làm mất tác dụng của vitamin D.

Nguy cơ gây tăng calci huyết nếu vitamin D được dùng phối hợp với các thiazid lợi tiểu, lithi, tamoxifen phosphat, calci và phải kiểm soát nồng độ calci huyết trong những trường hợp này.

Các thuốc kháng acid chứa nhôm sử dụng kéo dài kết hợp với vitamin D có thể làm tăng mức nhôm trong máu và dẫn tới ngộ độc xương do nhôm, đặc biệt ở bệnh nhân viêm thận mãn.

Rifampicin và isoniazid có thể làm giảm hiệu lực của vitamin D.

Độ ổn định và bảo quản

Calcifediol phải được bảo quản trong chai, hộp kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40ºC, tốt nhất là ở nhiệt độ 15 - 30ºC.

Nang calcifediol có hạn sử dụng 24 tháng nếu giữ ở nhiệt độ 15 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Giống như tất cả các chất chuyển hóa của vitamin D, calcifediol dùng quá liều sẽ gây tăng calci huyết và có thể tăng calci niệu. Điều trị quá liều được khuyến cáo như sau:

Khi quá liều phải ngừng thuốc cho đến khi calci huyết trở lại mức bình thường.

Nếu tăng calci huyết vẫn dai dẳng, có thể được dùng prednison. Trường hợp tăng calci huyết nặng có thể điều trị với calcitonin, etidronat, pamidronat hoặc gali nitrat.

Đối với cơn tăng calci huyết cần truyền dung dịch muối để tăng thải trừ calci.

Nếu bị loạn nhịp tim có thể điều trị với những liều nhỏ kali kèm theo dõi tim liên tục.

Có thể điều trị vitamin D trở lại ở liều thấp khi nồng độ calci huyết thanh trở về mức bình thường.

Phải xác định nồng độ calci trong huyết thanh hoặc nước tiểu 2 lần mỗi tuần sau khi thay đổi liều.

CANDESARTAN CILEXETIL

Tên chung quốc tế: Candesartan cilexetil.

Mã ATC: C09C A06.

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 4mg, 8mg, 16mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và tranh chấp với angiotensin II vào thụ thể AT_1 ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.

Candesartan không có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: angiotensin converting enzym), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan và các thuốc ức chế ACE, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan cilexetil bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.

Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch.

Phong bế thụ thể AT_1 của angiotensin II làm ức chế điều hòa ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16mg/lần/ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần.

Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ II kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ II được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16mg không thấy tác động đến glucose - huyết hoặc lipid - huyết.

Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người

bệnh có phân suất tống máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì). Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tính chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân ngay ở chỗ liên kết ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa để chuyển thành chất có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch và khoảng 14% khi dùng dưới dạng viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ. Với liều điều trị, nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính với liều dùng. Không có sự khác biệt về dược động học giữa hai giới tính. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi thức ăn.

Phân bố: Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,13 lít/kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua được nhau thai và phân bố vào thai.

Thải trừ: Candesartan được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận và mật, chỉ một phần nhỏ qua gan tạo thành chất chuyển hóa bất hoạt. Nửa đời thải trừ pha cuối của candesartan khoảng 9 giờ. Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Candesartan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil ghi dấu ^{14}C, khoảng 33% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 67% trong phân. Còn khi tiêm tĩnh mạch candesartan ghi dấu ^{14}C, tỷ lệ trong nước tiểu và phân tương ứng khoảng 59% và 36%.

Trẻ em dưới 18 tuổi: chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Nồng độ candesartan trong huyết tương ở người cao tuổi cao hơn người trẻ tuổi khi dùng liều giống nhau (nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80% so với người trẻ tuổi). Dược động học của candesartan diễn biến tuyến tính ở người cao tuổi. Candesartan và chất chuyển hóa không hoạt tính không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều ngày uống 1 lần, lặp lại nhiều ngày. Không cần điều chỉnh liều đầu tiên.

Suy thận: Ở người tăng huyết áp có suy thận, nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao. Sau khi uống nhiều liều, AUC và nồng độ đỉnh tăng khoảng gấp đôi ở người suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m^2) so với người có chức năng thận bình thường. Candesartan không loại bỏ được bằng thẩm phân máu. Không cần điều chỉnh liều ban đầu.

Suy tim kèm suy thận: $AUC_{0 - 72 \text{ giờ}}$ cao hơn theo thứ tự là 36% và 65% so với tổn thương thận nhẹ và vừa. Nồng độ tối đa cao hơn theo thứ tự là 15% và 55% so với suy thận nhẹ và vừa.

Suy gan nhẹ và vừa được so sánh với người khỏe sau khi uống 1 liều đơn 16mg candesartan: AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan vừa. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan vừa.

Suy tim: Dược động học ở người suy tim tương tự như ở người cao tuổi khỏe mạnh.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim: Điều trị suy tim độ II - III theo phân loại của Hội tim New York (New York Heart Association: NYHA II - III) ở bệnh nhân có suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tống máu ≤ 40%), để giảm tử vong do tim mạch và để giảm số lần phải nằm viện do suy tim, dùng phối hợp với thuốc ức chế ACE ở người bệnh đang điều trị 1 thuốc ức chế ACE nhưng chưa đỡ, hoặc khi bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế ACE.

Chống chỉ định

Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30mg/lít) hoặc hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút (tính theo công thức cockcroft).

Thận trọng

Tác động trên tim mạch: Thuốc có thể gây tụt huyết áp. Nguy cơ này sẽ tăng trên các bệnh nhân mất nước mất muối, sử dụng lợi tiểu kéo dài, suy tim, thẩm tách máu. Đối với bệnh nhân suy tim, có thể cần giảm tạm thời liều lượng của candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu, đồng thời cần giám sát chặt chẽ huyết áp trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Các phản ứng mẫn cảm: Phản ứng kiểu phản vệ và/hoặc phù mạch, đã được báo cáo sau khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, trong đó có candesartan. Vì vậy, candesartan không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch dù có hoặc không có liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE hay các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Tác động trên thận: Do hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAA) có vai trò quan trọng trong duy trì áp lực lọc cầu thận, các thuốc tác động lên hệ RAA (thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II - kể cả candesartan cilexetil) có nguy cơ ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận. Đặc biệt, trên các bệnh nhân suy tim, quá trình tưới máu thận đã bị hạn chế, nếu sử dụng các thuốc này, có thể làm ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng thận (gây thiểu niệu, tăng urê huyết tiến triển,

suy thận, thậm chí tử vong). Đã có báo cáo về phản ứng có hại (ADR) là tăng creatinin huyết thanh, do đó phải dừng thuốc trên bệnh nhân suy tim dùng candesartan cilexetil. Do đó, cần giám sát chặt chẽ creatinin huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó. Các bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân dùng đồng thời thuốc lợi tiểu cũng là những trường hợp tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng các thuốc tác động trên hệ RAA.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các bệnh nhân suy tim sung huyết sử dụng candesartan cilexetil, đặc biệt nếu dùng phối hợp với các thuốc ức chế ACE và/hoặc các thuốc lợi tiểu giảm thải kali (như spironolacton). Cần giám sát kali huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Thận trọng khi phải phẫu thuật lớn, phải gây mê có nguy cơ tụt huyết áp.

Thời kỳ mang thai

Nguy cơ tử vong, dị tật cho thai nhi/ trẻ sơ sinh: Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chưa thấy tai biến khi dùng candesartan trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng cần phải ngừng candesartan càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai. Sau khi candesartan cilexetil được phép lưu hành trên thị trường, đã có ca báo cáo về độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc này trong thai kỳ.

Theo phân loại của FDA, candesartan cilexetil xếp nhóm C (3 tháng đầu thai kỳ) và nhóm D (3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu candesartan có tiết vào sữa mẹ hay không. Do tiềm tàng nguy cơ có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị tăng huyết áp: ADR thường nhẹ, nhất thời và tương đương với nhóm chứng (dùng giả dược placebo). Tần suất ADR không liên quan đến tuổi và liều. Tỷ lệ phải ngừng thuốc (2,4%) tương tự như nhóm dùng giả dược (2,6%).

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10

Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

Tăng kali huyết.

Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.

Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.

Cơ xương: Đau cơ, khớp.

Thận: Suy thận.

Điều trị suy tim: Liều dùng tới 32mg/ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ, tự hết. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticosteroid, kháng histamin...

Đối với điều trị suy tim, cần ngừng thuốc.

Hạ huyết áp: Cần truyền dịch.

Liều lượng và cách dùng

Candesartan cilexetil được dùng đường uống, có thể uống lúc đói hoặc no.

Tăng huyết áp:

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Liều khởi đầu cho người lớn (kể cả người cao tuổi) là 8mg ngày một lần (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn là 16mg ngày một lần). Cứ sau mỗi 4 tuần, nếu huyết áp giảm chưa đạt yêu cầu và bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc thì tăng liều thêm 8mg/ngày cho đến khi huyết áp giảm đạt yêu cầu hoặc đến liều tối đa 32mg/ngày (dùng 1 - 2 lần). Không dùng liều lớn hơn 32mg/ngày vì liều cao hơn không làm tăng tác dụng. Nếu liều 32mg/ngày vẫn không có tác dụng thì điều trị phối hợp hoặc thay thuốc khác. Ở liều có tác dụng, huyết áp thường giảm sau 2 tuần và giảm tối đa sau 4 - 6 tuần.

Liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan là 2mg/ngày, suy thận hoặc giảm thể tích nội mạch là 4mg/ngày.

Liều duy trì: Trong khi điều chỉnh liều, nếu huyết áp giảm đạt yêu cầu thì dùng liều duy trì, có thể 8 đến 32mg/ngày tùy cá thể, dùng một lần hoặc chia hai lần mỗi ngày.

Suy tim:

Liều khởi đầu: 4mg/lần, ngày một lần. Cứ sau mỗi hai tuần nếu không đáp ứng có thể tăng liều gấp đôi đến tối đa 32mg/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được. Cần giám sát chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân trong quá trình tăng liều.

Tương tác thuốc

Lithi: Candesartan làm tăng nồng độ của lithi trong huyết thanh. Cần giám sát chặt chẽ nồng độ của lithi khi dùng đồng thời hai thuốc.

Chưa thấy tương tác có ý nghĩa giữa candesartan với các thuốc tim mạch như digoxin, enalapril, nifedipin; với thuốc chống đông máu như wafarin; với thuốc chống tăng glucose huyết như glyburid; với các thuốc tránh thai uống; với các thuốc cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym cytochrom P_{450}.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30°C), trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phế vị.

Loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa: Cân nhắc dùng than hoạt tính.

Nếu xảy ra triệu chứng hạ huyết áp, phải tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ như truyền natri clorid 0,9%, 10 - 20 ml/kg, dùng dopamin, epinephrin.

Giám sát bệnh nhân: Giám sát các dấu hiệu sống, chức năng thận, enzym gan.

Thẩm phân máu không thải loại được candesartan do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

Thông tin quy chế

Candesartan cilexetil có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CARBIDOPA - LEVODOPA

Tên chung quốc tế: Carbidopa - levodopa.

Mã ATC: N04B A02.

Loại thuốc: Thuốc chống bệnh Parkinson; thuốc chống loạn động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng nhanh 10 - 100 (10 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 250 (25 mg carbidopa/250 mg levodopa).

Viên nén giải phóng chậm 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 50 - 200 (50 mg carbidopa/200 mg levodopa).

Viên nén 25 mg carbidopa (cho những người chỉ cần bổ sung riêng carbidopa để ngăn ngừa những tác dụng không mong muốn của levodopa).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carbidopa - levodopa là thuốc được dùng để điều trị bệnh Parkinson (bệnh liệt rung). Nguyên nhân gây bệnh Parkinson là do thiếu hụt dopamin, chất dẫn truyền thần kinh ở thể vân nằm ở đáy não có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực cơ. Không thể đưa dopamin vào cơ thể để chữa bệnh Parkinson được vì dopamin không qua được hàng rào máu - não.

Levodopa là tiền chất trực tiếp của dopamin, có tác dụng giống như dopamin. Khi được đưa vào cơ thể, levodopa qua được hàng rào máu - não và được chuyển hóa thành dopamin tại các hạch đáy não nên bù lấp được sự thiếu hụt dopamin ở các nhân đáy não có vai trò trong điều hòa trương lực cơ. Khi uống levodopa, thuốc chuyển nhanh thành dopamin cả ở các mô khác ngoài não, chỉ còn một phần nhỏ liều dùng được vận chuyển dưới dạng không đổi tới hệ thần kinh trung ương; do đó phải dùng levodopa liều cao mới có hiệu quả điều trị bệnh Parkinson. Tuy nhiên, các tác dụng phụ của levodopa có nhiều và phụ thuộc vào liều dùng, nhất là ở người cao tuổi và khi phải dùng thuốc dài ngày.

Carbidopa là chất ức chế enzym decarboxylase (enzym khử carboxyl) ngăn cản khử carboxyl của levodopa ở ngoại vi, làm tăng lượng levodopa trong máu nên làm tăng lượng levodopa vào não. Carbidopa không ảnh hưởng tới chuyển hóa của levodopa trong não vì không qua được hàng rào máu - não. Carbidopa dùng một mình với liều thông thường có rất ít hoặc không có hoạt tính dược lý. Dùng carbidopa kết hợp với levodopa sẽ không phải dùng liều levodopa quá cao nên phòng ngừa và giảm thiểu được những tác dụng phụ của levodopa và do đó củng cố vai trò của levodopa. Do đó, trong thực hành hiện nay, bao giờ cũng kết hợp levodopa với carbidopa. Một số người bệnh đáp ứng kém với levodopa đã

được cải thiện hơn khi thay thế bằng carbidopa - levodopa. Điều này có thể do tác dụng của carbidopa làm giảm sự khử carboxyl ngoại vi của levodopa hơn là do tác dụng tiên phát của carbidopa trên hệ thần kinh. Chế phẩm kết hợp này ít gây buồn nôn và nôn hơn so với levodopa. Tuy nhiên, người bệnh đáp ứng không đều với levodopa cũng đáp ứng không tốt với trị liệu kết hợp carbidopa - levodopa.

Carbidopa không làm giảm những tác dụng không mong muốn do tác dụng trung ương của levodopa.

Dạng viên nén carbidopa - levodopa giải phóng chậm có tác dụng làm nồng độ levodopa ổn định hơn so với nồng độ đạt được khi uống dạng bào chế thông thường. Dạng viên nén giải phóng chậm có ích trong một số trường hợp, nhưng không dự đoán được hấp thu của thuốc.

Dược động học

Levodopa được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa, chủ yếu là ở ruột non, rất ít ở dạ dày. Do sự khử carboxyl xảy ra ở thành dạ dày là nơi có chứa thức ăn, nhất là thức ăn có nhiều protein nên sẽ làm giảm lượng levodopa hấp thu. Ở ruột, gan, thận, levodopa nhanh chóng bị L-amino acid decarboxylase khử carboxyl trở thành dopamin, sau đó dopamin lại được chuyển hóa thành acid dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Các con đường chuyển hóa khác là con đường O-methyl-hóa, chuyển amin, oxy-hóa tạo thành nhiều chất chuyển hóa trong đó có noradrenalin, 3-O-methyldopa. Chất này có thể được tích tụ trong hệ thần kinh trung ương do có nửa đời tương đối dài. Nửa đời của levodopa là từ 30 đến 60 phút. Nếu có chất ức chế decarboxylase (như carbidopa), con đường chuyển hóa chính của levodopa là tạo thành 3-O-methyldopa nhờ enzym catechol-O-methyltransferase.

Khả dụng sinh học của levodopa là 30% khi không có carbidopa. Khi dùng viên nén giải phóng nhanh 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là 99%. Nồng độ đỉnh huyết tương là 3,2 ± 1,1 mg/lít ở 0,7 ± 0,3 giờ. Khi dùng viên nén giải phóng chậm 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là 71 ± 24%, tăng lên khi có thức ăn. Đỉnh huyết tương là 1,14 ± 0,42 mg/lít ở 2,4 ± 1,2 giờ. Carbidopa làm tăng gấp 4 - 5 lần nồng độ huyết tương của levodopa, nhưng không ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến nửa đời của thuốc này.

Thể tích phân bố của levodopa là 1,09 ± 0,59 lít/kg; độ thanh thải là 0,28 ± 0,06 lít/giờ/kg. Nửa đời của levodopa là khoảng 1 giờ, của carbidopa là 1 - 2 giờ; nhưng khi phối hợp levodopa và carbidopa thì nửa đời của levodopa tăng lên đến 1,5 - 2 giờ.

Khoảng 80% liều levodopa uống được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Một lượng nhỏ levodopa được thải theo phân dưới dạng không bị thay đổi. Levodopa qua được nhau thai và được bài tiết vào sữa.

Chỉ định

Viên nén carbidopa - levodopa được chỉ định trong điều trị triệu chứng bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson sau viêm não, hội chứng Parkinson sau nhiễm độc carbon monoxyd và nhiễm độc mangan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với carbidopa hoặc levodopa.

Glôcôm góc hẹp.

Không được dùng đồng thời những thuốc ức chế monoamin oxydase với carbidopa - levodopa. Phải ngừng dùng những thuốc ức chế này ít nhất hai tuần trước khi bắt đầu trị liệu với carbidopa - levodopa.

Vì levodopa có thể hoạt hóa u melanin ác tính nên không được dùng levodopa cho những người bệnh có thương tổn da nghi ngờ, không chẩn đoán hoặc có bệnh sử của bệnh u melanin (u hắc tố).

Thận trọng

Khi dùng carbidopa - levodopa, cần đánh giá định kỳ chức năng gan, tạo máu, tim mạch và thận trọng khi điều trị lâu dài.

Khi người bệnh đang dùng levodopa, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu điều trị với carbidopa - levodopa. Phải dùng thay thế carbidopa - levodopa với liều khoảng 25 % liều levodopa dùng trước đó.

Cũng như levodopa, chế phẩm kết hợp này có thể gây những động tác không hữu ý và rối loạn tâm thần, có thể do tăng dopamin ở não sau khi dùng levodopa.

Phải thận trọng khi sử dụng levodopa cũng như với chế phẩm kết hợp cho những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất.

Phải theo dõi cẩn thận tất cả người bệnh về sự xuất hiện trầm cảm kèm theo xu hướng tự sát. Cần điều trị thận trọng những người có tiền sử loạn thần hoặc đang loạn thần.

Carbidopa cho phép đưa nhiều levodopa hơn tới não; vì vậy, chứng loạn động do tăng dopamin có thể xảy ra sớm hơn với những liều carbidopa - levodopa thấp hơn so với levodopa.

Phải thận trọng khi dùng carbidopa - levodopa cho người có bệnh tim mạch hoặc bệnh phổi nặng, hen phế quản, bệnh thận, gan hoặc nội tiết.

Cũng như với levodopa, khi dùng chế phẩm kết hợp này có thể xảy ra chảy máu đường tiêu hóa ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày, tá tràng.

Đã có báo cáo về hội chứng an thần kinh ác tính gồm co cứng cơ, tăng thân nhiệt, rối loạn tâm thần và tăng creatin phosphokinase huyết thanh khi ngừng đột ngột những thuốc chống Parkinson.

Vì hội chứng cai thuốc có thể xảy ra, phải theo dõi cẩn thận người bệnh khi giảm đột ngột liều lượng hoặc ngừng dùng carbidopa - levodopa, đặc biệt khi người bệnh đang dùng thuốc an thần.

Dùng thuốc vào các bữa ăn có thể gây cản trở hoặc làm giảm rối loạn tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng carbidopa - levodopa cho người mang thai khi lợi ích dự tính đạt được lớn hơn nguy hại có thể xảy ra đối với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Không biết thuốc có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng carbidopa - levodopa cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Làm sai kết quả của một số xét nghiệm: Nồng độ iod gắn với protein tăng; nồng độ acid uric trong máu và trong nước tiểu tăng (đo bằng sắc kế); phản ứng dương tính giả khi định tính glucose niệu (phương pháp sulfat đồng); phản ứng âm tính giả định tính glucose niệu (phương pháp dùng glucose oxydase); phản ứng dương tính giả định tính ceton niệu (phương pháp dùng natri nitroprussid); nồng độ catecholamin niệu cao (phương pháp Hingerty).

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Lo âu, lú lẫn, trạng thái kích thích, trầm cảm, mất trí nhớ, mất ngủ, mệt mỏi, ảo giác, mất điều phối, rối loạn trương lực, loạn động.

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, hồi hộp, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chảy máu đường tiêu hóa, nuốt khó.

Mắt: Mờ mắt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét tá tràng.

Hô hấp: Thở nhanh, nhịp thở bất thường, chảy nước mũi.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện, đái rắt, nước tiểu đục.

Mắt: Nhìn mở, nhìn một thành hai, giãn hoặc co đồng tử.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết hoặc không tan huyết

Thần kinh - cơ: Nhức đầu, chuột rút, yếu cơ, nhiều mồ hôi, da và răng đen, tăng hoặc giảm cân, phù, rụng tóc, cương cứng dương vật, chảy máu sau mãn kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra loạn động, cần giảm liều.

Ở những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất, phải theo dõi đặc biệt cẩn thận chức năng tim trong thời gian điều chỉnh liều lượng ban đầu, cần có phương tiện dự phòng và điều trị tăng cường về tim.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng chế phẩm kết hợp cho phép uống liều levodopa thấp hơn.

Vì carbidopa ngăn ngừa sự mất tác dụng của levodopa do pyridoxin, nên có thể sử dụng carbidopa - levodopa cho những người bệnh đang dùng bổ sung pyridoxin (vitamin B_6).

Trong điều trị lâu dài, những chất chuyển hóa độc hại của levodopa có thể làm bệnh trầm trọng thêm và do đó điều quan trọng là giữ liều carbidopa - levodopa càng thấp càng tốt. Khi điều trị kết hợp với bromocriptin, pergolid hoặc selegilin có thể cho phép dùng liều thấp hơn. Nếu bệnh tiến triển, có thể cần liệu pháp phụ thêm với một thuốc ức chế MAO - B hoặc một thuốc chủ vận của dopamin để làm giảm tần suất những dao động do loạn động hoặc loạn trương lực cơ gây nên.

Carbidopa làm bão hòa dopa decarboxylase ngoại vi với liều khoảng 70 đến 100 mg một ngày. Những người bệnh dùng liều carbidopa ít hơn có nhiều khả năng hay bị buồn nôn và nôn.

Liều dùng carbidopa - levodopa cần được lựa chọn cẩn thận theo tình trạng bệnh, đáp ứng và dung nạp thuốc của từng bệnh nhân. Phải bắt đầu từ liều ban đầu thấp nhất có tác dụng. Bệnh Parkinson là bệnh tiến triển từ từ nên cần định kỳ đánh giá tình trạng bệnh để điều chỉnh trị liệu. Theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân khi phải giảm liều đột ngột hoặc phải ngừng thuốc do có nguy cơ xuất hiện phức hợp triệu chứng giống như hội chứng an thần kinh ác tính.

Liều dùng:

Liều bắt đầu thông thường:

Liều bắt đầu được khuyên là 10 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày 3 đến 4 lần; hoặc 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba lần. Khi cần thiết có thể tăng liều mỗi lần thêm 25 mg carbidopa/100 mg levodopa hàng ngày hoặc hai ngày một lần, cho tới khi đạt liều hàng ngày tối đa là 200 mg carbidopa/800 mg levodopa.

Cách chuyển đổi từ levodopa sang carbidopa - levodopa: Phải ngừng dùng levodopa ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu dùng chế phẩm kết hợp carbidopa - levodopa.

Những người bệnh đang dùng dưới 1500 mg levodopa/ngày nên bắt đầu với liều 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần.

Liều bắt đầu cho phần lớn người bệnh đang dùng trên 1500 mg levodopa nên là 25 mg carbidopa/250 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần. Liều giới hạn thông thường kê đơn cho người lớn: Tối đa 200 mg carbidopa và 2 g levodopa/ngày.

Liều duy trì:

Xác định liều lượng theo từng người bệnh và điều chỉnh tùy theo tác dụng điều trị mong muốn. Mỗi ngày nên dùng ít nhất 70 đến 100 mg carbidopa/280 đến 400 mg levodopa.

Dùng viên nén giải phóng chậm:

Sinh khả dụng của viên nén giải phóng chậm thấp hơn, đòi hỏi phải tăng trung bình 25% liều hàng ngày của levodopa so sánh với viên nén carbidopa - levodopa không giải phóng chậm.

Hướng dẫn chuyển đổi ban đầu từ viên nén sang viên giải phóng chậm carbidopa và levodopa:

Tổng liều levodopa/ ngày (mg)	**Liều lượng gợi ý viên giải phóng chậm carbidopa/levodopa** (dựa trên hàm lượng levodopa)
300 - 400	200 mg, 2 lần/ngày
500 - 600	300 mg, 2 lần/ngày hoặc 200 mg, 3 lần/ngày
700 - 800	Tổng liều 800 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (300 mg sáng, 300 mg trưa và 200 mg chiều)
900 - 1000	Tổng liều 1000 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (400 mg sáng, 400 mg trưa và 200 mg chiều)

Tương tác thuốc

Các thuốc làm giảm hấp thu levodopa: Atropin, biperiden, muối sắt.

Các thuốc làm giảm tác dụng của carbidopa - levodopa: Phenothiazin, butyrophenon, phenytoin và papaverin có thể làm giảm tác dụng điều trị của carbidopa- levodopa. Không nên dùng đồng thời các thuốc này với carbidopa - levodopa.

Carbidopa - levodopa làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc: Acetazolamid, amilorid, atenolol, captopril, furosemid, glyceryl trinitrat, hydralazin, hydroclorothiazid, isorbid dinitrat, methyldopa, natri nitroprussiat, nifedipin, prazosin, propranolol, reserpin, spironolacton, timolol, verapamil. Cần phải điều chỉnh liều lượng của thuốc chống tăng huyết áp ở những bệnh nhân này.

Các thuốc đối kháng tác dụng của levodopa: Clorpromazin, clonazepam, diapezam, fluphenazin, haloperidol, methyldopa, pyridoxin, reserpin (reserpin dùng đồng thời làm giảm tác dụng của levodopa nên tránh dùng cùng lúc hai thuốc này).

Thuốc gây mê toàn thân (cyclopropan, halogen hydrocarbon) dùng đồng thời với carbidopa -levodopa có thể gây loạn nhịp tim. Nên dùng thuốc gây mê loại khác ở người dùng levodopa.

Metoclopramid làm thức ăn mau ra khỏi dạ dày do đó làm tăng sinh khả dụng của levodopa nhưng lại làm tăng các triệu chứng của bệnh Parkinson vì tác dụng đối kháng lên các thụ thể dopamin.

Các isoniazid có thể đối kháng với tác dụng điều trị của levodopa. Cần theo dõi đáp ứng với thuốc của bệnh nhân.

Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng và carbidopa - levodopa có thể gây những tác dụng không mong muốn bao gồm tăng huyết áp và loạn động.

Selegilin (thuốc ức chế MAO-B) có thể làm tăng những tác dụng không mong muốn của levodopa và có thể cần phải giảm liều carbidopa - levodopa 10 - 30 % khi bắt đầu dùng selegilin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén carbidopa - levodopa ở nhiệt độ 15 - 30 oC, và tránh ánh sáng.

Đựng thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng, xa tầm tay trẻ em.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều cấp tính carbidopa - levodopa về cơ bản giống như điều trị quá liều cấp tính levodopa; tuy nhiên pyridoxin không làm mất tác dụng của chế phẩm này.

Có thể dùng những biện pháp hỗ trợ chung, cùng với rửa dạ dày ngay nếu uống chưa lâu. Cần truyền dịch tĩnh mạch một cách thận trọng và duy trì thông khí thích hợp. Cần theo dõi điện tâm đồ và quan sát người bệnh cẩn thận về loạn nhịp tim; nếu cần thiết, phải dùng liệu pháp chống loạn nhịp thích hợp.

Phải xem xét khả năng người bệnh có thể đã dùng những thuốc khác cùng với viên nén carbidopa - levodopa. Không biết rõ giá trị của thẩm tách khi quá liều carbidopa - levodopa.

Thông tin bổ sung

Về những nguyên tắc hướng dẫn trong điều trị bệnh Parkinson, xem thêm:

Bromocriptin (để làm giảm nguy cơ loạn động và hiệu ứng " tiến - thoái", hoặc đôi khi là liệu pháp đơn, dùng cho người bệnh trẻ tuổi).

Apomorphin (để chẩn đoán cũng như chống lại những dao động vận động "tiến - thoái").

Thuốc ức chế monoamin oxydase: Selegilin, để phong bế MAO-B là enzym cần thiết phân giải dopamin trong hệ thần kinh trung ương. Selegilin kéo dài nửa đời của dopamin và làm giảm nhu cầu về levodopa.

Amantadin, không có hiệu quả với mọi người bệnh. Những thuốc chống tiết acetyl cholin, không được khuyên dùng trong điều trị thường quy bệnh Parkinson.

Thông tin quy chế

Carbidopa - levodopa có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CEFACLOR

Tên chung quốc tế: Cefaclor.

Mã ATC: J01D A08.

Loại thuốc: Kháng sinh uống, nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng cefaclor monohydrat. Liều và hàm lượng biểu thị theo cefaclor khan.

Nang mềm và nang cứng: 250mg, 500mg.

Bột hoặc hạt để pha hỗn dịch trong nước, chứa 125mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 187mg/5 ml (50 ml, 100 ml); 250mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 375mg/5 ml (50 ml, 100 ml).

Viên nén giải phóng kéo dài: 375mg, 500mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefaclor là một kháng sinh cephalosporin uống, bán tổng hợp, thế hệ 2, có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicilin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefaclor với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefaclor phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập (T > MIC) là thông số dược động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị của cefaclor. T > MIC cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Cefaclor có tác dụng *in vitro* đối với cầu khuẩn Gram dương tương tự cefalexin nhưng có tác dụng mạnh hơn đối với các vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis,* ngay cả với *H. influenzae* và *M. catarrhalis* sinh ra beta lactamase. Tuy nhiên, tác dụng trên tụ cầu sinh beta-lactamase và penicilinase thì yếu hơn cefalexin.

Trên *in vitro*, cefaclor có tác dụng đối với phần lớn các chủng vi khuẩn sau, phân lập được từ người bệnh:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Staphylococcus*, kể cả những chủng sinh ra penicilinase, coagulase dương tính, coagulase âm tính, tuy nhiên có biểu hiện kháng chéo giữa cefaclor và methicilin; *Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* tan máu beta nhóm A); *Propionibacterium acnes; Corynebacterium diphtheriae.*

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Moraxella catarrhalis; Haemophilus influenzae* (kể cả những chủng sinh ra beta lactamase, kháng ampicilin); *Escherichia coli; Proteus mirabilis; Klebsiella* spp.*; Citrobacter diversus; Neisseria gonorrhoeae;*

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides* spp. (ngoại trừ *Bacteroides fragilis* là kháng); các *Peptococcus;* các *Peptostreptococcus*.

Cefaclor không có tác dụng đối với *Pseudomonas* spp. hoặc *Acinobacter* spp., *Staphylococcus* kháng methicilin, tất cả các chủng *Enterococcus* (ví dụ như *Enterococcus faecalis* cũng như phần lớn các chủng *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii, Proteus vulgaris* và *Providencia rettgeri.*

Kháng thuốc:

Vi khuẩn kháng lại cefaclor chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta lactamase hoặc làm giảm tính thấm của cefaclor qua màng tế bào vi khuẩn.

Hiện nay, một số chủng vi khuẩn nhạy cảm đã trở nên kháng với cefaclor và các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác, đặc biệt là các chủng *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin, các chủng *Klebsiella pneumoniae* và *E. coli* sinh beta-lactamase hoạt phổ rộng (Extended spectrum beta lactamase, ESBL).

Dược động học

Cefaclor bền vững với acid dịch vị và được hấp thu tốt sau khi uống lúc đói. Với liều 250mg và 500mg dạng viên nang uống lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tương ứng khoảng 7 và 13 microgam/ml, đạt được sau 30 đến 60 phút. Sau khi uống 500mg viên nén giải phóng kéo dài lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 5,4 microgam/ml, đạt được sau 90 phút. Thức ăn làm chậm hấp thu, nhưng tổng lượng thuốc được hấp thu vẫn không đổi, nồng độ đỉnh chỉ đạt được từ 50% đến 75% nồng độ đỉnh ở người bệnh uống lúc đói và thường xuất hiện muộn hơn từ 45 đến 60 phút. Nửa đời thải trừ của cefaclor trong huyết tương từ 30 đến 60 phút; thời gian này thường kéo dài hơn một chút ở người có chức năng thận giảm. Khoảng 25% cefaclor liên kết với protein huyết tương. Nếu mất chức năng thận hoàn toàn, nửa đời thải trừ kéo dài từ 2,3 đến 2,8 giờ. Nồng độ cefaclor trong huyết thanh vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu, đối với phần lớn các vi khuẩn nhạy cảm, ít nhất 4 giờ sau khi uống liều điều trị.

Cefaclor phân bố rộng khắp cơ thể; đi qua nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Cefaclor thải trừ nhanh chóng qua thận; tới 85% liều sử dụng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn trong vòng 8 giờ, phần lớn thải trừ trong 2 giờ đầu ở người có chức năng thận bình thường. Cefaclor đạt nồng độ cao trong nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi uống, trong khoảng 8 giờ này nồng độ đỉnh trong nước tiểu đạt được 600 và 900 microgam/ml sau các liều sử dụng tương ứng 250 và 500mg. Probenecid làm chậm bài tiết cefaclor. Một ít cefaclor được đào thải qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và hô hấp dưới mức độ nhẹ và vừa do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt sau khi đã dùng các kháng sinh thông thường (do "Chương trình quốc gia chống nhiễm khuẩn hô hấp cấp" khuyến cáo) mà bị thất

bại: viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm họng, viêm amidan tái phát nhiều lần, viêm phế quản cấp có bội nhiễm, viêm phổi, đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính. Đối với viêm họng cấp do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, thuốc được ưa dùng đầu tiên là penicilin V để phòng bệnh thấp tim.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm (bao gồm viêm thận - bể thận và viêm bàng quang). Không dùng cho trường hợp viêm tuyến tiền liệt vì thuốc khó thấm vào tổ chức này.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm do các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin và *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng/quá mẫn với cefaclor và kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Với các người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cephalosporin, đặc biệt với cefaclor, hoặc với penicilin, hoặc với các thuốc khác. Phải thận trọng với người bệnh dị ứng với penicilin vì có mẫn cảm chéo (5 - 10% số trường hợp).

Cefaclor dùng dài ngày có thể gây viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile*. Thận trọng đối với người bệnh có tiền sử đường tiêu hóa, đặc biệt viêm đại tràng. Cần nghi ngờ viêm đại tràng giả mạc khi xuất hiện tiêu chảy kéo dài, phân có máu ở bệnh nhân đang dùng hoặc trong vòng 2 tháng sau khi dừng liệu pháp kháng sinh.

Cần thận trọng khi dùng cefaclor cho người có chức năng thận suy giảm nặng. Vì nửa đời thải trừ của cefaclor ở người bệnh vô niệu là 2,3 - 2,8 giờ (so với 0,6 - 0,9 giờ ở người bình thường) nên thường không cần điều chỉnh liều đối với người bệnh suy thận trung bình nhưng phải giảm liều ở người suy thận nặng. Vì kinh nghiệm lâm sàng trong sử dụng cefaclor còn hạn chế, nên cần theo dõi lâm sàng. Cần theo dõi chức năng thận trong khi điều trị bằng cefaclor phối hợp với các kháng sinh có tiềm năng gây độc cho thận (như nhóm kháng sinh aminosid) hoặc với thuốc lợi niệu furosemid, acid ethacrynic.

Test Coombs dương tính trong khi điều trị bằng cefaclor. Trong khi làm phản ứng chéo truyền máu hoặc thử test Coombs ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng cefaclor trước khi đẻ, phản ứng này có thể dương tính do thuốc.

Tìm glucose niệu bằng các chất khử có thể dương tính giả. Phản ứng dương tính giả sẽ không xảy ra nếu dùng phương pháp phát hiện đặc hiệu bằng glucose oxydase.

Độ an toàn và hiệu quả của viên nang cefaclor và hỗn dịch uống cefaclor cho đối tượng bệnh nhi dưới 1 tháng tuổi chưa được thiết lập. Độ an toàn và hiệu quả của viên nén giải phóng kéo dài cefaclor cho đối tượng trẻ em dưới 16 tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật với liều gấp từ 3 - 5 lần liều tối đa dùng cho người (1 500mg/ngày) không cho thấy bằng chứng gây ảnh hưởng đến bào thai của

thuốc. Kháng sinh cephalosporin thường được coi là an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên, do chưa có công trình nào được nghiên cứu đầy đủ ở người mang thai nên cefaclor chỉ được chỉ định dùng ở người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cefaclor trong sữa mẹ rất thấp (0,16 - 0,21 microgam/ml sau khi mẹ dùng liều duy nhất 500mg). Tác động của thuốc trên trẻ đang bú mẹ chưa rõ nhưng nên cẩn thận trọng khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban. Mặc dù cefaclor không được đặc biệt liệt kê trong danh sách nhưng Hiệp hội Nhi khoa Hoa kỳ xếp các kháng sinh cephalosporin khác như cefadroxil và cefazolin vào nhóm thuốc tương hợp với thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính gặp ở khoảng 4% người bệnh dùng cefaclor. Ban da và ỉa chảy thường gặp nhất.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sởi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Test Coombs trực tiếp dương tính.

Máu: Tăng tế bào lympho, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Ngứa, nổi mày đay.

Tiết niệu - sinh dục: Ngứa bộ phận sinh dục, viêm âm đạo, bệnh nấm Candida.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt, triệu chứng giống bệnh huyết thanh (thường gặp ở bệnh nhi dưới 6 tuổi). Hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), ban da mụn mủ toàn thân.

Phản ứng giống bệnh huyết thanh hay gặp ở trẻ em hơn người lớn: Ban đa dạng, viêm hoặc đau khớp, sốt hoặc không, có thể kèm theo hạch to, protein niệu.

Máu: Giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Gan: Tăng enzym gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm), viêm gan và vàng da ứ mật.

Thận: Viêm thận kẽ hồi phục, tăng nhẹ urê huyết hoặc creatinin huyết thanh hoặc xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

Thần kinh trung ương: Cơn động kinh (với liều cao và suy giảm chức năng thận), tăng kích động, đau đầu, tình trạng bồn chồn, mất ngủ, lú lẫn, tăng trương lực, chóng mặt, ảo giác, và ngủ gà.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefaclor nếu xảy ra dị ứng. Các triệu chứng quá mẫn có thể dai dẳng trong một vài tháng. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, thở oxy, sử dụng adrenalin, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Ngừng điều trị nếu bị ỉa chảy nặng.

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* phát triển quá mức ở thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho truyền các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng với *C. difficile* (nên dùng metronidazol, không dùng vancomycin).

Phản ứng giống bệnh huyết thanh thường xảy ra một vài ngày sau khi bắt đầu điều trị và giảm dần sau khi ngừng thuốc vài ngày. Đôi khi phản ứng nặng cần điều trị bằng các thuốc kháng histamin và corticosteroid.

Nếu bị co giật do thuốc điều trị, phải ngừng thuốc. Có thể điều trị bằng thuốc chống co giật nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cefaclor dùng theo đường uống. Dạng viên nang và hỗn dịch uống có thể sử dụng cả trong bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn. Dạng viên nén giải phóng kéo dài nên dùng trong bữa ăn hoặc trong vòng 1 giờ quanh bữa ăn để tăng hấp thu.

Người lớn: Liều thường dùng: 250mg, cứ 8 giờ một lần. Trong trường hợp nặng có thể tăng liều lên gấp đôi. Tối đa 4g/ngày.

Viêm họng, viêm phế quản, viêm amidan, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng tiết niệu không có biến chứng: Uống 250mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài dùng 375mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 10 ngày.

Trường hợp viêm họng tái phát do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, cũng nên điều trị cho cả những người trong gia đình mang mầm bệnh không triệu chứng. Đối với viêm họng cấp, penicilin - V là thuốc được chọn đầu tiên.

Nhiễm trùng hô hấp dưới: Uống 250mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn (viêm phổi) hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài để điều trị cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp tính có bội nhiễm, dùng 500mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 7 đến 10 ngày.

Cefaclor có thể dùng cho người bệnh suy thận. Trường hợp suy thận nặng, cần điều chỉnh liều cho người lớn như sau: Nếu độ thanh thải creatinin 10 - 50 ml/phút, dùng 50% đến 100% liều thường dùng; nếu độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng 25% liều thường dùng.

Người bệnh phải thẩm phân máu: Khi thẩm phân máu, nửa đời của cefaclor trong huyết thanh giảm 25 - 30%. Vì vậy, đối với người bệnh phải thẩm phân máu đều đặn, nên dùng liều khởi đầu từ 250mg - 1 g trước khi thẩm phân máu

và duy trì liều điều trị 250 - 500mg cứ 6 - 8 giờ một lần, trong thời gian giữa các lần thẩm phân.

Người cao tuổi: Dùng liều như người lớn.

Trẻ em: Dùng 20mg/kg thể trọng/24 giờ, chia thành 3 lần uống. Có thể gấp đôi liều trong trường hợp nặng. Liều tối đa: 1 g/ngày. Hoặc dùng: Trẻ 1 tháng - 1 năm uống 62,5mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ từ 1 đến 5 tuổi uống 125mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ trên 5 tuổi uống 250mg, cứ 8 giờ một lần. Tính an toàn và hiệu quả đối với trẻ dưới 1 tháng tuổi cho đến nay vẫn chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời cefaclor và warfarin hiếm khi gây tăng thời gian prothrombin, biểu hiện gây chảy máu hay không chảy máu lâm sàng. Bệnh nhân thiếu vitamin K (ăn kiêng, hội chứng kém hấp thu) và bệnh nhân suy thận là những đối tượng có nguy cơ cao gặp tương tác. Đối với những bệnh nhân này, nên theo dõi thường xuyên thời gian prothrombin và điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Probenecid làm tăng nồng độ cefaclor trong huyết thanh.

Cefaclor dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu furosemid có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản cefaclor ở nhiệt độ phòng, 15 - 30°C. Đậy kín, tránh ánh sáng.

Giữ hỗn dịch đã pha trong tủ lạnh (2 - 8°C). Lắc kỹ trước khi dùng. Đậy kín. Hỗn dịch có thể giữ được trong 14 ngày mà hiệu lực giảm không đáng kể.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Các triệu chứng quá liều có thể là buồn nôn, nôn, đau thượng vị, và ỉa chảy. Mức độ nặng của đau thượng vị và ỉa chảy liên quan đến liều dùng. Nếu có các triệu chứng khác, có thể do dị ứng, hoặc tác động của một nhiễm độc khác hoặc của bệnh hiện mắc của người bệnh.

Xử trí quá liều cần xem xét đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Không cần phải rửa dạ dày, ruột, trừ khi đã uống cefaclor với liều gấp 5 lần liều bình thường.

Bảo vệ đường hô hấp cho người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch.

Làm giảm hấp thu thuốc bằng cách cho uống than hoạt nhiều lần. Trong nhiều trường hợp, cách này hiệu quả hơn là gây nôn hoặc rửa dạ dày. Có thể rửa dạ dày và thêm than hoạt hoặc chỉ dùng than hoạt.

Gây lợi niệu, thẩm phân màng bụng hoặc lọc máu chưa được xác định là có lợi trong điều trị quá liều.

Thông tin quy chế

Cefaclor có trong danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CEFOTIAM HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Cefotiam hydrochloride, cefotiam hexetil hydrochloride.

Mã ATC: JO1D C07.

Loại thuốc: Kháng sinh loại cephalosporin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên cefotiam hexetil hydroclorid 200mg (tính theo cefotiam).

Lọ bột để pha tiêm cefotiam hydroclorid 0,5 g, 1 g, 2 g.

1,14 g cefotiam hydroclorid tương đương 1 g cefotiam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefotiam là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ beta-lactam trong nhóm cephalosporin thế hệ 3, có phổ tác dụng rộng đối với vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tác dụng và sử dụng tương tự như cefamandol. Thuốc được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch dưới dạng hydroclorid nhưng liều lượng được tính theo dạng base.

Cefotiam hexetil là một tiền dược, khi uống, cefotiam hexetil được thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng ra cefotiam có hoạt tính. Cơ chế tác dụng của cefotiam là do ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn. Phổ tác dụng của các kháng sinh beta-lactam liên quan đến đặc tính của kháng sinh gắn vào các protein gắn penicilin nằm trên màng tế bào vi khuẩn. Cefotiam có ái lực mạnh đối với protein 1 và 3 gắn penicilin, là các protein cần thiết cho tế bào vi khuẩn phát triển và phân chia. Cefotiam qua màng ngoài của E.coli nhanh hơn gấp 2 - 10 lần so với cefazolin và cephalexin. Cefotiam bền vững đối với nhiều beta lactamase nhưng tương đối kém hơn so với một số cephalosporin thế hệ 3 khác và không có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae*. Do vậy, thuốc không được khuyến cáo để điều trị theo kinh nghiệm những nhiễm khuẩn do lây truyền trong bệnh viện.

Phổ tác dụng: Các nồng độ tới hạn phân chia các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm vừa và các chủng kháng thuốc: S (nhạy cảm) ≤ 1mg/lít và R (kháng) > 2mg/lít.

Các chủng nhạy cảm: vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Staphylococcus* nhạy cảm với meticilin, *Streptococcus* nhóm A, B, C và G, các *Streptococcus* khác (0 - 28%), *Streptococcus pneumoniae* (10 - 40%); vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia;* vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotella.*

Các chủng kháng: vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus, Listeria monocytogenes, Staphylococcus* kháng meticilin; vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter, Morganella morganii, Pseudomonas, Serratia;* vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis, Clostridium.*

Dược động học

Hấp thu: Cefotiam hexetil bị thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng cefotiam có hoạt tính. Sinh khả dụng của cefotiam khoảng 45%, không phụ thuộc vào liều và không thay đổi do thức ăn.

Phân bố: Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 2,2mg/lít hoặc 3,4mg/lít trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 giờ tùy theo uống 200mg hoặc 400mg. Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ - thời gian tỷ lệ với liều. Sau khi tiêm bắp 1 g cefotiam, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 16mg/lít, 1 giờ sau khi tiêm và sinh khả dụng của cefotiam là 63 - 74%. Nửa đời huyết tương là 1 giờ. Sau khi cho thuốc liên tiếp, không có hiện tượng tích lũy thuốc trong cơ thể.

Thể tích phân bố của cefotiam sau khi tiêm tĩnh mạch là 0,5 lít/kg (khoảng 35 - 40 lít), cao gấp 2 hoặc 3 lần thể tích phân bố của các cephalosporin tiêm khác, cho thấy thuốc dễ dàng phân bố vào các mô và dịch trong cơ thể như xương, da, mật, thận, tai, mũi họng và đờm.

Trong phổi, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng của đợt điều trị: uống 200mg/lần, cách 12 giờ/1 lần trong 48 giờ, nồng độ cefotiam là 0,1 - 0,46 microgam/g. Sau khi uống 400mg/lần, cách 12 giờ/1 lần, trong 48 giờ, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,24 - 0,35 microgam/g và 5 - 6 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,14 - 0,45 microgam/g.

Trong viêm xoang, cefotiam tập trung trong mủ ở xoang. Sau 2 lần uống 200mg/lần, cách nhau 12 giờ, nồng độ cefotiam trong xoang bằng 117%, 196%, và 188% nồng độ trong huyết tương tương ứng vào giờ thứ 2, thứ 3 và thứ 4.

Chuyển hóa và thải trừ: Sau khi hấp thu, chất chuyển hóa chính do thủy phân cefotiam hexetil là cefotiam. Chất này có hoạt tính và hầu như không chuyển hóa. Đào thải qua lọc cầu thận và do ống thận tiết. Hệ số thanh thải của thận là 250 ml/phút, 30 - 35% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Cyclohexanol giải phóng trong thành ruột khi thủy phân cefotiam hexetil được chuyển hóa thành cyclohexanediol, chất này được đào thải qua thận.

Trường hợp suy thận, suy gan, người cao tuổi, sinh khả dụng không thay đổi. Ở người cao tuổi, hệ số thanh thải thận hơi thấp hơn so với người trẻ, nhưng những thay đổi về dược động này không cần phải điều chỉnh liều.

Ở người suy gan, suy thận nặng, cefotiam đào thải chậm và cyclohexanediol lại đào thải chậm hơn.

Có thể loại trừ bằng thẩm phân máu, khoảng 44% liều dùng được thấy trong dịch thẩm phân. Không thẩm phân màng bụng được vì chỉ 6% của liều 1 g cefotiam được thấy trong dịch thẩm phân trong 5 giờ thẩm phân liên tục.

Chỉ định

Dựa theo hoạt tính kháng khuẩn và đặc điểm dược động học của cefotiam.

Dạng uống: Viêm xoang, viêm họng do liên cầu khuẩn tan máu nhóm A, viêm tai giữa cấp (sau khi loại trừ đợt cấp của viêm tai giữa mạn tính). Bội nhiễm phế

quản ở người viêm phế quản mạn tính. Viêm phế quản cấp ở người có nhiều nguy cơ (người nghiện thuốc lá, người cao tuổi). Bệnh viêm phổi nhiễm khuẩn.

Dạng tiêm: Nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng do vi khuẩn nhạy cảm, viêm đường mật, dự phòng nhiễm khuẩn do phẫu thuật.

Chống chỉ định

Dị ứng với các kháng sinh nhóm cephalosporin.

Suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 20 ml/phút).

Suy gan.

Thận trọng

Phải ngừng điều trị khi thấy có dấu hiệu dị ứng. Phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng khi kê đơn cephalosporin, vì 5 - 10% trường hợp có dị ứng chéo với penicilin.

Rất hiếm xảy ra viêm đại tràng giả mạc. Nếu xảy ra, phải ngừng ngay và cho điều trị thích hợp. Thuốc có thể làm dương tính giả test Coombs hoặc khi tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp dùng chất khử.

Phải thận trọng đối với người bệnh bị suy thận nặng.

Thời kỳ mang thai

Tuy chưa có đủ dữ liệu lâm sàng và trên động vật, nếu thấy cần, có thể sử dụng thuốc được.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa ít, số lượng rất thấp so với liều điều trị. Do đó, có thể cho bú khi dùng thuốc này. Tuy nhiên, phải ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc nếu thấy đứa trẻ bị ỉa chảy, nhiễm nấm Candida hoặc phát ban trên da.

Tác dụng không mong muốn

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng ở da, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, khó tiêu, ỉa chảy).

Máu: Biểu hiện nhất thời, chủ yếu tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng AST, ALT, phosphatase kiềm và creatinin huyết.

Thận: Chức năng thận bị thay đổi khi dùng kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi dùng kết hợp với aminosid và thuốc lợi tiểu.

Phản ứng phản vệ.

Khoảng 6% người bệnh tiêm tĩnh mạch bị viêm tắc tĩnh mạch (n = 79)

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống: Phải nuốt viên thuốc với một cốc nước to trước bữa ăn để tránh các biểu hiện tiêu hóa. Liều hàng ngày được chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Thuốc tiêm: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng: Uống viên cefotiam hexetil ở người lớn: Viêm họng, viêm tai giữa cấp, viêm xoang, nhiễm khuẩn phế quản cấp ở người có nguy cơ (hút thuốc, người cao tuổi): 400mg/24 giờ chia làm 2 lần uống cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị viêm họng: 5 ngày. Thời gian điều trị viêm xoang má cấp đơn thuần: 5 ngày. Bội nhiễm phế quản ở người bị viêm phế quản mạn, viêm phổi nhiễm khuẩn: 800mg/24 giờ chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Tiêm cefotiam hydroclorid ở người lớn: Liều thông thường: 6 g/24 giờ chia làm nhiều lần, cách 6 giờ tiêm 1 lần.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Nếu hệ số thanh thải creatinin > 20 ml/phút, không cần điều chỉnh liều; tuy nhiên không được vượt quá 400mg/24 giờ.

Nếu hệ số thanh thải creatinin < 16,6 ml/phút hoặc < 20 ml/phút, liều phải giảm tới 75% liều thông thường, khi cho cách nhau 6 - 8 giờ/1 lần. Không cần thay đổi liều, khi cho cách nhau 12 giờ.

Điều chỉnh liều trong khi thẩm phân máu: Sau khi thẩm phân máu, bổ sung 50% liều.

Tương tác

Vấn đề đặc biệt về chỉ số INR (International normalized ratio: Tỷ số bình thường hóa quốc tế). Có nhiều trường hợp tác dụng của thuốc chống đông máu tăng khi dùng cùng với thuốc kháng sinh. Rất khó phân biệt phần nào là do bệnh lý nhiễm khuẩn và phần nào là do thuốc điều trị đã gây ra mất cân bằng chỉ số INR. Một số kháng sinh đã biết có nhiều liên quan đến chỉ số INR như fluoroquinolon, macrolid, cyclin, cotrimoxazol và 1 vài cephalosporin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ đóng kín, ở nhiệt độ < 25ºC và tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, co giật.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Cefotiam hydroclorid có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CEFUROXIM

Tên chung quốc tế: Cefuroxime.

Mã ATC: J01D C02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cefuroxim axetil: Dạng thuốc uống, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Hỗn dịch uống: 125mg/5 ml; 250mg/5 ml.

Viên nén: 125mg, 250mg, 500mg.

Cefuroxim natri: Dạng thuốc tiêm, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Lọ 250mg, 750mg hoặc 1,5 g bột pha tiêm.

Dung môi pha tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: Nước cất pha tiêm.

Dung môi pha truyền tĩnh mạch liên tục:Thuốc tiêm natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5%, thuốc tiêm dextrose 10%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,45%, thuốc tiêm natri lactat M/6.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefuroxim là một kháng sinh cephalosporin uống, bán tổng hợp, thế hệ 2. Dạng thuốc tiêm là dạng muối natri, dạng thuốc uống là este acetyloxyethyl của cefuroxim. Cefuroxim axetil là tiền chất, bản thân chưa có tác dụng kháng khuẩn, vào trong cơ thể bị thủy phân dưới tác dụng của enzym esterase thành cefuroxim mới có tác dụng.

Cefuroxim có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicillin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác dộng của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefuroxim với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefuroxim phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập (T > MIC) là thông số dược động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị của cefuroxim. T > MIC cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Phổ kháng khuẩn

Giống như các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác (cefaclor, cefamandol), cefuroxim có hoạt tính in vitro trên vi khuẩn Gram âm tốt hơn các kháng sinh

cephalosporin thế hệ 1, nhưng phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm lại hẹp hơn so với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3. Cefuroxim bền vững hơn dưới tác động thủy phân của enzym beta lactamase so với cefamandol, do đó có tác dụng tốt hơn trên các chủng vi khuẩn tiết ra beta lactamase như *Haemophyllus influenzae*, *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*. Không giống như cefoxitin là kháng sinh cũng nhóm cephalosporin thế hệ 2, cefuroxim không có tác dụng trên một số vi khuẩn kỵ khí như *Bacteroides fragilis*.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Cefuroxim có tác dụng trên *Staphylococcus aureus* (kể cả chủng sinh penicillinase và không sinh penicilinase), trên *Staphylococcus epidermidis*. Các chủng tụ cầu kháng lại nhóm kháng sinh penicilin kháng penicilinase (methicilin, oxacilin) đều đã đề kháng với cefuroxim. Cefuroxim cũng có hoạt tính cao trên các chủng *Streptococcus* (liên cầu nhóm alpha tan máu và beta tan máu). Phần lớn các chủng Enterococci, bao gồm *E. faecalis* đều kháng lại cefuroxim. *Listeria monocytogenes* cũng kháng lại cefuroxim.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram âm: Cefuroxim có tác dụng trên hầu hết các cầu khuẩn Gram âm và nhiều trực khuẩn Gram âm, bao gồm cả các vi khuẩn họ Enterobacteriaceae. Cefuroxim có tác dụng trên các vi khuẩn sau thuộc họ Enterobacteriaceae: *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* và *Shigella*. Đa số các chủng *Morganella morganii, Providencia rettgeri, Proteus vulgaris, Enterobacter cloacae, Legionella*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Serretia* đều đã kháng lại cefuroxim.

Cefuroxim có hoạt tính cao trên *Haemophyllus influenzae* (kể cả các chủng đã kháng lại ampicilin), *H. parainfluenzae và Morraxella catarrhalis*. Cefuroxim cũng có tác dụng tốt trên *Neisseria gonorrhoeae* và *N. meningitidis*.

Trên vi khuẩn kỵ khí: Cefuroxim có hoạt tính trên *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*. Cefuroxim có hoạt tính trên một số chủng *Clostridium* nhưng không tác dụng trên *C. difficile*. Đa số các chủng *Bacteroides fragilis* đều đã đề kháng lại cefuroxim.

Kháng thuốc:

Vi khuẩn kháng lại cefuroxim chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta lactamase hoặc làm giảm tính thấm của cefuroxim qua màng tế bào vi khuẩn.

Dược động học

Sau khi uống, cefuroxim axetil được hấp thu qua đường tiêu hóa và nhanh chóng bị thủy phân ở niêm mạc ruột và trong máu để phóng thích cefuroxim vào hệ tuần hoàn. Sinh khả dụng đường uống của cefuroxim axetil thay đổi, phụ thuộc vào dạng bào chế và sự có mặt của thức ăn trong ống tiêu hóa. Thuốc được hấp thu tốt nhất khi uống trong bữa ăn. Sinh khả dụng sau khi uống viên nén cefuroxim axetil lúc đói vào khoảng 37% và đạt 52% nếu uống ngay trong bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn. Nồng độ đỉnh của cefuroxim trong huyết tương thay đổi tùy theo dạng

viên hay hỗn dịch. Thuốc đạt nồng độ tối đa 4 - 6 microgam/ml vào khoảng 3 giờ sau khi uống hỗn dịch có chứa 250mg cefuroxim axetil. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của hỗn dịch uống đạt trung bình 71% nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc viên. Do đó, thuốc viên và hỗn dịch uống cefuroxim axetil không thể thay thế nhau theo tương quanmg/mg.

Muối natri được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 27 microgam/ml đạt được vào khoảng 45 phút sau khi tiêm bắp 750mg, và nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50 microgam/ml đạt được vào khoảng 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch 750mg. Sau liều tiêm khoảng 8 giờ, vẫn đo được nồng độ điều trị trong huyết thanh.

Khoảng 33% đến 50% lượng cefuroxim trong máu liên kết với protein huyết tương. Cefuroxim phân bố rộng rãi đến các tổ chức và dịch trong cơ thể, xâm nhập vào cả tổ chức tuyến tiền liệt, vào được dịch màng phổi, đờm, dịch tiết phế quản, xương, mật, dịch rỉ viêm, dịch màng bụng, hoạt dịch và thủy dịch. Thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn khỏe mạnh nằm trong khoảng từ 9,3 - 15,8 lít/1,73 m^2. Một lượng nhỏ cefuroxim có thể đi qua hàng rào máu não trong trường hợp màng não không bị viêm. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy khi tiêm tĩnh mạch trong trường hợp có viêm màng não. Thuốc qua nhau thai và có bài tiết qua sữa mẹ.

Cefuroxim không bị chuyển hóa và được thải trừ ở dạng không biến đổi cả theo cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ . Trong trường hợp suy thận, nửa đời thải trừ kéo dài hơn, dao động từ 1,9 đến 16,1 giờ, tùy thuộc vào mức độ suy thận. Nửa đời thải trừ của cefuroxim cũng kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, tỷ lệ nghịch với số tuần tuổi của trẻ và đạt giá trị tương đương với giá trị ở người trưởng thành sau 3 - 4 tuần tuổi. Thuốc đạt nồng độ cao trong nước tiểu. Sau khi tiêm, hầu hết liều sử dụng thải trừ trong vòng 24 giờ, phần lớn thải trừ trong vòng 6 giờ. Probenecid ức chế thải trừ cefuroxim qua ống thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương tăng cao và kéo dài hơn. Cefuroxim chỉ thải trừ qua mật với lượng rất nhỏ.

Thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc có thể loại trừ được cefuroxim trong hệ tuần hoàn.

Chỉ định

Thuốc uống cefuroxim axetil được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nhẹ đến vừa ở đường hô hấp do vi khuẩn nhạy cảm gây ra: Viêm tai giữa (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* kể cả chủng sinh beta-lactamase hay do *S. pyogenes*), viêm xoang tái phát, viêm amiđan (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*), viêm họng tái phát (do *S. pyogenes*, liên cầu beta tan máu nhóm A), cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp có bội nhiễm (do *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*) và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ là thuốc lựa chọn thay thế để điều trị những nhiễm khuẩn này, khi mà amoxicilin hay amoxicilin kết hợp với acid clavulanic không có hiệu quả hoặc

có chống chỉ định. Cefuroxim axetil cũng được dùng để điều trị bệnh lậu không có biến chứng và điều trị bệnh Lyme thời kỳ đầu biểu hiện bằng triệu chứng ban đỏ loang do *Borrelia burgdorferi*.

Thuốc tiêm cefuroxim natri được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nặng đường hô hấp dưới (kể cả viêm phổi), nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn thể nặng tiết niệu - sinh dục, nhiễm khuẩn máu và viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Tuy nhiên, trong trường hợp viêm màng não, kháng sinh được ưu tiên lựa chọn là các cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon, cefotaxim) chứ không phải là cefuroxim. Trong tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn, nên cân nhắc chuyển sử dụng đường tiêm (cefuroxim natri) sang đường uống (cefuroxim axetil) nếu tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân đã đi vào ổn định (48 - 72 giờ sau khi sử dụng kháng sinh tiêm). Cefuroxim natri cũng được tiêm để điều trị dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật tim mạch và các phẫu thuật lồng ngực khác, phẫu thuật xương khớp, phẫu thuật tiêu hóa và phẫu thuật sản phụ khoa.

Lưu ý: Nên nuôi cấy vi khuẩn, làm kháng sinh đồ trước và trong quá trình điều trị. Cần phải tiến hành thử chức năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefuroxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Phản ứng quá mẫn với biểu hiện đa dạng: Sốt, ngứa, đỏ da, mày đay, hội chứng Stevens - Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng giống bệnh huyết thanh, phù mạch và thậm chí phản ứng phản vệ có thể xảy ra khi sử dụng cefuroxim axetil và cefuroxim natri (tỷ lệ < 1%). Do có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm phản ứng sốc phản vệ) xảy ra giữa các người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta - lactam, nên cần cân nhắc và chuẩn bị sẵn sàng mọi phương tiện để điều trị sốc phản vệ (adrenalin, corticoid tiêm, duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxy) khi dùng cefuroxim cho người bệnh trước đây đã bị dị ứng với penicilin.

Tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp cefuroxim natri có thể gây đau tại vị trí tiêm. Viêm tĩnh mạch huyết khối cũng đã được báo cáo trên một số bệnh nhân dùng cefuroxim natri đường tiêm tĩnh mạch.

Mặc dù cefuroxim hiếm khi gây biến đổi chức năng thận, vẫn nên kiểm tra thận khi điều trị bằng cefuroxim, nhất là ở bệnh nhân nặng đang dùng liều tối đa kháng sinh. Nên thận trọng khi cho người bệnh dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh, vì có thể có tác dụng bất lợi đến chức năng thận. Đã ghi nhận tăng nhiễm độc thận khi dùng đồng thời các kháng sinh aminoglycosid và cephalosporin.

Nên giảm liều cefuroxim tiêm ở người suy thận tạm thời hoặc mạn tính, vì ở những người này với liều thường dùng, nồng độ kháng sinh trong huyết thanh cũng có thể cao và kéo dài.

Dùng cefuroxim dài ngày có thể làm các chủng không nhạy cảm phát triển quá mức. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm nghiêm trọng trong khi điều trị, phải ngừng sử dụng thuốc.

Đã có báo cáo viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* xảy ra khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần quan tâm chẩn đoán bệnh này và điều trị bằng metronidazol cho người bệnh bị tiêu chảy nặng do dùng kháng sinh. Nên hết sức thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng.

Một số kháng sinh cephalosporin (trong đó có cefuroxim) có khả năng gây động kinh, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm mà không được hiệu chỉnh giảm liều kháng sinh. Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện co giật nên ngừng thuốc và sử dụng các thuốc điều trị động kinh thích hợp.

Độ an toàn và hiệu quả của cefuroxim axetil và cefuroxim natri trên đối tượng bệnh nhi nhỏ hơn 3 tháng tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột nhắt và thỏ không thấy có dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai do thuốc cefuroxim.

Sử dụng kháng sinh này để điều trị viêm thận - bể thận ở người mang thai không thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc với thuốc tại tử cung người mẹ. Cephalosporin thường được xem là an toàn sử dụng trong khi có thai.

Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu có kiểm soát nào đánh giá đầy đủ độ an toàn của thuốc trên phụ nữ có thai và do các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, nên chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefuroxim bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Nguy cơ gây tác dụng không mong muốn (trên hệ vi khuẩn chí ở đường tiêu hóa, tác động trực tiếp, khả năng làm ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi có sốt) trên trẻ bú mẹ còn chưa được đánh giá đầy đủ, khả năng tích lũy kháng sinh ở trẻ là có thể xảy ra. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú sau khi cân nhắc kỹ nguy cơ và lợi ích đồng thời phải theo dõi sát trẻ trong quá trình điều trị bằng kháng sinh cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính tỷ lệ ADR khoảng 3% số bệnh nhân điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Đau rát tại chỗ và viêm tĩnh mạch huyết khối tại nơi tiêm truyền.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Da: Ban da dạng sần.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, nhiễm nấm *Candida.*

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Sốt

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng AST, ALT, phosphatase kiềm, LDH và nồng độ bilirubin huyết thanh thoáng qua.

Tiết niệu - sinh dục: Suy thận cấp và viêm thận kẽ. Tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thoáng qua cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhân. Nhiễm trùng tiết niệu, đau thận, đau niệu đạo hoặc chảy máu, tiểu tiện khó, viêm âm đạo, nhiễm nấm Candida âm đạo, ngứa và kích ứng âm đạo cũng đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng cefuroxim axetil đường uống.

Thần kinh trung ương: Cơn co giật (khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận), đau đầu, kích động. Mất thính lực mức độ vừa và nặng cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhi dùng cefuroxim natri tiêm để điều trị viêm màng não.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefuroxim; trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, sử dụng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Khi bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng, cần phải truyền dịch và điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng kháng *Clostridium difficile* (metronidazol hoặc vancomycin dùng đường uống). Cần thận trọng kiểm tra tiền sử sử dụng thuốc trong trường hợp nghi viêm đại tràng màng giả do bệnh có thể xuất hiện muộn sau 2 tháng, thậm chí muộn hơn sau khi đã ngừng phác đồ điều trị kháng sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefuroxim axetil dùng theo đường uống có thể ở dạng thuốc viên hay hỗn dịch. Lưu ý: không có tương đương sinh khả dụng giữa dạng viên nén và dạng hỗn

dịch uống nên không thể thay thế hai dạng này cho nhau dựa trên quy đổi mg/mg. Thuốc nên được dùng trong bữa ăn để tăng sinh khả dụng. Đối với trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi không có khả năng nuốt được viên nén, nên dùng dạng bột pha hỗn dịch thay vì nghiền viên nén và trộn lẫn với thức ăn, hoa quả. Bột pha hỗn dịch nên được pha ngay trước khi sử dụng bằng cách thêm nước vừa đủ (theo hướng dẫn của nhà sản xuất) vào chai để được hỗn dịch có chứa 125mg hoặc 250mg cefuroxim trong 5 ml. Hỗn dịch cần được lắc đều trước mỗi lần sử dụng và lọ đựng cần được đậy kín lại sau mỗi lần lấy thuốc.

Cefuroxim natri có thể dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trực tiếp, truyền tĩnh mạch ngắt quãng và tiêm truyền tĩnh mạch liên tục.

Tiêm bắp: Để chuẩn bị hỗn dịch tiêm bắp, hòa bột pha tiêm cefuroxim natri trong lọ bằng một lượng nước cất vô trùng để đạt nồng độ 220mg/ml. Hỗn dịch này cần được lắc đều trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn như mông hoặc mặt trong của đùi.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: Hòa bột pha tiêm bằng 8 hoặc 16 ml nước cất pha tiêm tương ứng với lọ bột chứa 750mg và 1,5 g cefuroxim natri. Dung dịch này có thể tiêm chậm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào dây truyền dịch có chứa dịch truyền tương hợp trong thời gian ít nhất là 5 phút.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng và truyền tĩnh mạch liên tục: Có thể dùng 100 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để thêm vào túi truyền dịch có chứa 750mg hoặc 1,5 g cefuroxim natri hoặc chuyển dung dịch hòa tan lọ bột pha tiêm cefuroxim vào các chai truyền thủy tinh hoặc nhựa PVC có chứa dung môi tương hợp. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng thường kéo dài trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 60 phút.

Liều dùng cho người lớn:

Nhiễm khuẩn tai mũi họng (viêm họng, viêm tai giữa, viêm xoang): Uống 250 hoặc 500mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày.

Nhiễm khuẩn hô hấp dưới: Đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm: Uống 250mg hoặc 500mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày với đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính và từ 5 - 10 ngày với viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng cho bệnh nhân ngoại trú: uống 500mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 - 14 ngày. Khi điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng theo kinh nghiệm chưa có kết quả của kháng sinh đồ, cefuroxim phải được dùng phối hợp với các kháng sinh khác.

Bệnh lậu cổ tử cung hoặc niệu đạo không có biến chứng hoặc bệnh lậu trực tràng không có biến chứng ở phụ nữ: Tiêm 1 liều duy nhất 1 g cefuroxim natri.

Bệnh Lyme mới mắc: Uống 500mg, 12 giờ một lần, trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật: Liều duy nhất 1,5 g tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 giờ trước phẫu thuật cho những phẫu thuật thông thường. Nếu thời

gian phẫu thuật lớn hơn 4 h hoặc bệnh nhân có mất máu nhiều, trong suốt thời gian phẫu thuật, cứ 3 - 4 giờ một lần có thể lặp lại liều trên. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc. Với phẫu thuật mổ tim hở, dùng 1 liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó cứ 12 giờ lặp lại 1 lần cho đến khi đạt tổng liều 6 gam. Trong các phẫu thuật sạch-nhiễm và phẫu thuật nhiễm (như cắt tử cung qua ngả âm đạo), dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch ngay trước phẫu thuật (trong vòng 30 - 60 phút trước khi rạch da) và nếu phẫu thuật kéo dài thì sau mỗi 8 giờ thêm 750mg cefuroxim natri tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc trong trường hợp này.

Liều dùng cho trẻ em: Cefuroxim axetil dùng đường uống được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Dạng tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch cefuroxim natri chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Thời gian điều trị trung bình thường kéo dài 10 ngày. Liều dùng cho trẻ em như sau:

Đường uống (cefuroxim axetil):

Trẻ em từ 3 tháng đến 2 tuổi: 10mg/kg (tối đa 125mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 2 tuổi đến 12 tuổi: 15mg/kg (tối đa 250mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 12 đến 18 tuổi: 250mg, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp dưới nặng hoặc khi nghi ngờ viêm phổi. Liều dùng có thể giảm xuống 125mg, 12 giờ một lần trong trường hợp nhiễm trùng tiết niệu dưới.

Đường tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (cefuroxim natri):

Trẻ sơ sinh cho đến 7 ngày tuổi: 25mg/kg, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ 7 đến 21 ngày tuổi: 25mg/kg, 8 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ 21 đến 28 ngày tuổi: 25mg/kg, 6 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 20mg/kg (tối đa 750mg/lần), 8 giờ một lần. Có thể tăng liều lên đến 50 - 60mg/kg (tối đa 1,5 g/lần), 6 - 8 giờ một lần trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Điều trị bệnh Lyme: Trẻ em từ 12 tuổi đến 18 tuổi: uống 500mg, 12 giờ một lần trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng phẫu thuật: Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 50mg/kg (tối đa 1,5 g) tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp tiếp đến 3 liều 30mg/kg mỗi lần (tối đa 750mg), 8 giờ một lần cho các phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao.

Trường hợp suy thận:

Không cần giảm liều cefuroxim dùng đường tiêm cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 20 ml/phút. Với bệnh nhân có độ thanh thải nhỏ hơn

20 ml/phút, cần hiệu chỉnh liều bằng cách giảm liều dùng một lần hoặc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng cefuroxim natri. Với người lớn, khi độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 10 - 20 ml/phút, dùng liều 750mg, 12 giờ một lần. Khi độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng liều 750mg, 24 giờ một lần. Người bệnh đang thẩm tách máu, dùng liều 750mg vào cuối mỗi lần thẩm tách. Người bệnh đang thẩm phân phúc mạc định kỳ và đang lọc máu động mạch - tĩnh mạch định kỳ, liều thích hợp thường là 750mg, ngày hai lần. Với trẻ em bị suy thận, hiệu chỉnh liều cần dựa trên nguyên tắc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc như ở người lớn.

Với cefuroxim axetil dùng đường uống, trong trường hợp độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 20 ml/phút cần giảm liều xuống còn 1 nửa với khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc là 24 h.

Viêm màng não do chủng vi khuẩn nhạy cảm:

Người lớn, tiêm tĩnh mạch cefuroxim natri liều 3 g, 8 giờ một lần. Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên, tiêm tĩnh mạch liều 200 - 240mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ, cứ 6 - 8 giờ một lần. Sau 3 ngày điều trị hoặc khi có cải thiện về lâm sàng có thể giảm liều tiêm tĩnh mạch xuống 100mg/kg thể trọng/ngày. Trẻ sơ sinh, tiêm tĩnh mạch 100mg/kg/ngày, có thể giảm liều xuống 50mg/kg/ngày khi có cải thiện về mặt lâm sàng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng của cefuroxim: Probenecid liều cao làm giảm độ thanh thải cefuroxim ở thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn.

Tăng độc tính: Cefuroxim dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu mạnh (như furosemid) có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Giảm tác dụng của các hormon sinh dục nữ: cefuroxim axetil dùng đường uống có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn chí ở ruột, làm giảm tái hấp thu estrogen, do đó có thể làm giảm tác dụng của các thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và progesteron.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên trong lọ nút kín ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30°C. Sau khi mở lọ thuốc phải đậy kín nắp lại, tránh ẩm.

Bảo quản bột khô trước khi pha thành hỗn dịch ở nhiệt độ từ 2 - 30°C. Sau khi pha thành hỗn dịch, bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C và thích hợp nhất là giữ trong tủ lạnh. Sau 10 ngày, phải loại bỏ hỗn dịch đã pha còn thừa.

Lọ bột thuốc tiêm bảo quản ở 15 - 30°C, tránh ánh sáng. Dung dịch tiêm chứa 90 - 100mg/ml cefuroxim hoặc hỗn dịch tiêm bắp chứa 200 - 220mg/ml cefuroxim natri sau khi pha sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ ở nhiệt độ tủ

lạnh. Dung dịch tiêm truyền pha trong thuốc tiêm natri clorid 0,9% hoặc thuốc tiêm dextrose 5% với nồng độ 1 - 30mg/ml cefuroxim natri sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở tủ lạnh hoặc ổn định trong 26 tuần ở nhiệt độ đông lạnh. Sau khi để đông lạnh, dung dịch rã đông ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở nhiệt độ tủ lạnh.

Tương kỵ

Không nên dùng thuốc tiêm natri bicarbonat để pha loãng cefuroxim.

Kháng sinh aminoglycosid (gentamicin, kanamycin, neltimicin, streptomycin, amikacin, tobramycin) gây tương kỵ với cefuroxim vì vậy không trộn lẫn cefuroxim natri với các kháng sinh này trong bất cứ túi/chai dịch truyền nào đồng thời cũng không truyền đồng thời trên 1 dây truyền dịch hoặc qua 2 dây truyền khác nhau qua vị trí chữ Y.

Filgrastim, fluconazol, protamin, rapacuronium cũng đã được báo cáo là gây tương kỵ với cefuroxim axetil.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp:

Phần lớn thuốc chỉ gây buồn nôn, nôn, và ỉa chảy. Tuy nhiên, có thể gây phản ứng tăng kích thích thần kinh cơ và cơn co giật, nhất là ở người suy thận.

Xử trí: Cần quan tâm đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch. Nếu phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thẩm tách máu có thể loại bỏ thuốc khỏi máu, nhưng phần lớn việc điều trị là hỗ trợ hoặc giải quyết triệu chứng.

Thông tin quy chế

Cefuroxim có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CHYMOTRYPSIN
(Alpha-chymotrypsin)

Tên chung quốc tế: Chymotrypsin.

Mã ATC: B06A A04, S01K X01.

Loại thuốc: Enzym thủy phân protein (trợ giúp phẫu thuật).

Dạng thuốc và hàm lượng

Chứa ít nhất 5 microkatal chymotrypsin trong 1mg. Chứa ít nhất 1.000 đơn vị chymotrypsin USP trong 1mg, tính theo dạng khô.

Bột chymotrypsin để pha dung dịch dùng trong nhãn khoa: 300 đơn vị USP (catarase). Chymotrypsin vô khuẩn dùng cho mắt, sau khi pha có pH 4,3 - 8,7.

Bột chymotrypsin 5.000 đơn vị USP để pha tiêm.

Viên nén 21 microkatal.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Chymotrypsin là một enzym phân giải protein, được điều chế bằng cách hoạt hóa chymotrypsinogen chiết xuất từ tụy bò. Chymotrypsin đặc biệt cắt các liên kết chuỗi các acid amin thơm (phenylalamin, tyrosin, tryptophan, methionin, norleucin và norvalin), nên đã phân giải các sợi của dây chằng (Zin) treo thủy tinh thể, mà không gây tác hại nặng đến các cấu trúc khác của mắt. Chymotrypsin đã từng được dùng trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở lứa tuổi từ 20 - 60 tuổi, nhưng hiện nay ít làm vì nhiều biến chứng và có kỹ thuật hiện đại và dụng cụ tinh xảo hơn (cách làm: Lấy đục thủy tinh thể ngoài bao, nhũ tương hóa thủy tinh thể bằng sóng siêu âm và hút. Dung dịch enzym 1 : 5000 thường có tác dụng trong vòng 2 phút, dung dịch 1 : 10 000 khoảng 4 phút).

Chymotrypsin cũng đã được sử dụng để điều trị phù nề do viêm, sau chấn thương, sau phẫu thuật. Thuốc ít có chứng cứ tác dụng chống viêm trong các viêm khác (viêm đường hô hấp, xoang …).

Chỉ định

Chymotrypsin dùng hỗ trợ trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở người tuổi 20 - 60 tuổi (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).

Dùng trong điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với chymotrypsin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Vì khả năng gây mất dịch kính, nên không khuyến cáo dùng chymotrypsin trong phẫu thuật đục nhân mắt ở người bệnh dưới 20 tuổi. Không dùng chymotrypsin cho người bệnh tăng áp suất dịch kính và có vết thương hở hoặc người bệnh đục nhân mắt bẩm sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của chymotrypsin là tăng nhất thời nhãn áp do các mảnh vụn dây chằng bị tiêu hủy làm tắc mạng bó dây. Dùng trong nhãn khoa, có thể gặp phù giác mạc, viêm nhẹ màng bồ đào.

Chymotrypsin có tính kháng nguyên, nên sau khi tiêm bắp, đôi khi có các phản ứng dị ứng nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi bị dị ứng, cần thử phản ứng trước khi tiêm chymotrypsin.

Liều lượng và cách dùng

Trong nhãn khoa: Do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định.

Phải pha thuốc ngay trước khi dùng, pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thông thường 150 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 5 000.

75 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 10 000

Điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật:

Thuốc mỡ: Bôi thuốc lên vùng bị phù nề, xoa nhẹ để thuốc ngấm, ngày nhiều lần.

Uống (viên 21 microkatal): 2 viên/lần, ngày 3 - 4 lần, uống không nhai. Có thể ngậm dưới lưỡi: 4 - 6 viên/ngày.

Tiêm bắp: 20 microkatal/5 ml ngày tiêm bắp 1 lần.

Quá liều và xử trí

Ở chuột nhắt, chuột cống, thỏ và chó; LD_{50} = 24 000 - 85 000 đv/kg. Gây chảy máu ở nhiều cơ quan. Ở người chưa thấy báo cáo. Có thể gây sốc phản vệ.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch chymotrypsin dùng cho mắt phải pha ngay trước khi dùng; phần dung dịch không dùng đến phải loại bỏ. Sau khi pha, nếu dung dịch chymotrypsin vẩn đục hoặc có tủa thì không được dùng. Tiếp xúc với nhiệt nhiều có thể làm enzym bị hỏng. Không được hấp tiệt trùng chymotrypsin đông khô hoặc các dung dịch đã pha. Bơm tiêm và dụng cụ không được có cồn hoặc các chất khử khuẩn vì có thể gây bất hoạt enzym.

Phải bảo quản viên nén ở nhiệt độ dưới 25°C, tránh ánh sáng và ẩm.

Thông tin quy chế

Chymotrypsin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CIMETIDIN

Tên chung quốc tế: Cimetidine.

Mã ATC: A02B A01.

Loại thuốc: Kháng thụ thể histamin H_2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên nén bao phim: 200mg, 300mg, 400mg, 800mg.

Thuốc uống: 200mg/5 ml, 300mg/5 ml.

Thuốc tiêm: Cimetidin hydroclorid 100mg/ml, 150mg/ml, 200mg/2 ml, 300mg/2 ml.

Dịch truyền: 6mg cimetidin/ml (300, 900 hoặc 1200mg) trong natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cimetidin là một thuốc đối kháng thụ thể H_2 histamin. Cimetidin ức chế cạnh tranh với histamin tại thụ thể H_2 của tế bào thành dạ dày, làm giảm bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản (khi đói) và khi được kích thích bởi thức ăn, insulin, histamin, pentagastrin và cafein. Bài tiết acid dạ dày cơ bản bị ức chế nhiều hơn bài tiết acid do kích thích bởi thức ăn. Sau khi uống 300mg cimetidin, bài tiết acid dạ dày cơ bản giảm 90% trong 4 giờ ở hầu hết người bệnh loét tá tràng, bài tiết acid do kích thích bởi bữa ăn giảm khoảng 66% trong 3 giờ. Bài tiết acid trung bình trong 24 giờ giảm khoảng 60% hoặc ít hơn sau khi uống liều 800mg/ ngày lúc đi ngủ (mặc dù tác dụng hoàn toàn xảy ra vào ban đêm, không có tác dụng đến bài tiết sinh lý của dạ dày vào ban ngày) hoặc mỗi lần 400mg, hai lần/ngày hoặc mỗi lần 300mg, 4 lần/ngày.

Cimetidin gián tiếp làm giảm bài tiết pepsin do làm giảm thể tích dịch dạ dày.

Cimetidin điều trị để làm liền loét tá tràng tiến triển và loét dạ dày lành tính tiến triển, nhưng không ngăn cản được loét tái phát. Điều trị duy trì sau khi ổ loét đã lành để giảm tái phát, nhưng hiện nay đã được thay thế bằng điều trị tiệt căn khi bị loét dạ dày - tá tràng dương tính với *H. pylori.*

Điều trị viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, nhưng hiện nay các thuốc ức chế bơm proton thường có hiệu quả hơn.

Dược động học

Sau khi uống cimetidin được hấp thu nhanh chóng từ đường tiêu hóa, nồng độ cao nhất trong máu đạt được sau khoảng 1 giờ khi uống lúc đói. Thức ăn làm chậm tốc độ và có thể làm giảm nhẹ mức độ hấp thu của thuốc. Tuy nhiên, khi uống cimetidin cùng với thức ăn, nồng độ tối đa của thuốc trong máu và tác dụng chống bài tiết acid của thuốc đã đạt được khi dạ dày không còn được thức ăn bảo vệ nữa. Sau khi tiêm tĩnh mạch cimetidin 300mg, nồng độ đỉnh 5,25 microgam/ml đạt được ngay lập tức và nồng độ duy trì trên 0,5 micrpgam/ml trong khoảng 4 giờ sau khi tiêm. Sinh khả dụng đường uống khoảng 60 - 70% khi so với tiêm tĩnh mạch.

Cimetidin được phân phối rộng trong cơ thể, thể tích phân phối khoảng 1 lít/kg và gắn 15 - 20% vào protein huyết tương.

Nửa đời thải trừ của cimetidin khoảng 2 giờ, tăng lên khi suy thận. Cimetidin được chuyển hóa một phần ở gan thành sulfoxid và hydroxymethylcimetidin. Khoảng 50% liều uống và 75% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ.

Cimetidin qua được hàng rào nhau thai và được phân phối vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày (4 - 8 tuần) để làm liền loét tá tràng tiến triển và loét dạ dày lành tính tiến triển, bao gồm cả loét do stress và do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị duy trì loét tá tràng với liều thấp sau khi ổ loét đã lành để giảm tái phát.

Điều trị ngắn ngày (12 tuần) khi viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Phòng chảy máu đường tiêu hóa trên ở người có bệnh nặng (như bị chấn thương nặng, sốc nhiễm khuẩn huyết, bỏng nặng, suy hô hấp, suy gan…). Chỉ định này còn đang tranh luận.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger - Ellison (thuốc ức chế bơm proton có hiệu quả hơn), bệnh nhiễm mastocyt hệ thống (systemic mastocytosis), bệnh đa u tuyến nội tiết.

Các chỉ định khác: Một số trường hợp khó tiêu dai dẳng (phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày, nhất là ở người cao tuổi); giảm nguy cơ hít phải acid khi gây mê toàn thân hoặc khi sinh đẻ (hội chứng Mendelson's); dùng cùng thuốc kháng histamin H_1 để phòng ngừa và quản lý một số tình trạng dị ứng, mày đay ở những người không đáp ứng đầy đủ với thuốc kháng histamin H_1; giảm tình trạng kém hấp thu và mất dịch ở người có hội chứng ruột ngắn và giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cimetidin.

Thận trọng

Trước khi dùng cimetidin để điều trị loét dạ dày, phải loại trừ khả năng ung thư, vì khi dùng thuốc có thể che lấp triệu chứng gây chậm chẩn đoán.

Giảm liều ở người bệnh suy thận.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm. Nếu tiêm nhanh có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp. Đường truyền tĩnh mạch được ưa dùng hơn, đặc biệt khi dùng liều cao.

Cimetidin tương tác với nhiều thuốc, bởi vậy khi dùng phối hợp với loại thuốc nào đều phải xem xét kỹ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Tuy nhiên cho đến nay không có những nghiên cứu được

kiểm soát tốt và đầy đủ về việc dùng cimetidin ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng cimetidin trong thời kì mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cimetidin vận chuyển tích cực vào sữa và đạt nồng độ trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Tuy tác dụng phụ ở trẻ chưa được ghi nhận nhưng tránh cho con bú khi dùng cimetidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy và các rối loạn tiêu hóa khác.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi.

Da: Nổi ban

Nội tiết: Chứng to vú ở đàn ông khi điều trị trên 1 tháng hoặc dùng liều cao.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Nội tiết: Chứng bất lực khi dùng liều cao kéo dài.

Da: Dát sần, ban dạng trứng cá, mày đay.

Gan: Tăng enzym gan tạm thời, tự hết khi ngừng thuốc.

Thận: Tăng creatinin huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Mạch chậm, mạch nhanh, nghẽn dẫn truyền nhĩ - thất. Tiêm nhanh tĩnh mạch có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp.

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu không tái tạo. Các thuốc kháng histamin H_2 gây giảm bài tiết acid nên cũng giảm hấp thu vitamin $B_{12,}$ rất dễ gây thiếu máu.

Thần kinh: Lú lẫn hồi phục được (đặc biệt ở người già và người bị bệnh nặng như suy thận, suy gan, hội chứng não), trầm cảm, kích động, bồn chồn, ảo giác, mất phương hướng.

Gan: Viêm gan ứ mật, vàng da, rối loạn chức năng gan.

Tụy: Viêm tụy cấp

Thận: Viêm thận kẽ

Cơ: Đau cơ, đau khớp.

Quá mẫn: Sốt, dị ứng kể cả sốc phản vệ, viêm mạch, hội chứng Stevens-Jonhson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Da: Ban đỏ, viêm da tróc vẩy, hồng ban đa dạng, hói đầu rụng tóc.

Hô hấp: Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (viêm phổi bệnh viện, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng)

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số tác dụng không mong muốn sẽ qua đi sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cimetidin dùng đường uống và tiêm. Dù bằng đường nào, tổng liều thường không quá 2,4 g/ngày. Giảm liều ở người suy thận, có thể cần giảm liều ở người suy gan.

Người lớn:

Đường uống

Loét dạ dày, tá tràng: Dùng liều duy nhất 800mg/ngày vào buổi tối trước lúc đi ngủ hoặc mỗi lần 400mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và buổi tối), ít nhất trong 4 tuần đối với loét tá tràng và ít nhất trong 6 tuần đối với loét dạ dày, 8 tuần đối với loét do dùng thuốc chống viêm không steroid. Liều duy trì là 400mg một lần vào trước lúc đi ngủ hoặc hai lần vào buổi sáng và buổi tối.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:

Mỗi lần 400mg, ngày 4 lần (vào bữa ăn và trước lúc đi ngủ), hoặc mỗi lần 800mg, ngày 2 lần, trong 4 đến 8 tuần.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger - Ellison: Mỗi lần 300 - 400mg, ngày 4 lần, có thể tăng tới 2,4 g/ngày.

Phòng loét đường tiêu hóa trên do stress:

Uống hoặc cho qua ống thông dạ dày 200 - 400mg, hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp 200mg/lần, cách 4 đến 6 giờ một lần.

Đề phòng nguy cơ hội chứng hít phải dịch vị acid:

Sản khoa: uống 400mg lúc bắt đầu đau đẻ, sau đó uống 400mg cách 4 giờ một lần khi cần (tối đa 2,4 g/ngày)

Phẫu thuật: Uống 400mg lúc 90 - 120 phút trước khi tiền mê.

Chứng khó tiêu không do loét: Mỗi lần 200mg, ngày 1 - 2 lần. Phòng chứng ợ nóng ban đêm: 100mg trước khi đi ngủ tối. Nếu tự điều trị, nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá 400mg trong 24 giờ và không được dùng liên tục quá 2 tuần, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Hội chứng ruột ngắn: Mỗi lần 400mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và trước lúc đi ngủ), điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym:

Mỗi lần 200 - 400mg, ngày 4 lần, uống 60 - 90 phút trước các bữa ăn

Đường tiêm: Cho người bệnh nằm bệnh viện bị các bệnh gây tăng tiết dịch dạ dày - ruột, loét không liền hoặc khi không uống được như trong chảy máu đường tiêu hóa trên.

Thuốc có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm ngắt quãng hoặc liên tục

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường mỗi lần 300mg, tiêm chậm ít nhất trong 5 phút, cách 6 - 8 giờ/lần. Nếu cần liều lớn hơn, có thể tăng số lần tiêm nhưng không vượt quá 2,4 g/ngày. Nếu có thể được, liều tiêm tĩnh mạch phải

được điều chỉnh để duy trì pH trong dạ dày ở 5 hoặc lớn hơn. Ở người lớn, khi truyền tĩnh mạch liên tục cimetidin, thường truyền với tốc độ 37,5mg/giờ, nhưng tốc độ phải điều chỉnh theo từng người bệnh. Đối với người cần phải nâng nhanh pH dạ dày, có thể cần phải cho liều nạp đầu tiên bằng tiêm tĩnh mạch 150mg.

Trẻ em: Sơ sinh: 5 - 10mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần.

Trẻ em: 20 - 40mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần.

Suy thận: Độ thanh thải creatinin 15 - 30 ml/phút: uống hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi lần 300mg, cách 12 giờ một lần. Liều có thể điều chỉnh dựa vào đáp ứng bài tiết acid dịch vị. Nếu độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút: 300 - 400mg/ngày. Nếu kèm theo suy gan liều có thể phải giảm hơn nữa. Do thẩm phân máu làm giảm mạnh nồng độ cimetidin trong máu, phải cho cimetidin vào cuối thẩm phân và cách 12 giờ/lần trong thời gian giữa hai kỳ thẩm phân.

Để diệt trừ vi khuẩn *H. pylori*, thường phối hợp một thuốc kháng histamin H_2 (hoặc thuốc ức chế bơm proton) với một số kháng sinh.

Tương tác thuốc

Cimetidin và các thuốc kháng H_2 khác làm giảm hấp thu của các thuốc mà sự hấp thu của chúng phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, itraconazol. Các thuốc này phải uống ít nhất 2 giờ trước khi uống cimetidin.

Cimetidin có thể tương tác với nhiều thuốc, nhưng chỉ có một số tương tác có ý nghĩa lâm sàng, đặc biệt với những thuốc có chỉ số điều trị hẹp, có nguy cơ gây độc, cần thiết phải điều chỉnh liều. Phần lớn các tương tác là do sự gắn của cimetidin với các isoenzym của cytochrom P_{450} ở gan, đặc biệt vào CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4, dẫn đến ức chế chuyển hóa oxy hóa ở microsom gan và làm tăng sinh khả dụng hoặc nồng độ trong huyết tương của những thuốc chuyển hóa bởi những enzym này.

Một vài tương tác khác là do cạnh tranh với sự bài tiết ở ống thận. Cơ chế tương tác như thay đổi lượng máu qua gan chỉ đóng vai trò thứ yếu.

Các tương tác có ý nghĩa xảy ra với:

Các thuốc chống động kinh như phenytoin, carbamazepin, acid valproic

Các thuốc điều trị ung thư như thuốc alkyl hóa, thuốc chống chuyển hóa

Dẫn xuất benzodiazepin

Dẫn xuất biguanid chống đái tháo đường như metformin

Lidocain, metronidazol, nifedipin, procainamid, propranolol, quinidin, theophylin

Thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin, nortriptylin, desipramin, doxepin, imipramin.

Thuốc giảm đau opioid như pethidin, morphin, methadon

Triamteren

Warfarin và các thuốc chống đông máu đường uống khác như acenocoumarol và phenindion.

Zalcitabin, Zolmitriptan

Phải tránh phối hợp cimetidin với các thuốc này hoặc dùng thận trọng, theo dõi tác dụng hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương và giảm liều thích hợp.

Các thuốc kháng acid có thể làm giảm sự hấp thu của cimetidin nếu uống cùng, nên uống cách nhau 1 giờ.

Khi đang dùng cimetidin cần phải thận trọng nếu uống rượu hoặc làm những việc đòi hỏi sự tỉnh táo như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Độ ổn định và bảo quản

Nút kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ 15 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Không có tác dụng độc nguy hiểm nào được ghi nhận ở người bệnh dùng quá liều cimetidin từ 5,2 tới 20 g (trong đó có một người dùng 12 g/ngày trong 5 ngày), mặc dù nồng độ trong huyết tương tăng tới 57 microgam/ml (nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khi dùng 200mg thường là 1 microgam/ml). Xem xét 881 trường hợp quá liều cimetidin, cho thấy rằng độc tính của cimetidin khi quá liều cấp rất thấp. Không có triệu chứng nào được quan sát trong 79% trường hợp, trong đó có trường hợp uống tới 15 g cimetidin. Chỉ 3 người bệnh có biểu hiện lâm sàng mức độ vừa phải (choáng váng và nhịp tim chậm, ức chế thần kinh trung ương, nôn).

Đã có trường hợp tử vong ở người lớn sau khi uống hơn 40 g cimetidin. Các tác dụng trên hệ thống thần kinh nghiêm trọng (như tính lãnh đạm) đã được thông báo sau khi uống 20 - 40 g cimetidin và hiếm gặp sau khi uống ít hơn 20 g cimetidin cùng với thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương.

Xử lý: Rửa dạ dày (khi dưới 4 giờ từ khi uống thuốc), gây nôn và điều trị các triệu chứng. Không cần dùng thuốc lợi tiểu vì không có kết quả.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy dùng quá liều cimetidin có thể gây suy hô hấp và nhịp tim nhanh, có thể điều trị bằng hô hấp hỗ trợ và dùng thuốc chẹn beta adrenergic.

Thông tin quy chế

Cimetidin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

(Xem tiếp Công báo số 123 + 124)

VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ XUẤT BẢN

Địa chỉ: Số 1, Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội
Điện thoại: 080.44946 – 080.44417
Fax: 080.44517
Email: congbao@chinhphu.vn
Website: http://congbao.chinhphu.vn
In tại: Xí nghiệp Bản đồ 1 - Bộ Quốc phòng

Giá: 10.000 đồng