

Điều trị viêm màng trong tim do enterococcus: Dùng liều 12 g/ngày (truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia làm 6 liều tiêm tĩnh mạch), phối hợp với gentamicin (1 mg/kg mỗi 8 giờ, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch), thường kéo dài 4 - 6 tuần. Bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm khuẩn kéo dài hơn 3 tháng trước khi điều trị hoặc có van tim nhân tạo cần điều trị ít nhất 6 tuần.

Dự phòng nhiễm liên cầu B cho trẻ sơ sinh: 2 g tiêm tĩnh mạch cho người mẹ khi bắt đầu chuyển dạ hoặc sau khi vỡ ối, sau đó cứ mỗi 4 giờ tiêm 1 g cho đến khi em bé chào đời.

Dự phòng viêm màng trong tim ở các bệnh nhân phẫu thuật hoặc thủ thuật có nguy cơ cao hoặc trung bình: Liều duy nhất 2 g, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 30 phút trước khi tiến hành thủ thuật, phẫu thuật.

Điều trị nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não: 6 - 12 g hoặc 150 - 200 mg/kg, tiêm làm nhiều lần cách nhau 3 - 4 giờ/lần. Cần tiêm tĩnh mạch ít nhất 3 ngày và sau đó có thể tiêm bắp.

Trẻ em

Trẻ em nặng > 40 kg sử dụng liều như người lớn.

Liều thông thường cho trẻ em theo đường uống là 50 - 100 mg/kg/ngày, chia thành 4 liều cách nhau mỗi 6 giờ (tối đa 2 - 4 g/ngày). Liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch là 25 - 200 mg/kg/ngày, chia thành các liều nhỏ cách nhau 3 - 4 giờ (tối đa 12 g/ngày).

Nhiễm khuẩn đường hô hấp hoặc ngoài da: Trẻ em nặng ≤ 40 kg: 25 - 50 mg/kg/ngày chia đều nhau, cách 6 giờ/lần.

Viêm đường tiết niệu: 50 - 100 mg/kg/ngày, cách 6 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não nhiễm khuẩn: 100 - 200 mg/kg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ cách 3 - 4 giờ/lần, bắt đầu bằng tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày và tiếp tục bằng tiêm bắp.

Trẻ sơ sinh ≤ 1 tuần tuổi: 25 - 50 mg/kg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cách 12 giờ/lần (đối với trẻ cân nặng dưới hay bằng 2 kg thể trọng) hoặc 8 giờ/lần (đối với trẻ trên 2 kg thể trọng).

Trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi: 25 - 50 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cách 8 giờ/lần (đối với trẻ cân nặng dưới hay bằng 2 kg thể trọng) hoặc 6 giờ/lần (đối với trẻ trên 2 kg thể trọng) để điều trị nhiễm khuẩn ngoài viêm màng não.

Đối với viêm màng não ở trẻ dưới 2 tháng tuổi, liều tĩnh mạch: 100 - 300 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần phối hợp với gentamicin tiêm bắp.

Dự phòng viêm màng trong tim: Liều duy nhất 50 mg/kg, 30 phút trước thủ thuật.

Người suy thận: Người lớn có Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút dùng liều thông thường, cách mỗi 6 - 12 giờ; Cl_{cr} < 10 ml/phút: dùng liều thông thường, cách mỗi 12 - 16 giờ. Người bệnh chạy thận nhân tạo phải dùng thêm liều ampicilin sau mỗi lần thẩm tách.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời ampicilin và alopurinol làm tăng nguy cơ gặp dị ứng hoặc phản ứng phân vệ.

Probenecid làm giảm thải trừ ampicilin, tương tự như với các penicilin khác, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời.

Các kháng sinh kìm khuẩn như cloramphenicol, các tetracyclin, erythromycin làm giảm khả năng diệt khuẩn của ampicilin và amoxicilin.

Ampicilin có thể làm sai lệch kết quả test glucose niệu sử dụng đồng sulphat (như thuốc thử Benedict, Clinitest).

Ampicilin, cũng tương tự như các kháng sinh, làm giảm tác dụng của vắc xin tả, vắc xin BCG, nên tránh dùng đồng thời.

Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu ampicilin, do vậy nên uống thuốc cách xa bữa ăn (30 phút trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn).

Tương kỵ

Ampicilin natri tương kỵ với aminosid, các tetracyclin, các loại kháng sinh khác bao gồm: amphotericin, clindamycin phosphat,

erythromycin lactobionat, lincomycin hydroclorid, metronidazol và polymyxin B sulfat.

Ampicilin tương kỵ hoặc bị mất hoạt tính do các thuốc: acetylcystein, clorpromazin hydroclorid, dopamin hydroclorid, heparin calci hoặc natri, hydralazin hydroclorid, hydrocortison succinat, metoclopramid, prochlorperazin edisylat, procloperazin mesylat và natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo nào về quá liều. Nếu xảy ra, phải ngừng dùng thuốc và dùng các biện pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2017.

AMPICILIN VÀ SULBACTAM

Tên chung quốc tế: Ampicillin and sulbactam.

Mã ATC: J01CR01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam (phân nhóm penicilin A) và chất ức chế beta-lactamase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 375 mg.

Bột vô trùng pha tiêm: 1,5 g hoặc 3 g.

Mỗi dạng thuốc đều chứa ampicilin và sulbactam. Trong dạng uống, ampicilin và sulbactam liên kết với nhau bằng cầu nối methylen, tạo ra sultamicilin. Sultamicilin là một ester oxymethylpenicilinat sulfon của ampicilin. Mỗi viên có chứa dạng muối tosylat tương đương với 375 mg sultamicilin (147 mg sulbactam và 220 mg ampicilin). Dạng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chứa sulbactam và ampicilin tương ứng là 500 mg và 1 000 mg (cho ống tiêm 1,5 g) hoặc 1 g và 2 g (cho ống tiêm 3 g).

Được lực học

Natri ampicilin và natri sulbactam (ampicilin/sulbactam) là một thuốc phối hợp cố định theo tỷ lệ 2 : 1 của ampicilin và sulbactam. Hàm lượng của thuốc được tính theo tổng lượng ampicilin và sulbactam. Mỗi mg hỗn hợp có chứa không ít hơn 563 microgam ampicilin và 280 microgam sulbactam dạng khan.

Ampicilin là kháng sinh bán tổng hợp có phổ tác dụng rộng với hoạt tính kháng khuẩn tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm do khả năng ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn. Tuy vậy, ampicilin bị beta-lactamase phá vỡ vòng beta-lactam, nên bình thường phổ tác dụng không bao gồm các vi khuẩn tạo ra enzym này.

Sulbactam là một acid sulfon penicilamic, chất ức chế không thuận nghịch beta-lactamase. Sulbactam chỉ có hoạt tính kháng khuẩn yếu khi sử dụng đơn độc. Sulbactam có hoạt tính ức chế tốt cả 2 loại beta-lactamase qua trung gian plasmid và nhiễm sắc thể.

Do sulbactam có ái lực cao và gắn với một số beta-lactamase là những enzym làm bất hoạt ampicilin bằng cách thủy phân vòng beta-lactam, nên phối hợp sulbactam với ampicilin tạo ra một tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, giúp mở rộng phổ kháng khuẩn của ampicilin đối với nhiều loại vi khuẩn sinh beta-lactamase đã kháng lại ampicilin dùng đơn độc.

Phổ tác dụng

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: Tác dụng lên hầu hết cầu khuẩn ưa khí như *Staphylococcus aureus* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Staphylococcus epidermidis* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*. Ampicillin/sulbactam có phổ tác dụng trên trực khuẩn ưa khí *Listeria monocytogenes*.

Vi khuẩn Gram âm ưa khí: Tác dụng lên hầu hết các chủng *Haemophilus influenzae* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Klebsiella sp* (tất cả các loài này đều sinh beta-lactamase), *Proteus mirabilis* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* và *Neisseria gonorrhoeae* (cả loài sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Enterobacteriaceae* (ví dụ một số chủng *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*).

Vi khuẩn kỵ khí: Các loài *Clostridium*, các loài *Peptococcus*, các loài *Bacteroides* bao gồm cả *Bacteroides fragilis*, *Bifido bacterium*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*...

Ampicilin/sulbactam không có phổ trên vi khuẩn không điển hình *Chlamydia* và *Mycoplasma*.

Vi khuẩn kháng thuốc: Tự cầu kháng methicilin, oxacilin hoặc nafcilin phải coi là cũng kháng lại cả ampicilin/sulbactam.

Trực khuẩn ưa khí Gram âm sinh beta-lactamase typ I (thí dụ *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*...) thường kháng lại ampicilin/sulbactam, vì sulbactam không ức chế phần lớn beta-lactamase typ I.

Một số chủng *Klebsiella*, *E. coli*, và *Acinetobacter* và một số hiếm chủng *Neisseria gonorrhoeae* kháng lại thuốc. *Enterococcus faecium* thường kháng ampicilin/sulbactam.

Dược động học

Dược động học của hai thành phần trong công thức tương tự như nhau và không thay đổi khi dùng kết hợp.

Hấp thu: Natri sulbactam hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa nên được dùng bằng đường tiêm. Dạng uống là sultamicin, một ester của ampicilin.

Nồng độ đỉnh của ampicilin và sulbactam đạt được ngay khoảng 15 phút sau khi truyền tĩnh mạch ampicilin/sulbactam. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của ampicilin đạt được dao động trong khoảng 40 - 71 microgam/ml sau khi tiêm 1 g ampicilin và 0,5 g sulbactam hoặc 109 - 150 microgam/ml sau khi tiêm 1 liều 3 g (2 g ampicilin và 1 g sulbactam); nồng độ đỉnh sulbactam trong huyết thanh sau các liều đó tương ứng là 21 - 40 hoặc 48 - 88 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết tương ở người tình nguyện khỏe mạnh của cả hai thành phần xấp xỉ 1 giờ.

Phân bố: Sau khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch, cả hai thành phần được phân bố tốt đến các mô và dịch của cơ thể. Nồng độ ở các mô và dịch cơ thể đạt khoảng 53 - 100% nồng độ trong huyết tương. Ở người trưởng thành có chức năng thận bình thường, thể tích phân bố (V_d) của ampicilin khoảng 0,28 - 0,33 lít/kg và của sulbactam là 0,24 - 0,4 lít/kg. Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, ampicilin và sulbactam phân bố vào dịch não tủy với nồng độ thấp, trừ khi màng não bị viêm. Chúng cũng phân bố vào sữa với nồng độ thấp. Ampicilin liên kết với protein huyết tương khoảng 15 - 28%, còn sulbactam khoảng 38%.

Ampicilin và sulbactam qua được hàng rào nhau thai và nồng độ của chúng trong máu cuống rốn nhau thai tương tự như trong huyết thanh. Phụ nữ cho con bú khi truyền tĩnh mạch 500 mg hoặc 1 g sulbactam mỗi 6 giờ thì nồng độ thuốc trong sữa là 0,52 microgam/ml.

Thải trừ: Ampicilin và sulbactam đều thải trừ chủ yếu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận, một lượng nhỏ thải qua phân và mật. Ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 75 - 92% cả hai thuốc thải trừ qua thận dưới dạng nguyên vẹn trong vòng 8 giờ đầu sau khi tiêm thuốc.

Người lớn, chức năng thận bình thường, nửa đời phân bố ampicilin và sulbactam khoảng 15 phút, nửa đời thải trừ khoảng 1 giờ.

Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) với chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ trung bình của ampicilin là 1,4 giờ và của sulbactam là 1,6 giờ.

Trẻ em dưới 12 tuổi, nửa đời thải trừ của sulbactam khoảng 0,92 - 1,9 giờ. Ở trẻ sơ sinh, nửa đời thải trừ của ampicilin/sulbactam thay đổi ngược với tuổi, khi chức năng ống thận trưởng thành, thuốc thải trừ nhanh hơn.

Ở người lớn khỏe mạnh với chức năng thận bình thường, độ thanh thải của ampicilin là 203 - 319 ml/phút và của sulbactam là 169 - 204 ml/phút. Nồng độ trong huyết tương của cả 2 thành phần cao hơn và nửa đời kéo dài hơn ở người bệnh suy thận.

Ampicilin và sulbactam cùng bị loại khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Ampicilin/sulbactam cần được ưu tiên điều trị các nhiễm khuẩn do, hoặc nghi ngờ do các vi khuẩn sinh beta-lactamase gây ra, khi mà một aminopenicilin dùng đơn độc không có tác dụng.

Thuốc được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới, bao gồm viêm xoang, viêm tai giữa và viêm nắp thanh quản, viêm phổi vi khuẩn; nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm thận - bể thận; nhiễm khuẩn trong ổ bụng hoặc bệnh phụ khoa nghi do vi khuẩn kỵ khí; viêm màng não; nhiễm khuẩn da, cơ, xương, khớp; và lậu không biến chứng. Dự phòng phẫu thuật trong một số phẫu thuật đường tiêu hóa, đường mật, phụ khoa.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với ampicilin, hoặc với sulbactam hoặc với bất kỳ kháng sinh beta-lactam khác (ví dụ penicilin, cephalosporin). Thuốc cũng chống chỉ định với bệnh nhân có tiền sử vàng da tắc mật hoặc suy gan do dùng ampicilin/sulbactam.

Thận trọng

Ampicilin/sulbactam cũng như penicilin có thể gây ra phản ứng quá mẫn nên các thận trọng thông thường với liệu pháp penicilin cần được áp dụng. Trước khi khởi đầu điều trị nên thận trọng tìm hiểu tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các thuốc khác của bệnh nhân.

Do các kháng sinh, kể cả ampicilin/sulbactam, có khả năng gây viêm đại tràng màng giả, nên cần phải chẩn đoán phân biệt khi người bệnh bị tiêu chảy trong quá trình điều trị. Người bệnh tăng bạch cầu đơn nhân có tỷ lệ cao bị ban da khi điều trị bằng aminopenicilin nên cần tránh sử dụng ampicilin/sulbactam cho những người bệnh này.

Sử dụng ampicilin/sulbactam có thể gây ra hiện tượng phát triển quá mức một số vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc, đặc biệt là *Pseudomonas* và *Candida*, nên cần theo dõi thận trọng người bệnh. Nếu thấy biểu hiện bội nhiễm, cần ngừng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Cần giảm liều ở bệnh nhân bị suy thận. Tránh dùng thuốc trên người nhiễm virus Epstein-Barr hoặc HIV.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của ampicilin/sulbactam trong thời kỳ mang thai còn chưa được xác lập đầy đủ. Nghiên cứu trên quá trình sinh sản ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ sử dụng liều cao gấp 10 lần liều sử dụng trên người, không thấy một bằng chứng nào về sự thụ tinh bất thường cũng như độc tính trên bào thai. Dùng ampicilin đơn độc ở phụ nữ mang thai có thể làm giảm tạm thời nồng độ trong huyết tương của estriol liên hợp toàn phần, estriol glucuronid, estron liên hợp và estradiol.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ ampicilin và sulbactam được bài tiết qua sữa, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú. Có ba vấn đề tiềm tàng đối với trẻ bú mẹ: Biến đổi vi khuẩn chí ở ruột; tác

dụng trực tiếp (ví dụ dị ứng...); cản trở phân tích kết quả nuôi cấy khi trẻ sốt cần làm xét nghiệm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ampicilin/sulbactam được dung nạp tốt. Các phản ứng có hại sau đây đã được thông báo:

Thường gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn, buồn nôn (3%).

Da: phát ban (2%).

Khoảng 1% tăng urê, creatinin huyết thanh; khoảng 11% tăng transaminase, creatinin kinase.

Tại chỗ: đau tại vị trí tiêm: 16% (tiêm bắp) và 3% (tiêm tĩnh mạch).

Tím mạch: viêm tĩnh mạch huyết khối (3%).

Tiết niệu: đái khó, đái máu (1%).

Ít gặp

Toàn thân: mẩn ngứa, buồn nôn, nôn, nhiễm *Candida*, mệt mỏi, đau đầu, đau ngực, phù.

Tiêu hóa: viêm dạ dày, viêm đại tràng màng giả.

Quá mẫn: mày đay, hồng ban đa dạng, sốc phản vệ.

Huyết học: giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, giảm hematocrit.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR phổ biến nhất được thông báo là những phản ứng quá mẫn bao gồm: tiêu chảy, ngứa, phát ban... Phải ngừng thuốc và có thể điều trị bằng kháng histamin và corticosteroid tác dụng toàn thân (nếu cần).

Phản ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) có thể xảy ra. Cần điều trị cấp cứu bằng adrenalin, oxygen, corticosteroid tiêm tĩnh mạch, truyền dịch và dùng thuốc tăng huyết áp nếu cần. Giữ thông đường hô hấp, có thể cần đặt nội khí quản.

Viêm đại tràng màng giả nhẹ thường khỏi khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc có thể được dùng uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Dung dịch tiêm sau khi pha phải chờ tan hết bột, để có thể nhìn thấy chắc chắn toàn bộ thuốc đã được hòa tan.

Dung dịch để tiêm bắp nên được sử dụng trong vòng 1 giờ sau khi pha. Độ ổn định của các dung dịch đã pha loãng khác nhau để truyền tĩnh mạch như sau:

Dung môi pha loãng	Nồng độ ampicilin + sulbactam (mg/ml)	Thời gian có thể bảo quản (giờ)	
		25 °C	4 °C
Nước cất pha tiêm hoặc natri clorid 0,9%	45	8	48
	30		72
Dịch truyền Ringer lactat	45	8	24
Dextrose 5% trong nước	30	2	4
	3		
Dextrose 5% và natri clorid 0,45%	3	4	4
	15		

Liều dùng

Liều thuốc được tính theo tổng lượng ampicilin và sulbactam theo tỷ lệ cố định (2 : 1). Lượng ampicilin và sulbactam được tính theo dạng base.

Uống: Người lớn và trẻ em trên 30 kg: Uống 375 - 750 mg/lần, 2 lần/ngày.

Tiêm bắp: Hòa tan lọ thuốc loại 1,5 g hoặc 3 g với tương ứng 3,2 ml hoặc 6,4 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch lidocain hydroclorid 0,5% hay 2% để tạo ra dung dịch có chứa 375 mg thuốc trong 1 ml

(250 mg ampicilin và 125 mg sulbactam). Dung dịch sau khi pha phải được tiêm trong vòng 1 giờ, tiêm sâu vào khối cơ lớn.

Tiêm và truyền tĩnh mạch: Hoàn nguyên lọ thuốc bằng nước cất pha tiêm theo cách như trên để thu được dung dịch chứa 375 mg thuốc trong 1 ml. Tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 10 - 15 phút để tránh xảy ra co giật.

Để truyền tĩnh mạch, pha loãng tiếp dịch hoàn nguyên với 50 - 100 ml dịch truyền thích hợp thành dung dịch có chứa 3 - 45 mg thuốc trong 1 ml, truyền trong vòng 15 - 30 phút.

Người lớn:

Nhiễm khuẩn thông thường gây ra bởi vi khuẩn nhạy cảm: Từ 1,5 g đến 3 g, cứ 6 giờ/lần. Liều tối đa không vượt quá 12 g/ngày.

Điều trị bệnh viêm khung chậu cấp tính: Tiêm tĩnh mạch ampicilin và sulbactam 3 g mỗi 6 giờ, phối hợp với doxycyclin uống hoặc tiêm tĩnh mạch 100 mg mỗi 12 giờ. Ngừng thuốc đường tiêm sau khi triệu chứng lâm sàng được cải thiện 24 giờ, tuy nhiên cần tiếp tục uống doxycyclin 100 mg 2 lần/ngày cho đủ 14 ngày.

Trẻ em:

Trẻ từ 40 kg trở lên: Có thể dùng liều như người lớn.

Trẻ từ 1 tuổi trở lên: 300 mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch, chia làm 4 liều cách đều 6 giờ.

Theo đề nghị của Hội nhi khoa Viện hàn lâm Mỹ, liều dùng cho trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên: 100 - 150 mg/kg/ngày, chia đều thành 4 liều trong ngày với nhiễm khuẩn nhẹ và vừa; 200 - 300 mg/kg/ngày, chia đều thành 4 liều trong ngày với nhiễm khuẩn nặng.

Ở cả người lớn và trẻ em, điều trị uống hoặc tiêm thường tiếp tục cho tới khi hết sốt 48 giờ. Thời gian điều trị thường từ 5 - 14 ngày, nhưng có thể kéo dài nếu cần.

Liều dùng ở người bệnh suy thận: Có thể sử dụng liều thông thường, tuy nhiên kéo dài khoảng cách đưa thuốc tùy theo mức độ suy thận, căn cứ trên độ thanh thải creatinin. Bệnh nhân có $Cl_{cr} \geq 30$ ml/phút/1,73 m²: dùng 1,5 g đến 3 g, mỗi 6 - 8 giờ; nếu $Cl_{cr} 15 - 29$ ml/phút/1,73 m²: dùng liều như trên mỗi 12 giờ và nếu $Cl_{cr} 5 - 14$ ml/phút/1,73 m²: dùng liều như trên mỗi 24 giờ. Vì ampicilin và sulbactam bị mất qua lọc máu, bệnh nhân lọc máu chu kỳ được khuyến cáo dùng liều 1,5 g - 3 g/lần/ngày tốt nhất là ngay sau khi lọc.

Tương tác thuốc

Probenecid uống ức chế cạnh tranh sự thải trừ của cả ampicilin và sulbactam qua ống thận, do đó làm tăng nồng độ của cả hai thuốc trong huyết thanh và kéo dài thời gian thải trừ thuốc.

Ampicilin được thông báo là có ảnh hưởng đến xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp đồng sulfat (Clinitest), nhưng không ảnh hưởng đến xét nghiệm bằng phương pháp glucose oxydase (Clinistix).

Trên bệnh nhân tăng acid uric máu đang được điều trị bằng alopurinol, ampicilin làm tăng nguy cơ phát ban.

Ampicilin và sulbactam có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của methotrexat và làm giảm nồng độ/tác dụng của atenolol, vắc xin thương hàn.

Tương kỵ

Sulbactam natri tương hợp với tất cả các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch, nhưng ampicilin thì kém bền vững hơn trong các dung dịch chứa dextrose hoặc các carbohydrat khác. Không nên pha trộn dung dịch có ampicilin với các chế phẩm của máu hoặc dịch đậm thù phân. Ampicilin tương kỵ với các aminoglycosid, không được trộn chung trong cùng một bơm tiêm hoặc bình chứa.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các phản ứng thần kinh, kể cả co giật có thể xuất hiện khi nồng độ beta-lactam cao trong dịch não tủy.

Xử trí: Ampicilin và sulbactam có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu, quá trình này có thể làm gia tăng sự thải trừ của thuốc trong trường hợp quá liều ở những người bệnh suy thận.

Cập nhật lần cuối: 2017.

ANASTROZOL

Tên chung quốc tế: Anastrozole.

Mã ATC: L02BG03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 1 mg.

Dược lực học

Anastrozol là dẫn chất benzyltriazol, không phải steroid, có tác dụng ức chế mạnh và chọn lọc enzym aromatase (estrogen synthetase) là enzym chuyển các androgen (chủ yếu là androstenedion và testosterone) của tuyến thượng thận thành estron và estradiol ở mô ngoại vi (mô mỡ, cơ, gan). Anastrozol gắn vào hem của cytochrom P của enzym, ức chế sự tổng hợp estrogen ở mọi mô nên làm giảm nồng độ trong huyết thanh của các estrogen (estron, estradiol và estron sulphat). Anastrozol và aminoglutethimid có tác dụng được lý giống nhau nhưng anastrozol có tác dụng mạnh hơn và chọn lọc hơn nếu tính theo mol. Anastrozol không ảnh hưởng lên sự tổng hợp các corticoid thượng thận, aldosteron và hormon giáp, do đó không cần kết hợp với trị liệu bằng corticosteroid. Vì estrogen tác động như một yếu tố tăng trưởng đối với tế bào ung thư vú phụ thuộc hormon estrogen nên làm giảm nồng độ estrogen ở huyết thanh và u bằng anastrozol có thể ức chế u phát triển và làm chậm tiến trình bệnh. Anastrozol không có bất cứ hoạt tính progesteron, androgen hoặc estrogen nào.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, anastrozol được hấp thu rất nhanh và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt trong vòng 2 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định sau khoảng 7 ngày nếu uống ngày 1 lần và nồng độ ở giai đoạn ổn định cao hơn 3 - 4 lần nồng độ đạt được sau khi uống liều 1 lần. Thức ăn không ảnh hưởng lên hấp thu thuốc.

Phân bố: Khoảng 40% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Chuyển hóa, thải trừ: Anastrozol được khử alkyl, hydroxyl hóa và liên hợp glucuronic mạnh ở gan (85%); ở thận chỉ vào khoảng 11%. 83 - 85% thuốc được đào thải qua nước tiểu và phân. Sau 72 giờ, khoảng 10% liều uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi, 60% là dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính có trong huyết tương và nước tiểu là triazol không có tác dụng ức chế aromatase. Nửa đời thải trừ cuối cùng vào khoảng 40 - 50 giờ.

Với liều 1 - 20 mg, dược động học của anastrozol là tuyến tính và không bị thay đổi khi dùng lặp đi lặp lại. Dược động học của thuốc không khác nhau ở người phụ nữ mãn kinh bị ung thư và ở người không bị ung thư, ở người dưới 50 tuổi và ở người trên 80 tuổi.

Anastrozol được sử dụng để điều trị ung thư vú tiến triển hoặc phát triển tại chỗ ở phụ nữ đã mãn kinh. Thuốc còn được dùng để hỗ trợ phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ đã mãn kinh (liều 1 mg/ngày). Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân bị ung thư vú được điều trị bằng anastrozol có khả năng sống sót không bị tái phát cao hơn, thời gian xuất hiện tái phát lâu hơn, ung thư sang vú bên kia ít hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen.

Anastrozol chỉ được dùng dưới sự kiểm soát của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng thuốc chống ung thư.

Chỉ định

Ung thư vú có thụ cảm thể với hormon dương tính ở phụ nữ đã mãn kinh: Để điều trị hỗ trợ giai đoạn sớm cùng phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) hoặc để điều trị giai đoạn muộn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với anastrozol. Phụ nữ tiền mãn kinh vì chưa rõ an toàn và hiệu quả ở những người này.

Thận trọng

Người suy gan, suy thận: Nhà sản xuất khuyến cáo không cần phải điều chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ tới vừa; tuy vậy, khoảng 85% anastrozol thải trừ qua chuyển hóa ở gan nên phải giám sát cẩn thận các ADR ở các bệnh nhân này. Tuy chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy gan nặng. Ở Vương quốc Anh chống chỉ định dùng cho người bị suy gan vừa tới nặng. Với người bị suy thận nặng ($Cl_{cr} < 20$ ml/phút): ở châu Âu, chống chỉ định dùng anastrozol; ở Hoa Kỳ, không điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy thận.

Người có lipid huyết cao (thuốc làm tăng nồng độ cholesterol toàn phần và LDL). Tác dụng của anastrozol lên chuyển hóa lipid chưa được xác định. Tuy nhiên, phải giám sát nồng độ lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân dùng anastrozol lâu dài, nhất là khi người bệnh mắc bệnh mạch vành hoặc có nhiều nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

Người có tiền sử mắc thiếu máu cơ tim.

Người bị loãng xương. Vì anastrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu nên có thể làm giảm mật độ chất khoáng ở xương. Do đó, trước và trong khi điều trị kéo dài phải giám sát mật độ khoáng của xương và khuyến bệnh nhân thay đổi lối sống (xem phần Hướng dẫn xử trí ADR).

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Anastrozol có thể gây độc cho thai; tuy nhiên trong một số trường hợp cụ thể (tính mạng bị đe dọa, không dùng được các thuốc khác hoặc thuốc khác không có tác dụng) có thể phải dùng mặc dù có nguy cơ cho thai. Phải thông báo cho bệnh nhân mang thai hoặc dự kiến mang thai trong thời gian trị liệu biết các nguy cơ của thuốc đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa hay không. Cần thận trọng khi dùng ở người mẹ cho con bú. Ở châu Âu chống chỉ định dùng anastrozol cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Tim - mạch: giãn mạch, huyết áp hạ, cơn đau thắt ngực (ở người bị thiếu máu cơ tim trước đó), thiếu máu cơ tim (ở người bị thiếu máu cơ tim trước đó).

Thần kinh: thay đổi tính khí, mệt mỏi, nhức đầu, trầm cảm.

Da: nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: cơn bốc hỏa.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Cơ - xương: nhức cơ, viêm khớp, đau khớp, đau lưng, nhức xương, loãng xương.

Hô hấp: viêm họng, ho tăng.

Thường gặp

Tuần hoàn: phù ngoại biên, đau ngực, thiếu máu cơ tim, tắc tĩnh mạch, thiếu máu não, đau thắt ngực.

TKTW: mất ngủ, chóng mặt, lo âu, lú lẫn, bồn chồn, mất ngủ, ngủ gà, ngủ vùi.

Da: rụng tóc, ngứa.

Nội tiết - chuyển hóa: táo bón, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn, khó miệng, khó tiêu, tăng cân, giảm cân.

Tiết niệu - sinh dục: nhiễm khuẩn đường niệu, viêm âm hộ âm đạo,