

AZITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Azithromycin.

Mã ATC: J01FA10, S01AA26.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh, nhóm macrolid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 250 mg và 500 mg azithromycin.

Viên nén: 100 mg, 250 mg và 500 mg azithromycin.

Hỗn dịch uống: 40 mg azithromycin/ml.

Bột pha hỗn dịch uống chứa 100 mg, 125 mg, 200 mg, 600 mg và 1 g azithromycin.

Bột pha hỗn dịch uống giải phóng kéo dài: 2 g azithromycin.

Bột pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: 500 mg azithromycin.

Dung dịch thuốc nhỏ mắt: 1% azithromycin, dung dịch thuốc nhỏ mắt đơn liều (dùng một lần) chứa 15 mg/g azithromycin dihydrat.

Dược lực học

Azithromycin là kháng sinh nhóm macrolid, có tác dụng kìm khuẩn mạnh và tác dụng diệt khuẩn yếu. Ở nồng độ cao, thuốc cũng có tác dụng diệt một số loại vi khuẩn. Azithromycin ức chế tổng hợp protein trên các chùng nhạy cảm bằng cách thâm nhập qua vách tế bào, gắn với tiểu phần ribosom 50S, từ đó ức chế sự dịch chuyển của aminoacyl-tARN và ức chế tổng hợp chuỗi polypeptid. Tác dụng kháng khuẩn của azithromycin bị giảm ở pH thấp. Azithromycin đạt nồng độ cao trong các tế bào thực bào, bao gồm bạch cầu đa nhân, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và nguyên bào sợi. Nhờ khả năng thâm vào các tế bào thực bào, thuốc có hoạt tính trên các vi sinh vật ký sinh nội bào.

Phổ tác dụng

Azithromycin có phổ tác dụng rộng hơn so với erythromycin và clarithromycin. Azithromycin có hoạt tính *in vitro* chống lại nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm hiếu khí và kỵ khí, xoắn khuẩn và các vi khuẩn nội bào, bao gồm cả phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC). Azithromycin có tác dụng hậu kháng sinh đối với các chùng vi khuẩn Gram dương và Gram âm hiếu khí nhạy cảm. Tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương hiếu khí: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* và *S. pyogenes*. Các chùng liên cầu và tụ cầu đề kháng với erythromycin thường cũng đề kháng chéo với azithromycin và clarithromycin. Tụ cầu kháng methicilin và tụ cầu sinh coagulase âm tính như *Staphylococcus epidermidis* thường đề kháng với cả azithromycin và erythromycin. Azithromycin không có tác dụng trên các cầu khuẩn ruột như *Enterococcus faecalis*.

Tác dụng trên các vi khuẩn Gram âm hiếu khí: *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. Meningitidis*, một số chùng *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, một số chùng *Bartonella henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. vinsonii* và *B. elizabethae*.

Tác dụng trên Mycobacteria: Phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC). Các chùng MAC đề kháng với clarithromycin cũng đề kháng với azithromycin.

Tác dụng trên các vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Prevotella (P. bivia, P. disiens, P. melaninogenica* hoặc *Bacteroides ureolyticus)*. *Bacteroides fragilis* thường đề kháng với azithromycin.

Tác dụng trên Chlamydiae: *Chlamydomphila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) và *C. trachomatis*.

Tác dụng trên Mycoplasma: *Mycoplasma pneumoniae* và *Ureaplasma urealyticum*.

Tác dụng trên xoắn khuẩn: *Borrelia burgdorferi* và *Treponema pallidum*.

Tác dụng trên các vi sinh vật khác: *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Orientia tsutsugamushi*, *Rickettsia conorii*, *R. typhi* và *Coxiella burnetii*.

Kháng thuốc: Vi khuẩn đề kháng với kháng sinh macrolid có thể theo cơ chế đề kháng tự nhiên hoặc mắc phải. Khả năng đề kháng với kháng sinh macrolid của vi khuẩn có thể liên quan đến sự giảm tính thấm của kháng sinh qua màng tế bào vi khuẩn, bơm đẩy tổng thuốc truyền qua trung gian plasmid, bất hoạt kháng sinh nhờ enzym esterase hoặc phosphotransferase qua trung gian plasmid, thay đổi cấu trúc protein ribosom 50S qua trung gian chromosom tại vị trí thụ thể làm giảm ái lực gắn của kháng sinh macrolid hoặc thay đổi ARN ribosom 23S của tiểu phần ribosom 50S bằng cách methyl hóa adenin dẫn đến giảm ái lực gắn của macrolid với đích tác dụng.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống, azithromycin được hấp thu nhanh chóng với mức độ hấp thu cao hơn so với erythromycin. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của azithromycin dao động từ 34% đến 52% sau khi uống liều đơn 500 mg - 1,2 g dạng quy ước (viên nén, viên nang, hỗn dịch uống). Trên người tình nguyện khỏe mạnh, sau khi uống 2 viên nang hoặc viên nén 250 mg azithromycin (tổng liều 500 mg azithromycin), uống thuốc lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 0,5 microgam/ml và đạt được sau khoảng 2 giờ. Thức ăn không gây ảnh hưởng rõ rệt lên AUC của azithromycin dạng viên nén, viên nang hoặc hỗn dịch uống dạng quy ước, mặc dù tốc độ hấp thu (nồng độ đỉnh trong huyết tương) có thể tăng lên.

Phân bố: Azithromycin phân bố vào hầu hết các mô và dịch cơ thể sau khi dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của azithromycin phụ thuộc nồng độ, giảm từ 51% ở nồng độ 0,02 microgam/ml xuống 7% ở nồng độ 2 microgam/ml. Sau khi dùng đường uống, thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định của thuốc là 31,3 - 33,3 lít/kg. Azithromycin tập trung trong các tế bào thực bào, bao gồm bạch cầu đa nhân, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và nguyên bào sợi. Do được phân bố nhanh vào mô và vào môi trường nội bào, nồng độ thuốc tại mô thường cao hơn nồng độ thuốc trong huyết tương từ 10 - 100 lần sau khi dùng liều đơn. Azithromycin qua được nhau thai; thuốc có thể phân bố vào máu cuống rốn và dịch ối. Thuốc cũng khuếch tán được vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Con đường chuyển hóa sinh học chính liên quan tới sự N-demethyl hóa đường desosamin hoặc tại vị trí 9a trên vòng macrolid. Có tới 10 chất chuyển hóa của azithromycin đã được xác định và tất cả các chất chuyển hóa này đều mất hoạt tính kháng khuẩn. Ngược lại với erythromycin, azithromycin không ức chế chuyển hóa của chính nó thông qua con đường này.

Thải trừ: Azithromycin thải trừ theo nhiều pha với nửa đời thải trừ cuối cùng trung bình là 68 giờ. Nửa đời của thuốc kéo dài do một lượng lớn thuốc được phân bố vào mô, sau đó được giải phóng từ từ từ mô vào máu. Nửa đời của azithromycin tại mô trung bình kéo dài khoảng 1 - 4 ngày. Nửa đời của thuốc tại bạch cầu máu ngoại vi dao động từ 34 - 57 giờ. Sau khi dùng đường uống, azithromycin được bài tiết chủ yếu qua mật dưới dạng không biến đổi. Chỉ có một phần nhỏ azithromycin được bài tiết vào nước tiểu.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm bao gồm:

Viêm xoang cấp do vi khuẩn.

Viêm tai giữa cấp do vi khuẩn.

Viêm họng, viêm amidan do liên cầu beta (*Streptococcus pyogenes*).

Đợt cấp của viêm phế quản mạn mức độ nhẹ đến trung bình.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm không biến chứng.

Viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis* hoặc *Neisseria gonorrhoeae*.

Dự phòng và điều trị nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) ở người bệnh nhiễm HIV tiến triển.

Bệnh lý viêm vùng chậu hông.

Bệnh lậu không biến chứng.

Bệnh hạ cam.

Bệnh Lyme.

Thương hàn đa kháng thuốc mức độ nhẹ đến trung bình.

Thuốc nhỏ mắt: Viêm kết mạc do các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

Có tiền sử vàng da ứ mật/rối loạn chức năng gan liên quan tới sử dụng azithromycin trước đó.

Thận trọng

Tương tự các kháng sinh nhóm macrolid khác, azithromycin đã được ghi nhận có thể gây ra một số phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm gặp như phù mạch, phản vệ và các phản ứng trên da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell). Các triệu chứng của các phản ứng này có thể lặp lại sau khi ngừng các biện pháp xử trí; do đó, cần theo dõi và điều trị triệu chứng kéo dài.

Tiêu chảy và viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* là biến cố bất lợi đã được ghi nhận với hầu hết các kháng sinh, bao gồm cả kháng sinh nhóm macrolid. Cần cân nhắc nguy cơ này trong chẩn đoán phân biệt trên người bệnh có tiêu chảy trong hoặc sau khi sử dụng azithromycin. Cần khai thác kỹ tiền sử của người bệnh vì tiêu chảy và viêm đại tràng màng giả do *C. difficile* đã được ghi nhận xảy ra sau khi đã ngừng azithromycin tới 2 tháng hoặc lâu hơn.

Tải cực kéo dài, kéo dài khoảng QT, loạn nhịp và xoắn đỉnh liên quan đến việc sử dụng các kháng sinh nhóm macrolid, trong đó có azithromycin đã được ghi nhận. Do đó, cần cân nhắc nguy cơ kéo dài khoảng QT khi sử dụng azithromycin trên những người bệnh có nguy cơ cao bao gồm: Có tiền sử kéo dài khoảng QT, tiền sử xoắn đỉnh, hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, loạn nhịp chậm hoặc suy tim mất bù; đang sử dụng các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT; có các tình trạng có thể dẫn đến loạn nhịp như hạ kali huyết hoặc hạ magesi huyết, chậm nhịp tim có ý nghĩa trên lâm sàng hoặc đang dùng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol). Người bệnh cao tuổi thường nhạy cảm hơn với ảnh hưởng kéo dài khoảng QT của azithromycin.

Azithromycin cũng đã được ghi nhận có thể gây bất thường chức năng gan, viêm gan, vàng da ứ mật, hoại tử tế bào gan và suy gan. Nếu phát hiện các dấu hiệu viêm gan, cần ngừng ngay azithromycin. Cần lưu ý một số người bệnh có thể có bệnh gan từ trước hoặc đang sử dụng các thuốc có khả năng gây độc tính trên gan. Ngoài ra, cần thận trọng khi dùng thuốc trên người bệnh suy thận nặng (mức lọc cầu thận < 10 ml/phút).

Azithromycin đã được ghi nhận có thể làm xấu đi các triệu chứng nhược cơ hoặc làm khởi phát hội chứng nhược cơ.

Tương tự các kháng sinh khác, việc sử dụng azithromycin có thể dẫn đến bội nhiễm các vi khuẩn không nhạy cảm hoặc nấm. Nếu xuất hiện bội nhiễm, cần áp dụng biện pháp điều trị đặc hiệu phù hợp.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch chứa 500 mg azithromycin nên được truyền trong vòng ít nhất 1 giờ. Các phản ứng tại vị trí tiêm truyền thuốc đã được ghi nhận. Tránh sử dụng dung dịch tiêm

truyền azithromycin có nồng độ cao hơn 2 mg/ml do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng tại vị trí dùng thuốc. Độ an toàn và hiệu quả của azithromycin đường tiêm truyền tĩnh mạch trên trẻ em chưa được thiết lập.

Thuốc nhỏ mắt: Tránh sử dụng kính áp tròng khi phát hiện các dấu hiệu viêm kết mạc nhiễm khuẩn.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu hiện có về việc sử dụng azithromycin trên phụ nữ mang thai còn chưa đầy đủ. Các nghiên cứu tiến hành trên động vật cho thấy azithromycin qua được nhau thai nhưng không ghi nhận ảnh hưởng gây dị tật thai. Độ an toàn của thuốc sử dụng trong thai kỳ chưa được khẳng định; do đó, chỉ sử dụng azithromycin trong thai kỳ nếu lợi ích của thuốc vượt trội so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin bài tiết được vào sữa mẹ, do đó cần thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rối loạn tiêu hóa là phản ứng thường gặp nhất khi sử dụng azithromycin (tỷ lệ ghi nhận khoảng 10%) nhưng phản ứng thường nhẹ và ít gặp hơn so với erythromycin. Đau đầu, lơ mơ, buồn ngủ và rối loạn vị giác cũng có thể xảy ra. Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng đã được ghi nhận với tỷ lệ hiếm gặp nhưng có thể kéo dài. Giảm tiêu cầu hoặc giảm bạch cầu trung tính mức độ nhẹ thoáng qua cũng được ghi nhận nhưng hiếm gặp. Các phản ứng đau và viêm tại nơi tiêm truyền thuốc thường xảy ra khi dùng thuốc ở nồng độ cao. Azithromycin có thể khiến tình trạng nhược cơ của người bệnh xấu đi hoặc khởi phát hội chứng nhược cơ.

Thường gặp

Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Thần kinh: đau đầu.

Phản ứng tại vị trí tiêm truyền: mẩn đỏ, đau, sưng, viêm tại nơi dùng thuốc.

Ít gặp

Gan: vàng da ứ mật, tăng enzym gan, viêm gan, hoại tử tế bào gan, suy gan.

Toàn thân: mệt mỏi, chóng mặt, ngủ gà.

Da: phát ban, ngứa.

Phản ứng tại chỗ khi dùng thuốc nhỏ mắt: nhìn mờ, giảm thị lực, cảm giác nóng tại mắt, kích thích, ngứa, đau, sưng mắt, mòn giác mạc, viêm giác mạc đốm.

Hiếm gặp

Tiêu hóa: viêm đại tràng màng giả, viêm tụy.

Tim mạch: loạn nhịp tim, kéo dài khoảng QT.

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn (phản vệ, phù mạch).

Phản ứng dị ứng trên da nghiêm trọng: hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell...

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Chưa xác định được tần suất

Thính giác: mất thính giác có hồi phục.

Cơ - xương: hội chứng Eaton-Lambert, nhược cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Azithromycin thường được dung nạp tốt, ít gây ADR hơn erythromycin. Đa số các ADR được ghi nhận ở mức độ nhẹ hoặc trung bình và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Trong trường hợp xảy ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng như phản vệ, cần ngừng ngay azithromycin và áp dụng biện pháp xử trí thích hợp bao gồm adrenalin, oxygen, truyền dịch, duy trì thông khí, duy trì huyết áp của người bệnh. Ngoài ra, cần bộ y tế cần lưu ý các triệu chứng của phản ứng dị ứng liên quan đến azithromycin có thể lặp lại sau khi ngừng các liệu pháp điều trị triệu chứng, do đó

người bệnh có thể cần được theo dõi và điều trị triệu chứng kéo dài. Trong trường hợp nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định tiêu chảy hoặc viêm đại tràng màng giả do *C. difficile*, cần ngừng azithromycin. Một số trường hợp nhẹ có thể tự thoái lui khi ngừng thuốc. Các trường hợp mức độ trung bình đến nặng cần được xử trí bằng bù dịch, điện giải, bổ sung protein, sử dụng kháng sinh có tác dụng trên *C. difficile* (như metronidazol hoặc vancomycin đường uống) và cân nhắc can thiệp phẫu thuật nếu có chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Azithromycin có thể uống hoặc truyền tĩnh mạch. Không tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp. Thuốc uống có dạng viên nén, bột pha hỗn dịch uống thông thường hoặc hỗn dịch uống giải phóng kéo dài. Cần lưu ý hỗn dịch uống giải phóng kéo dài không tương đương sinh học và không thể dùng thay thế với hỗn dịch uống thông thường, viên nang hoặc viên nén dạng quy ước.

Hỗn dịch uống thông thường sau khi hoàn nguyên chứa 100 mg hoặc 200 mg azithromycin trong mỗi 5 ml, có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Độ an toàn của việc uống lại liều thuốc sau khi trẻ bị nôn với liều đơn 30 mg/kg chưa được đánh giá đầy đủ. Gói thuốc chứa một liều đơn 1 g không nên sử dụng thêm liều khác ngoài liều 1 g và không nên sử dụng dạng thuốc này cho trẻ em.

Hỗn dịch uống giải phóng kéo dài chứa 2 g azithromycin sau khi hoàn nguyên chỉ nên sử dụng dưới dạng liều duy nhất trong ngày, dùng thuốc xa bữa ăn (ít nhất 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn). Nếu người bệnh nôn trong vòng 5 phút sau khi uống thuốc, bác sĩ điều trị cần bổ sung một liều azithromycin, do trong trường hợp này chỉ có một lượng nhỏ thuốc được hấp thu. Nếu người bệnh bị nôn trong vòng từ 5 phút đến 1 giờ sau khi uống thuốc, bác sĩ điều trị cần cân nhắc bổ sung thêm một kháng sinh khác do chưa có đủ dữ liệu về sự hấp thu của azithromycin trong trường hợp này. Nếu người bệnh uống thuốc lúc đói và bị nôn sau khi uống thuốc ít nhất 1 giờ, không cần thiết phải dùng thêm liều azithromycin hoặc các thuốc kháng sinh khác.

Hoàn nguyên thuốc

Gói pha hỗn dịch uống chứa liều đơn 1 g được pha trộn kỹ với 60 ml nước và uống ngay toàn bộ phần thuốc để đảm bảo sử dụng thuốc đủ liều. Không nên sử dụng với các liều dùng khác ngoài liều 1 g và không nên sử dụng dạng thuốc này cho trẻ em.

Lọ chứa bột thuốc để pha hỗn dịch uống: Đối với lọ thuốc chứa 300 mg azithromycin, để thu được hỗn dịch 100 mg/5 ml cần thêm 9 ml nước. Để thu được hỗn dịch chứa 200 mg/5 ml, tùy theo chế phẩm, thêm 9 ml (hoặc 8 ml); 12 ml (hoặc 11 ml) và 15 ml vào lọ thuốc chứa lần lượt tương ứng 600 mg, 900 mg và 1,2 g azithromycin. Lọ thuốc cần được đóng kín và lắc kỹ trước mỗi lần sử dụng.

Lọ chứa bột thuốc để pha hỗn dịch uống giải phóng kéo dài, chứa đơn liều 2 g azithromycin: Thêm 60 ml và lắc kỹ. Hỗn dịch sau khi hoàn nguyên nên sử dụng trong vòng 12 giờ và lắc kỹ trước mỗi lần sử dụng.

Lọ bột pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch:

Hoàn nguyên: Thêm 4,8 ml nước cất pha tiêm vào lọ thuốc chứa 500 mg azithromycin để thu được dung dịch có nồng độ 100 mg/ml. Pha loãng: Dung dịch thuốc sau hoàn nguyên được pha loãng với 250 hoặc 500 ml một trong số các dung môi tương hợp gồm natri clorid 0,9%, natri clorid 0,45%, dextrose 5% trong nước, Ringer lactat, dextrose 5% trong natri clorid 0,3% hoặc dextrose 5% trong natri clorid 0,45% để thu được dung dịch có nồng độ 2 mg/ml hoặc 1 mg/ml.

Dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng cần được kiểm tra cảm quan trước khi sử dụng để phát hiện tiểu phân. Không sử dụng

dung dịch có phát hiện tiểu phân. Không trộn lẫn azithromycin cùng các thuốc khác hoặc truyền đồng thời qua cùng một dây truyền với các thuốc khác.

Tốc độ tiêm truyền: Dung dịch truyền tĩnh mạch chứa 500 mg azithromycin nên được truyền trong vòng ít nhất 1 giờ.

Liều dùng

Viên nén và hỗn dịch uống

Người lớn:

Viêm họng và viêm amidan: Liều thông thường là liều đơn 500 mg vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 250 mg × 1 lần/ngày vào ngày 2 - 5 (tổng liều 1,5 g trong 5 ngày).

Viêm xoang cấp: Liều thông thường là 500 mg × 1 lần/ngày trong vòng 3 ngày. Trong trường hợp sử dụng hỗn dịch giải phóng kéo dài, dùng liều 2 g duy nhất.

Đợt cấp của viêm phế quản mạn mức độ nhẹ đến trung bình: Liều thông thường là liều đơn 500 mg vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 250 mg × 1 lần/ngày vào ngày 2 - 5 (tổng liều 1,5 g trong 5 ngày) hoặc dùng liều 500 mg × 1 lần/ngày trong vòng 3 ngày.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ đến trung bình: Liều thông thường là liều đơn 500 mg vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 250 mg × 1 lần/ngày vào ngày 2 - 5 (tổng liều 1,5 g trong 5 ngày). Trong trường hợp sử dụng hỗn dịch giải phóng kéo dài, dùng liều 2 g duy nhất.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm không biến chứng: Liều thông thường là liều đơn 500 mg vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 250 mg × 1 lần/ngày vào ngày 2 - 5 (tổng liều 1,5 g trong 5 ngày).

Nhiễm khuẩn do *Chlamydia* không biến chứng, bao gồm viêm niệu đạo hoặc viêm cổ tử cung không do lậu: Liều thông thường là liều đơn 1 g của một trong các chế phẩm thuốc thông thường.

Dự phòng và điều trị nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) ở người bệnh nhiễm HIV tiến triển: Để điều trị, dùng liều 600 mg/ngày, phối hợp với ethambutol (15 mg/kg/ngày). Để dự phòng tiên phát, dùng liều 1,2 g/tuần, có phối hợp hoặc không phối hợp với rifabutin (300 mg × 1 lần/ngày) hoặc sử dụng liều 600 mg × 2 lần/tuần. Để dự phòng tái phát, dùng liều 500 - 600 mg azithromycin × 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol (15 mg/kg × 1 lần/ngày), có phối hợp hoặc không phối hợp với rifabutin (300 mg × 1 lần/ngày).

Bệnh lậu không biến chứng (viêm niệu đạo hoặc viêm cổ tử cung) do *Neisseria gonorrhoeae* khi không thể sử dụng các thuốc lựa chọn đầu tay, người lớn có thể dùng liều đơn 2 g azithromycin của một chế phẩm thuốc thông thường. Do liệu pháp đơn liều thường gây các ADR trên tiêu hóa, người bệnh cần được theo dõi trong vòng ít nhất 30 phút sau khi uống thuốc. Việc dùng thuốc cùng thức ăn có thể làm giảm các ADR và có thể cần dùng thêm thuốc chống nôn. Do quan ngại về gia tăng đề kháng macrolid, không nên dùng azithromycin với liều thấp hơn và chỉ nên dùng thuốc để điều trị lậu khi cần thiết.

Bệnh hạ cam: Dùng liều đơn 1 g của một chế phẩm dạng thông thường.

Bệnh Lyme: Dùng liều 500 mg × 1 lần/ngày trong vòng 7 - 10 ngày. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ những cải thiện triệu chứng trên lâm sàng do macrolid thường có hiệu quả thấp trong điều trị bệnh Lyme so với các thuốc điều trị đầu tay.

Thương hàn đa kháng thuốc mức độ nhẹ đến trung bình: Dùng liều 500 mg × 1 lần/ngày trong vòng 7 ngày.

Trẻ em:

Viêm tai giữa cấp: Trẻ ≥ 6 tháng dùng liều duy nhất 30 mg/kg (tối đa 1,5 g) hoặc dùng liều 10 mg/kg × 1 lần/ngày trong vòng 3 ngày.

Ngoài ra, cũng có thể dùng liều 10 mg/kg × 1 lần/ngày vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 5 mg/kg × 1 lần/ngày vào ngày 2 - 5.

Việc sử dụng lại liều thuốc trên trẻ em bị nôn sau khi dùng liều đơn 30 mg/kg chưa được đánh giá đầy đủ.

Viêm họng và viêm amidan: Liều thông thường cho trẻ ≥ 2 tuổi là 12 mg/kg (tối đa 500 mg) \times 1 lần/ngày trong vòng 5 ngày.

Viêm xoang cấp: Liều thông thường cho trẻ ≥ 6 tháng là 10 mg/kg \times 1 lần/ngày trong vòng 3 ngày.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: Liều thông thường cho trẻ ≥ 6 tháng là liều đơn 10 mg/kg (tối đa lên tới 500 mg) vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 5 mg/kg \times 1 lần/ngày (tối đa 250 mg/ngày) vào ngày thứ 2 - 5. Hiệu quả của các liệu pháp điều trị ngắn hơn (1 - 3 ngày) đối với viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở trẻ em chưa được đánh giá đầy đủ.

Dự phòng và điều trị nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) ở người bệnh nhiễm HIV tiến triển: Để điều trị, dùng liều 10 - 12 mg/kg \times 1 lần/ngày (tối đa 500 mg/ngày) phối hợp với ethambutol liều 15 - 25 mg/kg \times 1 lần/ngày (tối đa 1 g/ngày), có phối hợp hoặc không phối hợp với rifabutin liều 10 - 20 mg/kg \times 1 lần/ngày (tối đa 300 mg/ngày). Để dự phòng tiên phát, dùng liều 20 mg/kg (tối đa 1,2 g) \times 1 lần/tuần hoặc 5 mg/kg (tối đa 250 mg) \times 1 lần/ngày. Trẻ trên 6 tuổi có thể sử dụng azithromycin phối hợp với rifabutin (300 mg \times 1 lần/ngày). Để dự phòng tái phát, dùng liều 5 mg/kg (tối đa 250 mg) \times 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol liều 15 mg/kg (tối đa 900 mg) \times 1 lần/ngày, có phối hợp hoặc không phối hợp với rifabutin liều 5 mg/kg (tối đa 300 mg) \times 1 lần/ngày.

Bệnh Lyme: Trẻ ≥ 6 tháng dùng liều 10 mg/kg (tối đa 500 mg) \times 1 lần/ngày trong vòng 7 - 10 ngày. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ những cải thiện triệu chứng trên lâm sàng do macrolid thường có hiệu quả thấp hơn trong điều trị bệnh Lyme so với các thuốc điều trị đầu tay.

Thương hàn đa kháng thuốc mức độ nhẹ đến trung bình: Trẻ ≥ 6 tháng dùng liều 10 mg/kg (tối đa 500 mg) \times 1 lần/ngày trong vòng 7 ngày.

Dạng truyền tĩnh mạch

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng:

Người lớn có chỉ định dùng liệu pháp tĩnh mạch ban đầu: Dùng liều đơn 500 mg/ngày azithromycin trong vòng 2 ngày, sau đó chuyển sang dùng thuốc đường uống với liều đơn 500 mg/ngày để hoàn thành đợt điều trị kéo dài từ 7 - 10 ngày. Bác sĩ quyết định thời gian thích hợp để chuyển từ đường truyền tĩnh mạch sang đường uống trên từng người bệnh, trong đó có cân nhắc đến đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Bệnh lý viêm vùng chậu hông

Người lớn có chỉ định dùng liệu pháp tĩnh mạch ban đầu: Dùng liều đơn 500 mg/ngày azithromycin trong vòng 1 - 2 ngày, sau đó chuyển sang dùng thuốc theo đường uống với liều 250 mg \times 1 lần/ngày để hoàn thành đợt điều trị kéo dài 7 ngày. Bác sĩ quyết định thời gian phù hợp để chuyển từ dùng thuốc đường tĩnh mạch sang đường uống trên từng người bệnh, trong đó có cân nhắc đến đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Thuốc nhỏ mắt

Dung dịch nhỏ mắt chứa 1% azithromycin: Trên người lớn và trẻ ≥ 1 tuổi, nhỏ 1 giọt vào mắt bị bệnh \times 2 lần/ngày (cách 8 - 12 giờ) trong vòng 2 ngày, sau đó nhỏ 1 giọt \times 1 lần/ngày thêm 5 ngày.

Dung dịch nhỏ mắt dùng một lần chứa 15 mg azithromycin dihydrat/g: Trên người lớn và trẻ em, nhỏ 1 giọt vào kết mạc \times 2 lần/ngày (buổi sáng và buổi tối), trong vòng 3 ngày. Không dùng thuốc kéo dài quá 3 ngày.

Một số đối tượng đặc biệt

Người bệnh suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên người bệnh suy thận mức độ nhẹ đến trung bình (mức lọc cầu thận 10 - 80 ml/phút); tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng azithromycin trên người

bệnh suy thận nặng (mức lọc cầu thận ≤ 10 ml/phút).

Người bệnh lọc máu: Không cần dùng thêm liều hoặc hiệu chỉnh liều trên người bệnh lọc máu gián đoạn, lọc màng bụng hoặc sử dụng liệu pháp thay thế thận liên tục (như lọc máu tĩnh mạch - tĩnh mạch liên tục).

Người bệnh suy gan: Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh suy gan do nguy cơ độc tính trên gan (tuy hiếm gặp). Hiện chưa có hướng dẫn cụ thể về liều dùng cho người bệnh suy gan. Khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều thuốc trên người bệnh suy gan mức độ nhẹ đến trung bình.

Người bệnh cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều trên người bệnh cao tuổi. Các thông số dược động học, độ an toàn và hiệu quả trên người bệnh cao tuổi tương tự người bệnh trẻ tuổi. Tuy nhiên, do người bệnh cao tuổi có thể có một số tình trạng dẫn đến loạn nhịp tim nên cần thận trọng khi dùng thuốc liên quan đến nguy cơ loạn nhịp tim và xoắn đỉnh.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid: Việc sử dụng đồng thời azithromycin và các thuốc kháng acid không làm thay đổi sinh khả dụng của azithromycin nhưng làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 25%. Do đó, trong trường hợp cần phối hợp thuốc, azithromycin nên dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi dùng các thuốc kháng acid.

Thuốc điều trị rối loạn lipid máu nhóm statin (atorvastatin, simvastatin): Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời atorvastatin hoặc simvastatin với azithromycin do tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Theo dõi người bệnh để phát hiện các dấu hiệu của tiêu cơ vân (nước tiểu sẫm màu, đau cơ).

Ciclosporin: Azithromycin có thể làm giảm chuyển hóa, từ đó làm tăng nồng độ trong huyết tương của ciclosporin. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc, theo dõi nồng độ ciclosporin và hiệu chỉnh liều nếu cần.

Colchicin: Azithromycin làm tăng nguy cơ độc tính của colchicin, cần tạm ngừng hoặc giảm liều colchicin. Tránh sử dụng đồng thời hai thuốc trên người bệnh suy gan hoặc suy thận.

Thuốc chống đông dùng đường uống nhóm coumarin: Azithromycin có thể làm tăng tác dụng chống đông của các thuốc chống đông đường uống nhóm coumarin. Cần thường xuyên theo dõi thời gian prothrombin, chỉ số INR khi sử dụng đồng thời azithromycin và các thuốc thuộc nhóm này.

Digoxin: Việc sử dụng đồng thời azithromycin và digoxin có thể làm tăng nồng độ digoxin, do đó cần theo dõi người bệnh để phát hiện các dấu hiệu độc tính của digoxin và giảm liều digoxin nếu cần.

Dẫn chất nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin): Không khuyến cáo sử dụng đồng thời dẫn chất nấm cựa gà với azithromycin do tăng nguy cơ ngộ độc nấm cựa gà (buồn nôn, nôn, thiếu máu cục bộ do co mạch).

Nelfinavir: Việc sử dụng đồng thời nelfinavir ở trạng thái ổn định và liều đơn đường uống azithromycin làm tăng nồng độ trong huyết tương của azithromycin. Trong trường hợp sử dụng đồng thời hai thuốc, không cần hiệu chỉnh liều azithromycin nhưng cần theo dõi để phát hiện các biến cố bất lợi của azithromycin như bất thường xét nghiệm chức năng gan, giảm thính lực.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch azithromycin tương kỵ với các thuốc sau: Amidodaron hydroclorid, dung dịch keo amphotericin B dạng quy ước, clorpromazin hydroclorid, ciprofloxacin, diazepam, doxorubicin hydroclorid, epirubicin hydroclorid, midazolam hydroclorid, mitoxantron hydroclorid, mycophenolat mofetil hydroclorid, nicardipin hydroclorid, natri phenytoin, natri thiopental, salbutamol.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng khi quá liều azithromycin tương tự như các ADR gặp phải khi sử dụng liều điều trị. Trong trường hợp quá liều thuốc, sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2016.

AZTREONAM

Tên chung quốc tế: Aztreonam.

Mã ATC: J01DF01.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm (chứa L-arginin 780 mg/g): 0,5 g, 1 g, 2 g.

Dịch tiêm truyền: 1 g/50 ml (trong 3,4% dextrose), 2 g/50 ml (trong 1,4% dextrose).

Dược lực học

Aztreonam là một monobactam và là một kháng sinh beta-lactam đơn vòng tổng hợp, có tác dụng trên nhiều vi khuẩn ưa khí Gram âm. Các monobactam không giống các beta-lactam ở chỗ cấu trúc của chúng chỉ gồm có một vòng beta-lactam và lúc đầu được sản xuất từ *Chromobacterium violaceum*. Do sự khác nhau về cấu trúc, nên ít nguy cơ dị ứng chéo với các beta-lactam khác.

Tác dụng diệt khuẩn của aztreonam là do thuốc ức chế quá trình tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn nhờ liên kết với protein gắn penicilin-3 (PBP-3) và có một số ái lực đối với PBP1a của vi khuẩn Gram âm nhạy cảm. Aztreonam thường có tính chất diệt khuẩn, nhưng diệt khuẩn chậm hơn so với một số kháng sinh beta-lactam khác như imipenem, cefotaxim, cefoxitin, ceftriaxon, vì aztreonam ít gắn vào PBP1a và 1b của các vi khuẩn nhạy cảm đó.

Aztreonam có phổ kháng khuẩn hẹp, chỉ tác dụng trên các vi khuẩn Gram âm, gồm cả trực khuẩn mũ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*). Thuốc không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương; các vi khuẩn kỵ khí, chlamydia, mycoplasma, nấm và virus.

Aztreonam có tác dụng kháng khuẩn tốt với nhiều vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với *E. coli*, *Klebsiella*, các loài *Proteus* khác nhau, *Serratia*, *Haemophilus influenzae*, lậu cầu và màng não cầu. Thuốc cũng tác dụng trên trực khuẩn mũ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*), nhưng không mạnh bằng một vài kháng sinh khác.

Thuốc rất bền vững với nhiều beta-lactamase, bao gồm cả hai enzym qua trung gian plasmid và thể nhiễm sắc.

Aztreonam là một chất cảm ứng sinh beta-lactamase kém và thường không gây cảm ứng hoạt tính enzym của vi khuẩn qua trung gian thể nhiễm sắc. Mặc dù beta-lactamase không thủy phân được aztreonam, chúng có thể làm bất hoạt thuốc do ngăn cản thuốc liên kết với vị trí tác dụng PBP (penicillin binding protein).

Kháng thuốc: *In vitro*, đã có một số chủng kháng aztreonam. Một số chủng *E. cloacae* kháng aztreonam đã xuất hiện trong quá trình điều trị. *E. cloacae* kháng aztreonam cũng có thể kháng cephalosporin thế hệ 3 và penicilin phổ rộng, nhưng có thể nhạy cảm với imipenem. Kháng aztreonam ở một số chủng *E. cloacae* liên quan tới biến đổi protein ở màng ngoài vi khuẩn và/hoặc các yếu tố khác làm thay đổi tính thấm của vi khuẩn đối với thuốc.

Thuốc không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương, nên khi điều trị bằng aztreonam, có thể gây nguy cơ "bội nhiễm" các vi khuẩn này.

Những trường hợp bệnh nặng (ví dụ sốt kèm theo giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn trong bệnh viện) có thể do vi khuẩn Gram dương hoặc hỗn hợp vi khuẩn ưa - kỵ khí, vì vậy không được dùng aztreonam đơn độc theo kinh nghiệm, mà cần phải phối hợp

thêm một kháng sinh nữa như một aminoglycosid, clindamycin, erythromycin, metronidazol, penicilin hoặc vancomycin. Không nên phối hợp với kháng sinh kích thích sản xuất beta-lactamase (cefoxitin, imipenem).

Trước khi dùng aztreonam, cần phải xác định vi khuẩn gây bệnh.

Dược động học

Hấp thu: Aztreonam hấp thu kém qua đường tiêu hóa nên phải dùng đường tiêm. Thuốc hấp thu tốt sau khi tiêm bắp và nồng độ đỉnh trong huyết thanh thường đạt được trong vòng 1 giờ. Tuy nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau một liều tiêm bắp thấp hơn so với nồng độ sau tiêm tĩnh mạch một liều tương đương, nhưng nồng độ aztreonam huyết thanh đạt được một giờ hoặc trên một giờ đều tương tự với hai đường dùng này. Sau khi tiêm một liều 1 g, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 46 microgam/ml, đạt được trong vòng 1 giờ.

Ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch aztreonam nhiều liều (0,5 - 1 g) cách 8 giờ/lần trong 7 ngày cho thấy nồng độ cao nhất hoặc thấp nhất không tăng sau liều lặp lại và thuốc không tích lũy.

Phân bố: Aztreonam phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể, dịch tủy não, chất tiết phế quản, dịch màng bụng, xương, sữa mẹ và qua nhau thai.

Thể tích phân bố: Sơ sinh: 0,26 - 0,36 lít/kg; trẻ em: 0,2 - 0,29 lít/kg; người lớn: 0,2 lít/kg.

Gắn vào protein: 56%.

Thải trừ: Aztreonam chuyển hóa một phần. Chất chuyển hóa chính là SQ-26992, không có hoạt tính và được tạo ra bằng cách mở vòng beta-lactam. Nửa đời thải trừ dài hơn nửa đời thuốc mẹ.

Nửa đời thải trừ: Sơ sinh: < 7 ngày, ≤ 2,5 kg: 5,5 - 9,9 giờ; < 7 ngày, > 2,5 kg: 2,6 giờ. Một tuần tuổi - một tháng tuổi: 2,4 giờ. Trẻ em 2 tháng tuổi - 12 tuổi: 1,7 giờ. Trẻ bị xơ nang tuyến tụy: 1,3 giờ.

Người lớn: 1,3 - 2 giờ (nửa đời kéo dài ở người suy thận).

Thải trừ: 60 - 70% thải trừ qua nước tiểu dưới dạng thuốc không chuyển hóa và một phần qua phân.

Lọc máu có thể loại bỏ được một phần aztreonam ra khỏi cơ thể. Sau khi dùng 1 g aztreonam 1 giờ trước khi lọc máu, một cuộc lọc dài 4 giờ có thể lọc được khoảng 27 - 58% thuốc. Thẩm phân màng bụng lọc aztreonam kém hiệu quả hơn. Với 6 giờ lưu dịch thẩm phân trong ổ bụng, loại bỏ khoảng 10% liều đơn 1 g tiêm tĩnh mạch vào dịch thẩm phân trong vòng 48 giờ sau khi tiêm.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm hiếu khí nhạy cảm bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis*:

Nhiễm khuẩn ổ bụng (bao gồm viêm phúc mạc), nhiễm khuẩn phụ khoa (bao gồm viêm nội mạc tử cung, viêm khung chậu và viêm dây chằng rộng), nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (bao gồm viêm phổi, viêm phế quản và nhiễm khuẩn phổi ở bệnh nhân bị xơ nang), nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (bao gồm nhiễm khuẩn liên quan đến vết thương sau phẫu thuật, loét và bỏng), nhiễm khuẩn đường tiết niệu chưa hoặc đã có biến chứng (viêm thận và viêm bàng quang, nhiễm khuẩn tiết niệu không có triệu chứng, bao gồm các trường hợp vi khuẩn đã kháng aminoglycosid, cephalosporin hay penicillin), bệnh lậu (nhiễm khuẩn niệu sinh dục hoặc hậu môn trực tràng do các chủng *N.gonorrhoeae* sinh hoặc không sinh beta-lactamase).

Viêm màng não gây bởi *Haemophilus influenzae* hoặc *Neisseria meningitidis*.

Nhiễm khuẩn xương khớp.