

Các thuốc gây hạ kali huyết, hạ magesi huyết

Thận trọng khi sử dụng đồng thời citalopram và thuốc gây hạ kali, magesi huyết do tăng nguy cơ loạn nhịp ác tính.

Các thuốc làm giảm ngưỡng co giật

Các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin có thể làm giảm ngưỡng co giật. Thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng làm giảm ngưỡng co giật, ví dụ thuốc chống trầm cảm (thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin và thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc an thần kinh (thioxanthen và butyrophenon), mefloquin, bupropion và tramadol).

Tương tác dược động học

Chuyển hóa của citalopram thành demethyl citalopram được thực hiện bởi CYP 2C19 (38%), CYP 3A4 (31%) và CYP 2D6 (31%). Citalopram được chuyển hóa bởi nhiều enzym chuyển hóa nên thuốc ít có khả năng tương tác chuyển hóa với thuốc khác. Sử dụng đồng thời citalopram với các thuốc khác trong thực hành lâm sàng có khả năng tương tác dược động học rất thấp.

Cimetidin

Cimetidin (thuốc ức chế mạnh CYP 2D6, CYP 3A4 và CYP 1A2) làm tăng nồng độ ở trạng thái ổn định của citalopram. Thận trọng khi dùng citalopram kết hợp với cimetidin. Có thể phải điều chỉnh liều citalopram.

Thuốc ức chế CYP 2C19

Dùng đồng thời escitalopram (đồng phân có hoạt tính của citalopram) với omeprazol liều 30 mg/ngày (chất ức chế CYP 2C19) làm tăng khoảng 50% nồng độ citalopram trong máu. Do đó, thận trọng khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP 2C19 (omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, lansoprazol, ticlopidin). Có thể phải giảm liều escitalopram nếu bệnh nhân xuất hiện ADR.

Thuốc chuyển hóa qua CYP 2D6

Citalopram là chất ức chế enzym CYP 2D6. Thận trọng khi dùng citalopram với các thuốc chuyển hóa chính bởi enzym này như flecainid, propafenon, metoprolol (khi được sử dụng điều trị suy tim), thuốc chống trầm cảm (desipramin, clomipramin và nortriptylin) hoặc thuốc điều trị rối loạn tâm thần (risperidon, thioridazin và haloperidol). Có thể phải hiệu chỉnh liều các thuốc này khi dùng cùng citalopram. Sử dụng đồng thời citalopram với metoprolol làm tăng gấp đôi nồng độ metoprolol trong máu nhưng không làm tăng đáng kể ảnh hưởng của metoprolol trên huyết áp và nhịp tim.

Desipramin, imipramin

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào giữa citalopram và imipramin mặc dù nồng độ desipramin - chất chuyển hóa chính của imipramin tăng lên. Tuy nhiên khi dùng đồng thời citalopram và desipramin, nồng độ desipramin trong máu tăng lên. Có thể giảm liều desipramin khi dùng cùng citalopram nếu cần thiết.

Quá liều và xử trí

Đã có báo cáo về trường hợp tử vong khi dùng citalopram đơn độc, tuy nhiên, chủ yếu liên quan đến các thuốc dùng kèm của bệnh nhân. Liều gây tử vong của citalopram chưa biết rõ.

Triệu chứng: Các triệu chứng khi quá liều citalopram: co giật, nhịp tim nhanh, buồn ngủ, co giật, kéo dài khoảng QT, hôn mê, nôn, run, hạ huyết áp, ngừng tim, buồn nôn, hội chứng serotonin, đổ mồ hôi, kích động, nhịp tim chậm, chóng mặt, blocc nhánh, kéo dài QRS, tăng huyết áp, giãn đồng tử, xoắn đỉnh, đờ đẫn, đổ mồ hôi, tím tái, thở nhanh, thân nhiệt cao đột ngột, rối loạn nhịp nhĩ, tâm thất.

Thay đổi điện tâm đồ bao gồm nhịp xoang, khoảng QT kéo dài và phức hợp QRS rộng có thể xảy ra.

Nhịp tim chậm kéo dài, tụt huyết áp nặng và ngất cũng đã được báo cáo.

Các triệu chứng của hội chứng serotonin hiếm khi xảy ra. Các triệu chứng bao gồm thay đổi tình trạng tâm thần, tăng thân nhiệt - cơ, có thể có tăng thân nhiệt ác tính và tăng creatin kinase huyết thanh. Tiêu cơ vân rất hiếm khi xảy ra.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho citalopram. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ bao gồm duy trì đường thở, theo dõi điện tâm đồ và các dấu hiệu sinh tồn cho đến khi bệnh nhân ổn định.

Cần nhắc dùng than hoạt tính ở người lớn hoặc trẻ quá liều citalopram trên 5 mg/kg trong vòng 1 giờ. Dùng than hoạt tính sau khi quá liều citalopram 30 phút giúp giảm hấp thu citalopram 50%. Có thể dùng thuốc nhuận tràng thẩm thấu (natri sulfat) và tháo rỗng dạ dày.

Nếu bệnh nhân mất ý thức, có thể đặt nội khí quản.

Diazepam tĩnh mạch để kiểm soát co giật nếu co giật nhiều hoặc kéo dài.

Theo dõi điện tâm đồ trong trường hợp bệnh nhân mắc kèm suy tim, chậm nhịp tim, dùng đồng thời thuốc kéo dài khoảng QT hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CLARITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Clarithromycin.

Mã ATC: J01FA09.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 250 mg và 500 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 500 mg.

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

Thuốc tiêm truyền (dạng thuốc bột): Lọ 500 mg.

Được lực học**Cơ chế tác dụng:**

Clarithromycin là kháng sinh nhóm macrolid bán tổng hợp. Clarithromycin thường có tác dụng kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm ái khí và kỵ khí. Thuốc có thể có tác dụng diệt khuẩn ở liều cao hoặc đối với những chủng rất nhạy cảm. Clarithromycin ức chế sự tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, vì vậy ngăn chặn sự di chuyển của aminocyl transfer-RNA và ức chế sự tổng hợp polypeptid. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của clarithromycin nói chung thấp hơn hai lần so với MIC của erythromycin.

Mối liên quan PK/PD:

Clarithromycin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Do sự thâm nhập mô cao, nồng độ nội bào cao hơn nồng độ trong huyết thanh. Thời gian thuốc đạt nồng độ trên MIC (T/MIC) là yếu tố quyết định tốt nhất cho hiệu quả của clarithromycin. Bởi vì nồng độ clarithromycin trong mô phổi và biểu mô đạt tới nồng độ cao hơn trong huyết tương nên việc sử dụng các thông số dựa trên nồng độ trong huyết thanh không đủ để dự đoán chính xác đáp ứng trong các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Phổ kháng khuẩn:

In vitro, clarithromycin có tác dụng tương tự hoặc mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm với erythromycin và cũng có hoạt tính chống một số vi sinh vật (như *Mycobacteria* không điển hình, *Toxoplasma*).

Vi khuẩn nhạy cảm:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Clarithromycin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm *streptococci* và *staphylococci*.

Clarithromycin cũng có tác dụng trên một vài trực khuẩn hiếu khí Gram dương như *Listeria monocytogenes* và một số *Corynebacterium diphtheria*.

Vì khuẩn hiếu khí Gram âm: *In vitro*, clarithromycin có hoạt tính đối với một số vi khuẩn Gram âm như *Neisseria gonorrhoeae* và *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*. Clarithromycin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn erythromycin với *Legionella* spp., *Campylobacter* spp., *Bordetella pertussis*. Clarithromycin có tác dụng với hầu hết các chủng *Helicobacter pylori* và mạnh hơn trên chủng này so với các macrolid khác.

Clarithromycin có tác dụng mạnh hơn erythromycin và azithromycin đối với *Mycobacteria* bao gồm *Mycobacterium avium* complex (MAC), và *M. leprae*.

Các vi khuẩn hiếu khí khác: Clarithromycin có tác dụng với *Mycoplasma pneumonia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* và một số chủng của *C. pneumoniae*, *Mycobacterium* spp. Vi khuẩn kỵ khí: *In vitro*, clarithromycin có hoạt tính với hầu hết các chủng *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, các chủng *Prevotella* spp., *Bacteroides fragilis*.

Các vi khuẩn khác nhạy cảm với thuốc bao gồm *Toxoplasma gondii*, *Gardnerella vaginalis*, *Borrelia burgdorferi* và *Cryptosporidis*.

Chất chuyển hóa 14-hydroxy clarithromycin có hoạt tính và có thể hiệp đồng *in vitro* với thuốc mẹ để làm tăng đáng kể hoạt tính của clarithromycin trên lâm sàng đối với *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp.

Kháng thuốc:

Kháng các kháng sinh macrolid thường liên quan đến thay đổi ở vị trí đích gắn với kháng sinh, nhưng kháng thuốc cũng còn do sự tăng cường đẩy kháng sinh ra ngoài của vi khuẩn. Sự kháng thuốc có thể qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc plasmid. Vi khuẩn kháng macrolid tạo ra một enzym làm methyl hóa adenin còn dư lại ở RNA của ribosom và cuối cùng ức chế kháng sinh gắn vào ribosom. Có sự kháng chéo hoàn toàn giữa clarithromycin, erythromycin và azithromycin.

Các vi khuẩn kháng erythromycin thường kháng tất cả các macrolid vì những thuốc này đều kích thích enzym methylase.

Kháng erythromycin của *Streptococcus pneumoniae* thường kháng chéo với clarithromycin. Các chủng vi khuẩn kháng penicillin cũng kháng cao với clarithromycin và đã phân lập được *Helicobacter pylori* kháng thuốc. Do sự kháng thuốc phát triển nhanh với *M. avium* khi dùng riêng clarithromycin nên liệu pháp điều trị kết hợp thường được khuyến cáo.

Hầu hết các enterococci như *Enterococcus faecalis* đã kháng cả clarithromycin và erythromycin.

Kháng thuốc đã xảy ra với các vi khuẩn như: *Staphylococcus* kháng oxacilin, *Staphylococcus coagulase* âm tính (*S. epidermidis*). Enterobacteriaceae (*Salmonella enteritidis*; *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* và *Vibrio* spp.

Dược động học

Hấp thu: Clarithromycin khi uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và chịu sự chuyển hóa đầu tiên ở mức độ cao, sinh khả dụng tuyệt đối của clarithromycin khoảng 50%. Sinh khả dụng tăng 25% nếu ăn ngay trước khi uống thuốc, sự gia tăng này nhỏ và ít có ý nghĩa lâm sàng. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được khoảng 2 - 3 giờ sau khi uống. Nồng độ ổn định đạt được trong khoảng 3 - 4 ngày; nồng độ đỉnh của clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin theo thứ tự khoảng 1 và 0,6 microgam/ml, sau khi uống viên nén 250 mg, cách 12 giờ một lần. Cho cùng liều dưới dạng hỗn dịch lúc đói tạo nồng độ ổn định

trong huyết tương khoảng 2 microgam/ml đối với clarithromycin và khoảng 0,7 microgam/ml đối với 14-hydroxyclearithromycin.

Dược động học của clarithromycin không tuyến tính và phụ thuộc liều. Các liều lớn có thể tạo nên các nồng độ đỉnh tăng không theo tỷ lệ thuận do chuyển hóa thuốc bị bão hòa. Sự phụ thuộc không tuyến tính sẽ không đáng kể nếu dùng liều khuyến cáo là 250 - 500 mg, cách 8 giờ hoặc 12 giờ một lần.

Phân bố: Clarithromycin thâm nhập tốt vào các ngăn khác nhau với thể tích phân bố ước tính 200 - 400 lít. Clarithromycin có nồng độ trong một số mô cao gấp nhiều lần so với nồng độ thuốc trong hệ tuần hoàn. Mức độ tăng đã được tìm thấy ở cả amidan và mô phổi. Clarithromycin cũng xâm nhập vào chất nhầy dạ dày. Clarithromycin gắn khoảng 70% với protein huyết tương ở các nồng độ 0,45 - 4,5 microgam/ml, sự gắn kết giảm xuống 41% ở nồng độ 45 microgam/ml. Chất chuyển hóa chính là 14-hydroxy clarithromycin cũng có hoạt tính và có thể tăng cường hoạt tính của clarithromycin *in vitro*. Clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin được phân bố rộng rãi và nồng độ trong mô vượt nồng độ trong huyết thanh do một phần thuốc được thu nạp vào trong tế bào. Ở nồng độ điều trị thông thường, clarithromycin được phát hiện có trong sữa mẹ và trong dịch não tủy nhưng hiệu quả trong điều trị viêm màng não còn chưa rõ.

Chuyển hóa và thải trừ: Thuốc chuyển hóa nhiều ở gan và thải ra phân qua đường mật (5 - 10% thuốc mẹ). Một phần đáng kể được thải qua nước tiểu. Khoảng 20 và 30% theo thứ tự ứng với liều 250 mg và 500 mg dạng viên nén và khoảng 40% với liều 250 mg dạng hỗn dịch được thải qua nước tiểu dưới dạng không bị chuyển hóa. 14-hydroxy clarithromycin cũng như các chất chuyển hóa khác được thải qua nước tiểu 10 - 15% liều. Nửa đời của clarithromycin và 14-hydroxy clarithromycin khoảng 3 - 4 giờ và 5 - 6 giờ theo thứ tự khi người bệnh uống 250 mg clarithromycin, cách 12 giờ một lần; khoảng 5 - 7 giờ và 7 - 9 giờ khi người bệnh uống liều 500 mg, cách 8 - 12 giờ một lần.

Suy thận: Nồng độ trong huyết tương, nửa đời thải trừ, C_{max} và C_{min} cho cả clarithromycin và chất chuyển hóa 14-hydroxy clarithromycin cao hơn và AUC lớn hơn ở những bệnh nhân suy thận. Hằng số tốc độ thải trừ (K) và sự bài tiết qua nước tiểu thấp hơn. Mức độ khác biệt của những thông số này có liên quan đến mức độ suy thận, suy thận càng nặng sự khác biệt càng lớn. Có thể cần điều chỉnh liều ở người suy thận.

Suy gan: Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và sự đào thải của clarithromycin không có sự khác biệt đáng kể so với người khỏe mạnh. Ở người suy gan vừa đến nặng, có sự giảm tổng hợp 14-hydroxy clarithromycin nhưng lại tăng độ thanh thải ở thận của chất mẹ. Do vậy, điều chỉnh liều ở người suy gan là không cần thiết trừ khi có tổn thương thận đi kèm.

Người cao tuổi: Ở nhóm người cao tuổi, nồng độ trong huyết tương cao hơn và sự đào thải chậm hơn so với nhóm trẻ tuổi cho cả chất mẹ và chất chuyển hóa 14-hydroxy clarithromycin. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm khi sự bài tiết qua thận tương quan với độ thanh thải creatinin.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn gây ra do một hoặc nhiều vi khuẩn nhạy cảm: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên như: viêm xoang, viêm amidan, viêm tai giữa và viêm họng.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới như: viêm phế quản cấp tính và mạn tính, viêm phổi.

Điều trị ban đầu nhiễm khuẩn hô hấp mắc phải trong cộng đồng và đã được chứng minh là có hoạt tính *in vitro* chống lại những tác nhân gây bệnh đường hô hấp thông thường và không điển hình như đã được liệt kê trong phần vi sinh học.

Điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm từ nhẹ đến trung bình. Phối hợp với các kháng sinh và các thuốc liền vết loét thích hợp trong điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* ở những bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng.

Dự phòng và điều trị nhiễm *Mycobacteria avium* complex (MAC) ở người nhiễm HIV nặng.

Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với thuốc hoặc các kháng sinh nhóm macrolid. Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau: astemizol, cisaprid, pimozid, terfenadin vì có thể gây kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất, rung tâm thất và xoắn đỉnh.

Chống chỉ định sử dụng clarithromycin cùng các alkaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamin hoặc dihydroergotamin) do có thể gây ngộ độc nấm cựa gà.

Không được sử dụng clarithromycin cho người bệnh có tiền sử khoảng QT kéo dài (bầm sinh hoặc có tiền sử mắc phải kéo dài khoảng QT) hoặc loạn nhịp thất, bao gồm cả xoắn đỉnh.

Không được sử dụng clarithromycin cho người bệnh giảm kali huyết (nguy cơ kéo dài khoảng QT).

Không được sử dụng clarithromycin cho người bệnh suy gan nặng có kèm suy thận.

Clarithromycin không được dùng cùng với các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase (các thuốc statin) mà chuyển hóa phần lớn bởi CYP3A4 (lovastatin hoặc simvastatin), do tăng nguy cơ các bệnh về cơ, kể cả ly giải cơ vân.

Clarithromycin (và các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác) không được sử dụng cùng với colchicin, ticagrelor, midazolam dạng uống hoặc ranolazin.

Thận trọng

Đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan, bao gồm tăng enzym gan, viêm tế bào gan và/hoặc viêm gan ứ mật, có hoặc không có vàng da khi sử dụng clarithromycin. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và thường hồi phục được. Trong một số trường hợp, trong đó có báo cáo tử vong do suy gan, thường liên quan tới các bệnh lý nặng có sẵn và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời. Ngừng sử dụng clarithromycin nếu xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng viêm gan, như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa, hoặc đau bụng.

Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo với hầu hết các thuốc kháng khuẩn, bao gồm các macrolid và tình trạng có thể từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Tiêu chảy có liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng với hầu hết các loại kháng sinh bao gồm cả clarithromycin và mức độ có thể từ tiêu chảy nhẹ đến tử vong.

Clarithromycin được bài tiết chủ yếu qua gan, do vậy nên thận trọng khi sử dụng kháng sinh này ở những người bệnh suy giảm chức năng gan. Cũng nên thận trọng khi sử dụng cho những người bệnh suy thận từ vừa đến nặng.

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về ngộ độc colchicin khi dùng đồng thời clarithromycin và colchicin, đặc biệt ở người cao tuổi, một số xảy ra ở những người bệnh suy thận. Đã có tử vong ở một số trường hợp này. Chống chỉ định sử dụng đồng thời colchicin và clarithromycin.

Cần trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc có ảnh hưởng đến thính giác khác, đặc biệt là aminoglycosid. Cần theo dõi chức năng thính giác và tiền đình trong và sau khi điều trị. Do nguy cơ kéo dài khoảng QT, clarithromycin nên được sử dụng thận trọng ở những người bệnh có bệnh động mạch vành, suy tim nặng, thiếu magnesi, nhịp tim chậm (< 50 lần/phút), hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác. Không

được sử dụng clarithromycin ở những người bệnh có khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải hoặc có tiền sử loạn nhịp tâm thất. Do tình trạng kháng các thuốc macrolid của *Streptococcus pneumoniae* đang gia tăng, việc thực hiện kháng sinh đồ là quan trọng khi kê đơn clarithromycin cho người bệnh viêm phổi mắc phải cộng đồng. Clarithromycin nên được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng sinh thích hợp khác trong điều trị viêm phổi mắc phải bệnh viện.

Phần lớn các nhiễm khuẩn da thường do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*, cả hai vi khuẩn này đều có thể kháng các thuốc macrolid. Do vậy, việc làm kháng sinh đồ rất quan trọng. Trong trường hợp không sử dụng được các kháng sinh nhóm beta-lactam (ví dụ do dị ứng), các kháng sinh khác, như clindamycin, clarithromycin có thể là lựa chọn đầu tiên. Hiện nay, các thuốc macrolid được cân nhắc chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn da và mô mềm, như nhiễm khuẩn gây ra bởi nấm *Corynebacterium minutissimum*, trứng cá, nhiễm khuẩn da gây sốt cao cấp tính và các trường hợp không thể dùng được penicillin.

Trong trường hợp xuất hiện các phản ứng quá mẫn cấp tính, nặng, chẳng hạn như hội chứng Stevens-Johnson, sốc phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc và DRESS, ngay lập tức ngừng sử dụng clarithromycin và khẩn trương điều trị thích hợp.

Thận trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc gây kích ứng hệ enzym CYP3A4.

Đã có báo cáo về ly giải cơ vân ở những người bệnh sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc statin. Người bệnh cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ. Trường hợp buộc phải sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc statin, khuyến cáo kê liều thấp nhất của thuốc statin. Cân nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (ví dụ như fluvastatin).

Sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc hạ đường huyết dạng uống (như các sulphonylurê) và/hoặc insulin có thể làm giảm đáng kể đường huyết. Cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết.

Sử dụng đồng thời clarithromycin và warfarin có nguy cơ gây chảy máu nghiêm trọng, tăng chỉ số INR (international normalized ratio) và thời gian prothrombin. Phải kiểm tra thường xuyên chỉ số INR và thời gian prothrombin khi người bệnh uống đồng thời clarithromycin và các thuốc chống đông.

Sự gia tăng triệu chứng nhược cơ và xuất hiện triệu chứng mới của chứng suy nhược cơ đã được báo cáo ở những người bệnh dùng liệu pháp clarithromycin.

Tránh sử dụng viên giải phóng chậm cho người bệnh đã biết bị hẹp đường tiêu hóa.

An toàn và tác dụng của clarithromycin đối trẻ dưới 6 tháng tuổi chưa được đánh giá. Độ an toàn của thuốc cho trẻ em trên 20 tháng tuổi bị nhiễm MAC cũng chưa được đánh giá. Không nên cho trẻ em dùng viên nén giải phóng kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Clarithromycin qua được nhau thai. Mặc dù không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật, hiện cũng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng clarithromycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ; Vì vậy không nên sử dụng clarithromycin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Tính an toàn của clarithromycin trong thời kỳ cho con bú chưa được thiết lập. Clarithromycin được xác định có trong sữa mẹ. Sử

dụng thận trọng khi dùng clarithromycin cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clarithromycin dung nạp tốt, trên lâm sàng các ADR hầu như chỉ ở mức nhẹ hoặc thoáng qua; chỉ khoảng 1% tác dụng nghiêm trọng được báo cáo. Các ADR theo đường uống của clarithromycin tương tự hoặc nhẹ hơn erythromycin. ADR theo đường uống chủ yếu trên đường tiêu hóa.

Thường gặp

Tiêu hóa: vị giác bất thường, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, chứng khó tiêu.

Rối loạn tâm thần: mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: loạn vị giác, đau đầu.

Da: phát ban, tăng tiết mồ hôi.

Gan: chức năng gan bất thường.

Ít gặp

Tiêu hóa: viêm thực quản, trào ngược dạ dày thực quản, viêm dạ dày, đau trực tràng, viêm miệng, viêm lưỡi, trướng bụng, táo bón, khô miệng, ợ hơi.

Nhiễm khuẩn: viêm mô tế bào, bội nhiễm nấm candida, viêm dạ dày ruột, nhiễm khuẩn âm đạo.

Máu và bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, tăng tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn.

Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn, giảm sự ngon miệng

Rối loạn tâm thần: lo âu, căng thẳng.

Rối loạn hệ thần kinh: chứng mất ý thức, loạn vận động, chóng mặt, ngủ lơ mơ, run.

Rối loạn tai và tai trong: chóng mặt, nghe kém, ù tai.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất: hen phế quản, chảy máu mũi, nghẽn mạch phổi.

Rối loạn gan mật: ứ mật, viêm gan, tăng enzym gan (SGOT, SGPT), tăng gamma-glutamyltransferase.

Rối loạn da và mô dưới da: viêm da bong nước, ngứa, mề đay, ban sần.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: cơ thất cơ, cứng cơ, đau cơ.

Rối loạn thận và tiết niệu: tăng creatinin huyết, tăng urê huyết.

Xét nghiệm: bất thường tỷ lệ albumin/globulin, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng enzym lactat dehydrogenase huyết.

Chưa xác định được tần suất

Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm khuẩn da gây sốt cao cấp tính, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, sốc phản vệ, phù bạch huyết, lú lẫn, mất phương hướng, trầm cảm, ảo giác, mơ bất thường, hưng cảm, co giật, mất vị giác, loạn khứu giác, điếc, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, xuất huyết, viêm tụy cấp, đổi màu lưỡi, đổi màu răng, suy gan, vàng da, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do phản ứng thuốc kèm chứng tăng bạch cầu ưa acid và triệu chứng toàn thân, trứng cá, bệnh lý cơ, suy thận, viêm thận kẽ, chỉ số INR tăng, thời gian prothrombin kéo dài, thay đổi màu nước tiểu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng clarithromycin và cần hỗ trợ chức năng sống, rửa dạ dày nếu đã dùng liều rất cao.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Clarithromycin có thể dùng uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Viên nén và hỗn dịch, cho uống không cần chú ý tới bữa ăn. Hỗn dịch clarithromycin có thể cho uống với sữa. Viên nén giải phóng kéo dài nên uống cùng thức ăn.

Dạng clarithromycin để pha hỗn dịch uống: Pha bằng cách thêm một lượng nước vào lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch chứa 125 hoặc 250 mg clarithromycin/5 ml. Nên thêm nước làm 2 lần và lắc kỹ

sau mỗi lần thêm. Lắc mạnh hỗn dịch trước khi dùng.

Thuốc tiêm truyền: Đối với tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục, pha loãng dung dịch hoàn nguyên với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để được dung dịch có chứa 2 mg/ml clarithromycin và tiêm vào tĩnh mạch lớn trong thời gian 60 phút.

Thời gian điều trị clarithromycin còn tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh và thường kéo dài 7 - 14 ngày.

Liều lượng

Người lớn:

Uống 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng kéo dài 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 7 - 14 ngày.

Tiêm truyền: 500 mg/lần, 2 lần/ngày. Tiêm truyền trong 2 - 5 ngày, sau đó có thể chuyển sang uống.

Trẻ em:

Trẻ em từ sáu tháng tuổi trở lên: Uống 7,5 mg/kg/lần, cách 12 giờ một lần (tối đa 500 mg/lần).

Điều chỉnh liều cho người suy thận: Thường không cần điều chỉnh liều trừ trường hợp suy thận nặng, khi $Cl_{cr} < 30$ ml/phút: Dùng 1/2 liều bình thường hoặc kéo dài gấp đôi khoảng cách giữa các lần cho thuốc. Không dùng quá 14 ngày ở người suy thận.

Trường hợp phối hợp với ritonavir:

$Cl_{cr} : 30 - 60$ ml/phút: Giảm 50% liều dùng.

$Cl_{cr} < 30 - 60$ ml/phút: Giảm 75% liều dùng.

Điều chỉnh liều ở người suy gan: Thông thường không cần điều chỉnh liều ở người suy gan.

Người cao tuổi: Sử dụng liều như người lớn.

Tương tác thuốc

Các kháng sinh macrolid có khả năng ức chế chuyển hóa các thuốc khác trong gan. Tương tác này có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của các thuốc khác và khi phối hợp cần giám sát chặt nồng độ các thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau: alfuzosin, cisaprid, pimozid, dabigatran etexilat, disopyramid, nilotinib, ranolazin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tetrabenazin, thioridazin, topotecan, ziprasidon, các alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), astemizol, thuốc ức chế HMG-CoA reductase (nhóm statin).

Clarithromycin có thể làm tăng tác dụng độc của các thuốc sau: alfentanil, alfuzosin, alosetron, các thuốc chống nấm, benzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, glycosid tim, ciclesonid, cilostazol, cisaprid, clozapin, colchicin, corticosteroid, cyclosporin, chất nền CYP3A4, dabigatran etexilat, disopyramid, eletriptan, eplerenon, các alcaloid nấm cựa gà, các chất ức chế HMG-CoA reductase, fentanyl, fesoterodin, ixabepilon, maraviroc, nilotinib, pimozid, quinidin, ranolazin, repaglinid, các dẫn xuất của rifamycin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, sorafenib, tacrolimus, temsirolimus, tetrabenazin, dẫn xuất của theophyllin, thioridazin, topotecan, chất đối kháng vitamin K, ziprasidon, zopiclon.

Tác dụng của clarithromycin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc sau: alfuzosin, thuốc chống nấm, ciprofloxacin, các chất ức chế CYP3A4, dasatinib, gadobutrol, nilotinib, các chất ức chế protease.

Clarithromycin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc sau: clopidogrel, vắc xin thương hàn.

Tác dụng của clarithromycin có thể bị giảm khi dùng với các thuốc sau: các tác nhân gây cảm ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, các chất ức chế protease.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Liều cao có thể gây triệu chứng trên hệ tiêu hóa: Đau bụng, nôn, tiêu chảy. Quá liều có thể làm gia tăng mức độ của các tác dụng phụ. Đã gặp trường hợp 1 bệnh nhân sử dụng 8 g biểu hiện rối loạn tâm thần, hoang tưởng, hạ kali huyết và giảm oxy huyết.

Xử trí: Không có thuốc đối kháng đặc hiệu. Nồng độ clarithromycin không thể giảm thông qua lọc máu. Điều trị chủ yếu là hỗ trợ triệu chứng và rửa dạ dày nếu cần thiết.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CLINDAMYCIN

Tên chung quốc tế: Clindamycin.

Mã ATC: J01FF01, G01AA10, D10AF01.

Loại thuốc: Kháng sinh họ lincosamid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Clindamycin được dùng dưới dạng clindamycin hydroclorid hydrat, clindamycin palmitat hydroclorid và clindamycin phosphat ester. Liều dùng và hàm lượng thuốc được biểu thị dưới dạng clindamycin: 1 mg clindamycin tương ứng theo thứ tự với 1,1 g clindamycin hydroclorid, 1,6 g clindamycin palmitat hydroclorid và 1,2 g clindamycin phosphat.

Dạng uống: Viên nang (clindamycin hydroclorid): 75 mg, 150 mg và 300 mg.

Cốm pha dung dịch uống (clindamycin palmitat hydroclorid): 75 mg/5 ml.

Dạng tiêm tiêm truyền (clindamycin phosphat): 150 mg/ml, 300 mg/2 ml, 600 mg/4 ml, 900 mg/6 ml.

Dạng dùng tại chỗ: Kem bôi (clindamycin phosphat) 1%, 2%; miếng gạc bão hòa dung dịch 1%, dung dịch 1%.

Viên đạn, nang đặt âm đạo: 100 mg.

Dược lực học

Clindamycin thuộc nhóm lincosamid, là kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất của lincomycin lấy từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces lincolnensis*. Clindamycin có tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy theo nồng độ thuốc đạt được ở vị trí nhiễm khuẩn và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với thuốc. Clindamycin palmitat hydroclorid và clindamycin phosphat không có hoạt tính cho tới khi được thủy phân nhanh *in vivo* thành clindamycin tự do có hoạt tính. Clindamycin ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, tác dụng chính là ức chế sự tạo thành các liên kết peptid. Vị trí tác dụng của clindamycin cũng giống vị trí tác dụng của erythromycin, lincomycin và cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn

Nhạy cảm: Vi khuẩn Gram dương ưa khí: các chủng Staphylococci, các chủng Streptococci bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* và *Corynebacterium diphtheriae*.

Vi khuẩn Gram dương kỵ khí: *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp., nhiều chủng *Clostridium perfringens* và *C. tetani*.

Vi khuẩn Gram âm kỵ khí: *Bacteroides* spp..

Một số chủng *Actinomyces* spp. và *Nocardia asteroides*.

Kháng thuốc

Cơ chế kháng thuốc mắc phải của vi khuẩn đối với clindamycin là do sự methyl hóa RNA trong tiểu đơn vị 50S ribosom của vi khuẩn; kiểu kháng này thường qua trung gian plasmid. Kháng thuốc xảy ra ở các mức độ khác nhau trên các vùng miền theo phân bố địa lý. Có sự kháng chéo giữa clindamycin, lincomycin và erythromycin

vi những thuốc này đều tác dụng lên cùng một vị trí của ribosom vi khuẩn.

Các loại vi khuẩn sau đây thường kháng clindamycin:

Hầu hết các vi khuẩn Gram âm ưa khí bao gồm Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. và *Acinetobacter* spp. thực tế đã kháng clindamycin. Tình trạng kháng clindamycin cũng ghi nhận trên các chủng *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, Enterococci, *Mycoplasma* spp. cùng một vài chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicilin.

Theo một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kháng trong nhóm *B. fragilis* khoảng 25% hoặc cao hơn. Một số vi khuẩn kỵ khí đã ít nhiều kháng clindamycin: *Clostridium* spp. (10 - 20%), *Peptostreptococci* (8%), *Fusobacterium* spp. (9%), chủng *Prevotella* (11%).

Dược động học

Clindamycin bền vững trong môi trường acid. Khoảng 90% liều uống của clindamycin hydroclorid được hấp thu trong đường tiêu hóa. Sự hấp thu không bị giảm đi đáng kể khi uống cùng thức ăn nhưng tốc độ hấp thu có thể bị giảm. Trước khi hấp thu clindamycin palmitat hydroclorid và clindamycin phosphat bị thủy phân ở đường tiêu hóa tạo thành clindamycin có hoạt tính. Sau khi uống khoảng 1 giờ liều 150, 300 và 600 mg (tính theo clindamycin), nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tương ứng là 2 - 3 microgam/ml, 4 microgam/ml và 8 microgam/ml. Nồng độ trung bình vào khoảng 700 nanogam/ml sau 6 giờ.

Khi dùng đường tiêm, clindamycin phosphat không hoạt tính sinh học cũng được thủy phân thành clindamycin. Sau khi tiêm bắp liều tương ứng với 300 mg clindamycin, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 6 microgam/ml trong vòng 3 giờ; nồng độ đỉnh trong huyết tương là 9 microgam/ml khi tiêm liều 600 mg clindamycin phosphat. Đối với trẻ em nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng 1 giờ. Khi tiêm truyền tĩnh mạch với liều như trên, nồng độ đỉnh là 7 - 10 microgam/ml đạt được sau khi tiêm.

Một lượng nhỏ clindamycin có thể được hấp thu sau khi dùng chế phẩm tại chỗ trên da. Sinh khả dụng từ các chế phẩm dùng tại chỗ dạng hydroclorid và phosphat thứ tự khoảng 7,5% và 2%. Khoảng 5% liều kem dùng đường âm đạo và khoảng 30% liều dùng dạng viên đặt âm đạo được hấp thu vào cơ thể.

Clindamycin được phân bố rộng khắp trong các dịch và mô của cơ thể, gồm cả xương, nhưng sự phân bố không đạt được nồng độ có ý nghĩa lâm sàng trong dịch não tủy. Thuốc khuếch tán qua nhau thai vào tuần hoàn thai; thuốc cũng có xuất hiện trong sữa mẹ và có nồng độ cao trong mật. Thuốc tích lũy trong bạch cầu và đại thực bào. Trên 90% nồng độ clindamycin trong vòng tuần hoàn liên kết với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc là 2 - 3 giờ nhưng có thể kéo dài ở trẻ sơ sinh thiếu tháng và những người bệnh suy thận nặng. Clindamycin có thể chuyển hóa ở gan tạo thành chất chuyển hóa N-demethyl và sulfoxid có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Khoảng 10% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng hoạt tính hay chất chuyển hóa và khoảng 4% bài tiết qua phân; số còn lại bài tiết chậm dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính sau vài ngày.

Không thể thải loại clindamycin một cách có hiệu quả bằng thẩm tách máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Tuổi tác không làm thay đổi dược động học của clindamycin nếu chức năng gan thận bình thường.

Chỉ định

Clindamycin được dùng điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm trong những trường hợp: nhiễm khuẩn xương khớp bao gồm cả viêm tủy xương do *Staphylococcus aureus* từ máu, điều trị hỗ trợ trong các trường hợp phải phẫu thuật do nhiễm khuẩn