

## CO-TRIMOXAZOL

**Tên chung quốc tế:** Sulfamethoxazole - Trimethoprim (Co-trimoxazole)

**Mã ATC:** J01EE01.

**Loại thuốc:** Kháng sinh.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Co-trimoxazol là dạng phối hợp sulfamethoxazol và trimethoprim với tỷ lệ 5/1:

Viên nén: Sulfamethoxazol 800 mg + trimethoprim 160 mg; sulfamethoxazol 400 mg + trimethoprim 80 mg; sulfamethoxazol 200 mg + trimethoprim 40 mg.

Hỗn dịch uống: Sulfamethoxazol 800 mg + trimethoprim 160 mg trong 5 ml; sulfamethoxazol 400 mg + trimethoprim 80 mg trong 5 ml; sulfamethoxazol 200 mg + trimethoprim 40 mg trong 5 ml.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: sulfamethoxazol 80 mg + trimethoprim 16 mg trong 1 ml.

### Dược lực học

Co-trimoxazol có tác dụng diệt khuẩn, tạo từ hiệp đồng kháng khuẩn của hai thành phần trong công thức thông qua ức chế hai giai đoạn liên tiếp của quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn. Sulfamethoxazol ức chế tạo thành acid dihydrofolic từ acid para aminobenzoic bằng cách ức chế enzym dihydropteroat synthetase. Sau đó, trimethoprim ức chế tạo thành acid tetrahydrofolic từ acid dihydrofolic bằng cách ức chế enzym dihydrofolat reductase. Do ức chế tổng hợp acid tetrahydrofolic, co-trimoxazol ức chế tổng hợp purin và tổng hợp DNA của vi khuẩn. Cơ chế hiệp đồng kháng khuẩn này giúp chống lại sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn kháng lại từng thành phần của thuốc. Hiệu quả của co-trimoxazol phụ thuộc nhiều vào tính nhạy cảm của vi sinh vật gây bệnh đối với trimethoprim hơn là với sulfamethoxazol. Nhiều vi sinh vật đã đề kháng với sulfamethoxazol nhưng còn nhạy cảm hoặc nhạy cảm trung bình với trimethoprim vẫn thể hiện được đáp ứng hiệp đồng kháng khuẩn với co-trimoxazol. Tuy nhiên, với lậu cầu *Neisseria gonorrhoeae*, khả năng nhạy cảm với sulfamethoxazol là cần thiết để co-trimoxazol thể hiện hoạt tính kháng khuẩn của mình.

Sau khi sử dụng chế phẩm cố định liều có tỷ lệ trimethoprim và sulfamethoxazol là 1 : 5, tỷ lệ nồng độ trimethoprim và sulfamethoxazol trong huyết thanh ở trạng thái ổn định khoảng 1 : 20. Đây cũng là khoảng tỷ lệ nồng độ đỉnh trong huyết thanh của hai thành phần sau khi uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch co-trimoxazol. Tỷ lệ này thể hiện tác dụng hiệp đồng tối ưu của thuốc có tác dụng chống lại đa số các vi sinh vật nhạy cảm.

### Phổ kháng khuẩn

**Vi khuẩn Gram dương:** Co-trimoxazol có tác dụng trên hầu hết các chủng *Streptococcus pneumoniae*, nhiều chủng *Staphylococcus aureus*, liên cầu tan huyết beta nhóm A (*Streptococcus pyogenes*) và *Nocardia*. Co-trimoxazol cũng có tác dụng chống lại nhiều trực khuẩn Gram dương như *Corynebacterium diphtheriae* và *C. pseudodiphtheriticum*. Độ nhạy cảm với Enterococci phụ thuộc vào nồng độ của thymine, tymidine và folate trong môi trường thạch nuôi cấy. Một số chủng Enterococci, kể cả *E. faecalis* không nhạy cảm với thuốc.

**Vi khuẩn Gram âm:** Co-trimoxazol có tác dụng trên các vi khuẩn Gram âm thường gặp liên quan đến nhiễm trùng tiết niệu, bao gồm hầu hết các chủng *Enterobacteriaceae*: *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*. Co-trimoxazol cũng có tác dụng chống lại *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae* (kể cả các chủng đã đề kháng với ampicilin), *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*,

*Moraxella catarrhalis* và *Legionella pneumophila*. Khoảng 70% các chủng *Proteus* có phản ứng indol (+) và 50% các chủng *Providencia* và *Serratia* còn nhạy cảm với co-trimoxazol. Thuốc không có tác dụng trên *Pseudomonas aeruginosa*.

**Vi khuẩn kỵ khí:** Co-trimoxazol thường không có tác dụng trên hầu hết các chủng vi khuẩn kỵ khí, bao gồm các chủng *Bacteroides* và các chủng vi khuẩn kỵ khí bắt buộc (như *Clostridium*).

**Vi khuẩn nội bào:** Co-trimoxazol thường không có tác dụng trên *Mycoplasma*, *Ureaplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis* và *M. haemophilum*.

**Nấm:** Co-trimoxazol có tác dụng chống lại *Pneumocystis jirovecii* (trước đây có tên là *Pneumocystis carinii*).

**Kháng thuốc:** Ở Việt Nam, đề kháng co-trimoxazol phát triển nhanh, với tỷ lệ đề kháng cao của các chủng vi khuẩn, đặc biệt là *Enterobacter*. Kết quả báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008 - 2009 cho thấy mặc dù tỷ lệ đề kháng co-trimoxazol của các chủng *Klebsiella* sp. rất khác nhau giữa các bệnh viện nhưng nhìn chung, các chủng này đều giảm nhạy cảm với co-trimoxazol. Tỷ lệ đề kháng của *E. coli* với co-trimoxazol khá cao, dao động từ 60 - 80% tại hầu hết các bệnh viện được khảo sát. Đối với các chủng *Shigella*, tỷ lệ đề kháng co-trimoxazol cũng đã lên tới 81%. Một nghiên cứu đa trung tâm tại Việt Nam năm 2010 - 2011 cho thấy tỷ lệ *H. influenzae* đề kháng với co-trimoxazol là 82,5%. Cũng theo nghiên cứu này, *S. pneumoniae* cũng đề kháng với co-trimoxazol với tỷ lệ rất cao, lên đến 91%.

### Dược động học

**Hấp thu:** Co-trimoxazol được hấp thu nhanh và tốt qua đường tiêu hóa. Sau 1 - 4 giờ uống liều đơn co-trimoxazol chứa 160 mg trimethoprim và 800 mg sulfamethoxazol, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim là 1 - 2 microgam/ml và của sulfamethoxazol không gắn với protein huyết thanh là 40 - 60 microgam/ml. Sau khi uống liều lặp lại, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết thanh ở trạng thái ổn định thường lớn hơn 50% nồng độ khi uống một liều duy nhất. Sau khi uống co-trimoxazol, tỷ lệ nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim trên nồng độ của sulfamethoxazol ở trạng thái ổn định thường là 1 : 20. Sau khi truyền tĩnh mạch 160 mg trimethoprim và 800 mg sulfamethoxazol cách 8 giờ 1 lần ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 9 microgam/ml và của sulfamethoxazol khoảng 105 microgam/ml. Nồng độ thấp nhất trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của trimethoprim khoảng 6 microgam/ml và của sulfamethoxazol khoảng 70 microgam/ml.

**Phân bố:** Cả hai thành phần của thuốc đều được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, bao gồm cả dịch não tủy, dịch tai giữa và dịch tuyến tiền liệt. Thể tích phân bố của trimethoprim khoảng 100 - 120 lít và của sulfamethoxazol khoảng 12 - 18 lít. Ở người bệnh có màng não không bị viêm, nồng độ trimethoprim trong dịch não tủy bằng 50% và của sulfamethoxazol bằng 40% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh. Nồng độ của trimethoprim và sulfamethoxazol trong dịch tai giữa tương ứng lần lượt là 75% và 20% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh. Tương tự, nồng độ của trimethoprim và sulfamethoxazol trong dịch tuyến tiền liệt tương ứng lần lượt là 200% và 35% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh. Khoảng 44% trimethoprim và khoảng 70% sulfamethoxazol lưu hành trong máu liên kết với protein huyết tương. Cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều qua được nhau thai. Trong dịch ối, nồng độ trimethoprim bằng 80% và của sulfamethoxazol bằng 50% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh. Cả hai thành phần của thuốc cũng đều được bài tiết vào sữa mẹ. Nồng

độ của trimethoprim bằng 125% và của sulfamethoxazol bằng 10% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh.

**Chuyển hóa:** Cả hai thành phần của thuốc đều chuyển hóa ở gan. Trimethoprim được chuyển hóa thành chất chuyển hóa oxy hóa và hydroxyl hóa. Sulfamethoxazol chủ yếu được chuyển hóa bằng cách N-acetyl hóa hoặc liên hợp với acid glucuronic, tạo thành ít nhất 5 chất chuyển hóa, trong đó, chất chuyển hóa N4-hydroxy sulfamethoxazol được chuyển hóa qua trung gian CYP2C9.

**Thải trừ:** Cả hai thành phần của thuốc được thải trừ nhanh chóng qua nước tiểu thông qua quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 50 - 60% liều uống trimethoprim và 45 - 70% liều uống sulfamethoxazol được đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc. Khoảng 80% lượng trimethoprim và 20% lượng sulfamethoxazol được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ của trimethoprim ở dạng còn hoạt tính trong nước tiểu tương đương với nồng độ của sulfamethoxazol tương ứng. Ở người có suy giảm chức năng thận, nồng độ của cả hai hoạt chất trong nước tiểu đều giảm. Chỉ một lượng nhỏ trimethoprim bài tiết vào phân qua mật. Thảm phân máu chi loại bỏ được một phần trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính. Ở người có chức năng thận bình thường, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim dao động từ 8 - 11 giờ trong khi thông số này của sulfamethoxazol khoảng từ 10 - 13 giờ. Ở người lớn có độ thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút và dưới 10 ml/phút, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim có thể tăng lên, tương ứng lần lượt là khoảng 15 giờ và trên 26 giờ. Ở bệnh nhân suy thận mạn, nửa đời của sulfamethoxazol có thể cao gấp 3 lần so với người có chức năng thận bình thường. Ở trẻ em dưới 1 tuổi, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 7,7 giờ, còn ở trẻ em từ 1 - 10 tuổi, giá trị này khoảng 5,5 giờ.

### Chỉ định

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với co-trimoxazol, bao gồm:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính.

Viêm tai giữa cấp do vi khuẩn.

Ly trực khuẩn.

Điều trị và dự phòng nhiễm nấm *Pneumocystis jirovecii*.

Điều trị và dự phòng nhiễm *Toxoplasma*.

Điều trị nhiễm *Nocardia*.

### Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyria cấp.

Có tiền sử giảm bạch cầu do sulfonamid hoặc trimethoprim theo cơ chế miễn dịch

Mẫn cảm với sulfonamid, trimethoprim hoặc co-trimoxazol.

Trẻ em dưới 6 tuần tuổi.

Tổn thương nhu mô gan nặng.

Thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ do thiếu acid folic.

Suy thận nặng khi không giám sát được nồng độ thuốc trong huyết tương.

### Thận trọng

Các phản ứng rất hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong đã được ghi nhận bao gồm hoại tử gan tối cấp, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, các rối loạn hệ tạo máu khác và các phản ứng quá mẫn trên đường hô hấp.

**Các phản ứng trên da nghiêm trọng và đe dọa tính mạng:** Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo khi bệnh nhân sử dụng co-trimoxazol. Nguy cơ xuất hiện SJS và TEN cao nhất trong tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

**Người cao tuổi:** Nhạy cảm hơn với tác dụng bất lợi của thuốc và

có nhiều khả năng gặp các phản ứng có hại nghiêm trọng, đặc biệt là giảm tiểu cầu có hoặc không kèm theo ban xuất huyết, tăng kali huyết, phản ứng trên da nghiêm trọng và suy tủy xương toàn bộ.

**Bệnh nhân AIDS:** Tăng nguy cơ xuất hiện tác dụng bất lợi, bao gồm ban da, sốt, giảm bạch cầu, tăng enzym gan và tăng kali huyết, đặc biệt khi sử dụng liều cao điều trị *Pneumocystis jirovecii*.

**Bệnh nhân suy thận:** Tăng nguy cơ thiếu hụt folat và tăng kali huyết. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận và hiệu chỉnh liều phù hợp.

**Tình thể niệu:** Hiếm gặp nhưng có thể xảy ra, đặc biệt ở bệnh nhân chuyển hóa acetyl chậm hoặc suy kiệt.

**Rối loạn huyết học:** Các trường hợp giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản và giảm tiểu cầu có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng co-trimoxazol.

**Thiếu hụt folat:** Có thể xảy ra, đặc biệt ở bệnh nhân nghiện rượu, người cao tuổi, suy gan hoặc thận, có phản ứng dị ứng hoặc co thắt phế quản nặng, sử dụng đồng thời với các thuốc chống co giật, có hội chứng rối loạn hấp thu hoặc suy kiệt, mắc kèm rối loạn thiếu hụt acid folic. Tình trạng này có thể xử trí bằng sử dụng acid folic (leucovorin) với liều 5 - 10 mg/ngày mà không gây ảnh hưởng đến hoạt tính kháng khuẩn của co-trimoxazol.

**Bệnh nhân có thiếu hụt G<sub>6</sub>PD:** Có thể xảy ra thiếu máu tan huyết phụ thuộc liều.

**Rối loạn chuyển hóa porphyria cấp:** Tránh dùng co-trimoxazol do trimethoprim và các sulfonamid đều có liên quan đến việc làm nặng thêm bệnh porphyria trên lâm sàng.

**Rối loạn điện giải:** Tăng kali huyết có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng co-trimoxazol, đặc biệt ở bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa kali, suy thận, sử dụng đồng thời với các thuốc làm tăng kali huyết, người cao tuổi, sử dụng trimethoprim liều cao. Hạ natri huyết nặng và có triệu chứng trên lâm sàng cũng có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng co-trimoxazol, đặc biệt ở bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.

**Hạ đường huyết:** Có thể xảy ra, đặc biệt ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, có bệnh gan, suy kiệt hoặc sử dụng thuốc liều cao.

**Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile:** Có thể xảy ra, bao gồm cả các trường hợp tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng đe dọa tính mạng. Cần ngừng thuốc ngay khi nghi ngờ đến các trường hợp này.

**Nhiễm khuẩn liên cầu tan huyết beta nhóm A:** Không nên sử dụng co-trimoxazol do khả năng diệt khuẩn tại hầu họng của co-trimoxazol yếu hơn so với các kháng sinh penicilin, nên không dự phòng được các biến chứng như sốt, thấp khớp.

Bệnh nhân có các phản ứng dị ứng hoặc co thắt phế quản nặng.

### Thời kỳ mang thai

Co-trimoxazol không nên sử dụng ở phụ nữ mang thai, đặc biệt trong ba tháng đầu thai kỳ (trimethoprim là chất đối kháng folat), trừ trường hợp thật sự cần thiết. Khi sử dụng co-trimoxazol trong thai kỳ, cần cân nhắc bổ sung folat cho người mẹ. Sulfamethoxazol cạnh tranh với bilirubin để liên kết với albumin huyết tương. Về lý thuyết, trong trường hợp người mẹ sử dụng co-trimoxazol gần lúc sinh, thuốc có thể tồn lưu trong vòng vài ngày ở trẻ sơ sinh với nồng độ đáng kể, dẫn đến nguy cơ xuất hiện hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng bilirubin huyết, liên quan đến vàng da nhân não ở trẻ. Nguy cơ này đáng lưu ý ở trẻ có nguy cơ cao tăng bilirubin huyết như trẻ sinh non hoặc trẻ có thiếu hụt G6PD do di truyền.

### Thời kỳ cho con bú

Sulfamethoxazol và trimethoprim đều được bài tiết vào sữa mẹ. Do có nguy cơ nhỏ xuất hiện vàng da nhân não ở trẻ sơ sinh bị vàng da và nguy cơ xuất hiện tan máu ở trẻ sơ sinh thiếu G6PD, nên tránh sử dụng co-trimoxazol trong thời kỳ cho con bú khi mẹ hoặc trẻ có

nguy cơ tăng bilirubin huyết.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

ADR thường gặp nhất xảy ra trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn) và các phản ứng quá mẫn trên da (phát ban, mày đay), với tỷ lệ xảy ra khoảng 3,5% bệnh nhân. Các phản ứng quá mẫn và độc tính trên huyết học là những tác dụng bất lợi nghiêm trọng nhất của co-trimoxazol, với tỷ lệ xảy ra khoảng 0,5%.

**Thường gặp**

Tiêu hóa: ỉa chảy, buồn nôn.

TKTW: đau đầu.

Chuyển hóa: tăng kali huyết.

Da: phát ban trên da.

**Ít gặp**

Tiêu hóa: nôn.

**Hiếm gặp**

Cơ - xương - khớp: đau khớp, đau cơ.

Thần kinh: viêm màng não vô khuẩn, bệnh thần kinh ngoại vi, co giật, chóng mặt.

Máu: tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, suy tủy xương.

Hô hấp: ho, thâm nhiễm phổi, thờ ngắn.

Tâm thần: ảo giác, thất điều, trầm cảm.

Gan: hoại tử gan, vàng da, tổn thương gan.

Chuyển hóa: hạ đường huyết, hạ natri huyết.

Thận: viêm thận kẽ.

Tiêu hóa: viêm tụy, viêm dạ dày.

Tuần hoàn: viêm cơ tim.

Da: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, da tăng nhạy cảm với ánh sáng.

Toàn thân: lupus ban đỏ hệ thống.

Tai: ù tai.

Mắt: viêm màng bồ đào.

Tại chỗ: đau, kích ứng tại chỗ, viêm, viêm huyết khối tĩnh mạch.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Co-trimoxazol được sử dụng theo đường uống và truyền tĩnh mạch. Co-trimoxazol không được tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch nhanh.

Khi uống, nên uống thuốc sau khi ăn nhẹ để giảm khó chịu trên đường tiêu hóa. Để truyền tĩnh mạch, thuốc tiêm cần được pha loãng trong dung dịch tương hợp theo tỷ lệ: Cứ 5 ml dung dịch tiêm chứa 80 mg trimethoprim pha với 125 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%. Dung dịch sau khi pha loãng được truyền trong 90 phút. Ở bệnh nhân cần hạn chế dịch, cứ 5 ml dung dịch đậm đặc có thể pha với 75 ml dung dịch glucose 5% và truyền trong thời gian không quá 60 phút.

**Liều dùng**

Liều tương đương và quy đổi: 480 mg co-trimoxazol có chứa 400 mg sulfamethoxazol và 80 mg trimethoprim.

**Điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với co-trimoxazol:**

Đường uống:

Trẻ em 6 tuần tuổi - 5 tháng tuổi: 120 mg × 2 lần/ngày hoặc 24 mg/kg × 2 lần/ngày.

Trẻ em 6 tháng tuổi - 5 tuổi: 240 mg × 2 lần/ngày hoặc 24 mg/kg × 2 lần/ngày.

Trẻ em 6 - 11 tuổi: 480 mg × 2 lần/ngày hoặc 24 mg/kg × 2 lần/ngày.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 960 mg × 2 lần/ngày.

Người lớn: 960 mg × 2 lần/ngày.

Đường truyền tĩnh mạch:

Trẻ em 6 tuần tuổi - 17 tuổi: 18 mg/kg × 2 lần/ngày, có thể tăng lên 27 mg/kg × 2 lần/ngày (liều tối đa 1 440 mg) trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Người lớn: 960 mg × 2 lần/ngày, có thể tăng lên 1440 mg × 2 lần/ngày trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Sau khi bệnh nhân hết các triệu chứng, nên tiếp tục sử dụng thuốc thêm 2 ngày. Vì vậy, đa số các trường hợp cần điều trị trong tối thiểu 5 ngày. Nếu triệu chứng lâm sàng không cải thiện rõ rệt sau 7 ngày điều trị, nên đánh giá lại tình trạng bệnh nhân.

**Điều trị nhiễm nấm Pneumocystis jirovecii**

Trẻ em: 120 mg/kg/ngày chia 2 - 4 lần/ngày trong 14 - 21 ngày.

Nên ưu tiên sử dụng đường uống cho trẻ em.

Người lớn: 120 mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần/ngày, trong 14 - 21 ngày.

Có thể sử dụng cả đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

**Dự phòng nhiễm nấm Pneumocystis jirovecii**

Trẻ em: Uống 450 mg/m<sup>2</sup> × 2 lần/ngày (tối đa 960 mg × 2 lần/ngày) trong 3 ngày/tuần (3 ngày liên tiếp hoặc cách nhật).

Người lớn: Uống 960 mg × 1 lần/ngày, có thể giảm còn 480 mg × 1 lần/ngày nếu không dung nạp. Hoặc uống 960 mg × 1 lần/ngày dùng cách nhật 3 lần/tuần hoặc uống 960 mg × 2 lần/ngày dùng cách nhật 3 lần/tuần.

**Điều trị nhiễm Toxoplasma**

Người lớn: 30 mg/kg × 2 lần/ngày hàng ngày, trong ít nhất 6 tuần, có thể dùng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

**Dự phòng nhiễm Toxoplasma**

Trẻ em: 450 mg/m<sup>2</sup> × 2 lần/ngày hàng ngày, dùng đường uống.

Người lớn: 960 mg/ngày hàng ngày, dùng đường uống.

**Điều trị nhiễm Nocardia**

Người lớn: 2 880 - 3 840 mg/ngày, trong 3 tháng, dùng đường uống.

**Bệnh nhân suy thận (bao gồm cả người lớn và trẻ em):**

Cl<sub>cr</sub> 15 - 30 ml/phút: Giảm nửa liều thường dùng.

Cl<sub>cr</sub> < 15 ml/phút: Tránh dùng.

**Bệnh nhân suy gan:** Tránh dùng ở bệnh nhân suy gan nặng.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các phản ứng có hại như phát ban trên da, đau họng, sốt, đau khớp, tím tái, ban xuất huyết, vàng da có thể là các dấu hiệu sớm của các phản ứng nghiêm trọng hơn; cần ngừng thuốc khi xuất hiện các phản ứng này.

Cần giám sát số lượng tế bào máu định kỳ hàng tháng ở bệnh nhân điều trị trong thời gian dài hoặc ở bệnh nhân có thiếu hụt folat hoặc ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được ngừng thuốc ngay khi số lượng tế bào máu giảm đáng kể. Thiếu máu hồng cầu khổng lồ và đôi khi cả giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu đều có thể hồi phục bằng cách dùng leucovorin (acid folinic). Nếu bệnh nhân có dấu hiệu suy tủy, cần sử dụng leucovorin, với liều 5 - 15 mg/ngày cho tới khi các thông số huyết học của bệnh nhân trở lại bình thường. Tuy nhiên, việc sử dụng leucovorin ở bệnh nhân HIV dương tính đang điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* không được khuyến cáo do làm tăng nguy cơ thất bại điều trị và tăng tỷ lệ tử vong.

Bệnh nhân cần theo dõi chặt chẽ các biểu hiện bất thường trên da và ngừng thuốc ngay khi xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của SJS hoặc TEN (như phát ban trên da tiến triển kèm theo mụn nước, bọng nước hoặc loét niêm mạc).

Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali và natri huyết thanh trong quá trình điều trị và ngừng điều trị khi cần thiết.

Để dự phòng tinh thể niệu, bệnh nhân cần uống đủ nước và đảm bảo bài niệu phù hợp.

**Tương tác thuốc**

**Methotrexat:** Tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết thanh, dẫn đến tăng độc tính của methotrexat (suy tủy, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu hồng cầu khổng lồ). Nếu có thể, tránh phối hợp hai thuốc này. Trong trường hợp bắt buộc phối hợp, cần tăng cường theo dõi các biểu hiện bất thường về huyết học ở bệnh nhân, có thể sử dụng acid folic để điều trị thiếu máu hồng cầu khổng lồ.

**Thuốc chống đông máu nhóm coumarin (acenocoumarol, warfarin):** Tăng tác dụng chống đông máu khi sử dụng co-trimoxazol đồng thời với warfarin. Nếu có thể, tránh phối hợp và thay thế bằng kháng sinh khác hoặc sử dụng heparin và các dẫn chất để chống đông. Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin ở bệnh nhân, có thể cần giảm liều warfarin (khoảng 10 - 20%) khi sử dụng đồng thời với co-trimoxazol.

**Thuốc uống điều trị đái tháo đường nhóm sulfonylurê:** Tăng nguy cơ hạ đường huyết. Cần nhắc sử dụng các kháng sinh khác không bị chuyển hóa bởi CYP2C9 (như ampicilin, cephalixin) ở bệnh nhân đang điều trị ổn định bằng các thuốc nhóm sulfonylurê. Cũng có thể sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường khác như insulin để thay thế. Trong trường hợp bắt buộc phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ đường huyết khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị bằng co-trimoxazol.

**Thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể AT<sub>1</sub>:** Tăng nguy cơ tăng kali huyết, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như tuổi cao, suy thận, đái tháo đường, có bệnh tim mạch hoặc sử dụng đồng thời cùng các thuốc giảm thải trừ kali. Nếu có thể, tránh phối hợp ở bệnh nhân cao tuổi, có hoặc không mắc kèm suy thận. Trong trường hợp cần phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết thanh.

**Metronidazol:** Có thể gây phản ứng tương tự disulfiram (cai rượu) khi truyền tĩnh mạch đồng thời với co-trimoxazol. Có thể thay thế bằng co-trimoxazol sử dụng qua đường uống. Theo dõi các dấu hiệu của phản ứng tương tự disulfiram khi metronidazol sử dụng đồng thời với các thuốc dùng đường tĩnh mạch có chứa ethanol như dịch truyền co-trimoxazol.

**Tương kỵ**

Dung dịch truyền tĩnh mạch co-trimoxazol tương kỵ với các thuốc: cisatracurium, fluconazol, foscarnet, linezolid, midazolam, pantoprazol và verapamil.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau đầu, rối loạn tâm thần, bất tỉnh, phù mắt, ức chế tủy xương và tăng nhẹ enzym gan.

**Xử trí:** Có thể gây nôn để giải độc, rửa dạ dày. Phụ thuộc tình trạng suy thận của bệnh nhân để chỉ định bù dịch phù hợp trong trường hợp lượng nước tiểu của bệnh nhân thấp. Cần theo dõi xét nghiệm huyết học và sinh hóa cần thiết (như điện giải đồ) của bệnh nhân. Thăm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng nhỏ. Thăm phân màng bụng không có hiệu quả trong thải trừ thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2016.

**CROMOLYN  
(Natri cromoglicat)**

**Tên chung quốc tế:** Sodium cromoglicate.  
**Mã ATC:** A07EB01, D11AH03, R01AC01, R03BC01, S01GX01.  
**Loại thuốc:** Thuốc chống dị ứng, thuốc ổn định màng tế bào mast.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Bình hít định liều: 0,8 mg/lần hít, 5 mg/lần hít.  
Bình xịt khí dung qua mũi: 5,2 mg/lần xịt.  
Dung dịch khí dung: 20 mg/2 ml.  
Nang bột hít: 20 mg.  
Dung dịch uống: 20 mg/ml.  
Viên nang: 100 mg.  
Dung dịch nhỏ mắt: 20 mg/ml, 40 mg/ml.

**Dược lực học**

Cromolyn ức chế giải phóng các chất trung gian của phản ứng dị ứng typ I, bao gồm histamin và các cysteinyl leucotrien từ các tế bào mast đã hoạt hóa sau phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể. Thuốc cũng có tác dụng ức chế phản ứng dị ứng typ III (phức hợp miễn dịch lưu hành) nhưng với mức độ yếu hơn. Tác dụng của cromolyn trên tế bào mast không chỉ giới hạn ở sự ức chế bài tiết gây ra bởi kháng nguyên do thuốc cũng thể hiện tác dụng ức chế sự kích thích bài tiết gây ra bởi các chất gây tăng thấm tế bào mast khác (như polyamin 48/80). Ngoài ra, thuốc có thể có tác dụng ức chế kênh calci trên màng tế bào mast và ức chế giải phóng histamin từ dưỡng bào bằng cách điều hòa phản ứng phosphoryl hóa một protein đặc hiệu có liên quan đến các cơ chế bài tiết của tế bào mast. Sử dụng cromolyn trên các bệnh nhân hen phế quản có tác dụng làm giảm tỷ lệ bạch cầu ưa acid trong dịch rửa phế quản. Có một số bằng chứng cho thấy cromolyn có thể gây giảm nhạy cảm khi sử dụng kéo dài. Thuốc không có tác dụng kháng histamin trực tiếp, kháng cholinergic, kháng serotonin, chống viêm hoặc các tác dụng kiểu corticosteroid. Mặc dù cromolyn có thể có tác dụng giãn phế quản với mức độ nhất định, thuốc chỉ có tác dụng dự phòng và không có vai trò trong điều trị cơn hen phế quản cấp.

**Dược động học**

Sau khi hít, khoảng 8% liều được hấp thu tại phổi, phần còn lại được nuốt rồi thải ra ngoài theo phân. Với dạng nhỏ mũi, tỷ lệ cromolyn được hấp thu hệ thống dưới 7%. Với dạng dung dịch nhỏ mắt, chỉ có một lượng rất nhỏ (khoảng 0,03%) cromolyn được hấp thu hệ thống. Thuốc ít được hấp thu qua đường tiêu hóa với tỷ lệ hấp thu không vượt quá 1%.

Cromolyn liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 63 - 76%. Thuốc hầu như bị ion hóa hoàn toàn tại pH sinh lý. Do cả dạng ion hóa và dạng acid tự do đều phân cực mạnh và không tan trong lipid, thuốc khó vượt qua hầu hết các màng sinh học. Thuốc phân bố vào dịch não tủy với lượng không đáng kể và ít có khả năng qua nhau thai. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 0,13 lít/kg.

Cromolyn không bị chuyển hóa. Sau khi được hấp thu vào máu, cromolyn nhanh chóng được bài tiết dưới dạng nguyên vẹn qua mật và qua nước tiểu. Ngoài ra, một tỷ lệ lớn cromolyn so với liều dùng (80 - 87%) được bài tiết qua phân do không được hấp thu. Nửa đời thải trừ của thuốc từ 80 - 90 phút.

**Chỉ định**

Viêm mũi dị ứng.  
Viêm kết mạc dị ứng, viêm kết - giác mạc theo mùa.  
Dự phòng hen phế quản: Thuốc được sử dụng như liệu pháp thay thế trên các bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên mắc hen phế quản dai dẳng mức độ nhẹ; ngoài ra, thuốc cũng có thể được chấp nhận sử dụng để dự phòng trước khi gắng sức hoặc phơi nhiễm bắt buộc với kháng nguyên.

Tăng dưỡng bào toàn thân.

Dị ứng thức ăn.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với cromolyn.