

các thuốc ức chế men chuyển (thuốc ức chế ACE).

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, cần đặc biệt chú ý điều trị và đề phòng những biến chứng nặng có thể xảy ra như chảy máu, nhiễm khuẩn nặng, suy giảm tủy xương kéo dài. Truyền máu và chăm sóc người bệnh cẩn thận.

Cập nhật lần cuối: 2017.

DOXYCYCLIN

Tên chung quốc tế: Doxycycline.

Mã ATC: A01AB22, J01AA02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo doxycyclin base.

Doxycyclin calci: Dịch treo uống: 50 mg/5 ml.

Doxycyclin hyclat: Viên nang 50 mg, 100 mg; viên nang giải phóng chậm 100 mg; viên bao phim 100 mg; bột để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg, 200 mg.

Doxycyclin monohydrat: Viên nang 50 mg, 100 mg; bột để pha dịch treo uống 25 mg/5ml.

Dược lực học

Doxycyclin là kháng sinh thuộc nhóm tetracyclin, được tổng hợp từ oxytetracyclin. Doxycyclin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn. Thuốc ức chế tổng hợp protein do gắn vào tiểu đơn vị 30S và có thể cả với 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm; thuốc cũng có thể gây thay đổi ở màng bào tương. Doxycyclin có phạm vi kháng khuẩn rộng với vi khuẩn ưa khí, kỵ khí Gram dương, Gram âm và cả với một số vi sinh vật kháng thuốc tác dụng với thành tế bào như *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma*, một số *Mycobacterium* không điển hình và *Plasmodium* spp... Doxycyclin có hoạt tính mạnh hơn tetracyclin đối với nhiều chủng vi khuẩn như *Streptococcus pyogenes*, Enterococci, *Nocardia* spp., *Yersinia pestis* và nhiều vi khuẩn kỵ khí. Doxycyclin còn có tác dụng đối với các protozoa, đặc biệt là *Plasmodium* spp.

Doxycyclin không có tác dụng trị nấm trên lâm sàng. Mặc dù có độc tính tương tự các tetracyclin nhưng doxycyclin ít độc với gan hơn, tác dụng phụ xuất hiện ít hơn (kích ứng tại chỗ, kích ứng dạ dày - ruột, rối loạn hệ vi khuẩn ở ruột) so với các tetracyclin ưa nước. Doxycyclin còn được ưa dùng hơn các tetracyclin khác vì hấp thu tốt hơn và có nửa đời thải trừ dài hơn, cho phép dùng thuốc ít lần trong một ngày. Ngoài ra, doxycyclin còn có thể dùng cho người suy thận (tuy vẫn phải thận trọng).

Cả doxycyclin và tetracyclin đều có tác dụng với hầu hết các chủng *S. pneumoniae*, nhưng hiện nay, phế cầu kháng thuốc thường gặp ở nhiều vùng của Việt Nam. *Plasmodium falciparum* ở Việt Nam thường kháng nhiều thuốc như cloroquin, sulfonamid và các thuốc chống sốt rét khác, nhưng vẫn có thể dùng doxycyclin để dự phòng. **Kháng với kháng sinh nhóm tetracyclin:** Vi sinh vật kháng với một tetracyclin thì cũng kháng với các tetracyclin khác. *Escherichia coli* và có thể cả một số chủng vi khuẩn khác đã kháng các tetracyclin, chủ yếu qua trung gian plasmid. Theo báo cáo ASTS (1997 - 1998), ở Việt Nam, nhiều chủng vi khuẩn như *E. coli*, *Enterobacter*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* đã kháng doxycyclin. Vì mức kháng cao của vi khuẩn, nên không thể dùng các tetracyclin điều trị trong các phác đồ kinh nghiệm. Tuy vậy, các tetracyclin vẫn có hiệu quả trong những bệnh do *Rickettsia*, *Mycoplasma* và *Chlamydia*. Cần tham khảo thông tin về tình hình kháng doxycyclin, tetracyclin và kháng thuốc

kháng sinh nói chung, trước khi chỉ định thuốc vì tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo vùng và theo thời gian.

Dược động học

Doxycyclin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (90 - 100% liều uống được hấp thu nếu uống lúc đói). Vị trí hấp thu chủ yếu ở dạ dày và phần đầu của ruột non. Một số chế phẩm doxycyclin giải phóng kéo dài có thành phần màng bao pellet doxycyclin hyclat phụ thuộc pH, được thiết kế để giải phóng thuốc khi pellet ở trong môi trường pH cao hơn trong ruột non.

Khi uống doxycyclin hyclat lúc đói, ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ thuốc trong huyết tương cao nhất đạt được 1,5 - 2,1 microgam/ml (với liều đơn 100 mg), 2,6 - 3 microgam/ml (với liều 200 mg) trong huyết tương ở 1,5 - 4 giờ sau khi uống và duy trì nồng độ trong huyết tương > 1 microgam/ml trong khoảng 8 - 12 giờ sau khi uống. Sau khi uống liều đơn 200 mg doxycyclin monohydrat, ở người lớn khỏe mạnh ở thời điểm 2,5 giờ nồng độ cao nhất trong huyết tương khoảng 3,6 microgam/ml.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch khoảng 1 giờ liều 100 mg doxycyclin hyclat (pha với nồng độ 0,4 mg/ml), nồng độ cao nhất trong huyết tương là 2,5 microgam/ml. Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ với liều 200 mg doxycyclin hyclat, nồng độ cao nhất doxycyclin trong huyết tương là 3,6 microgam/ml.

Thức ăn và sữa có ảnh hưởng lên hấp thu doxycyclin qua đường tiêu hóa nhưng mức độ ảnh hưởng thay đổi tùy thuộc: Dạng muối (doxycyclin calci, doxycyclin hyclat hay doxycyclin monohydrat), hoặc dạng bào chế (viên nang thông thường, viên nén hay dịch treo uống, viên nang hay viên nén giải phóng chậm), hoặc thành phần thức ăn (thức ăn có sữa hay không, thức ăn nhiều hay ít mỡ, sữa nguyên kem hay tách kem). Cần có nghiên cứu kỹ hơn để làm rõ các yếu tố ảnh hưởng này

Vì các tetracyclin dễ tạo phức với các cation hóa trị 2 hoặc hóa trị 3 như calci, magnesi, nhôm, nên các thuốc kháng acid và các thuốc khác có chứa các cation ảnh hưởng đến khả năng hấp thu doxycyclin.

Khoảng 80 - 95% doxycyclin trong máu được gắn vào protein huyết tương.

Doxycyclin có tính tan trong lipid cao hơn tetracyclin, phân bố rộng trong cơ thể vào các mô và dịch, gồm cả nước tiểu và tuyến tiền liệt. Thuốc thấm rất tốt vào trong mô gan, thận và xoang; nhưng vào trong dịch não tủy chỉ ở mức độ trung bình (< 1 microgam/ml). Thuốc qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ với nồng độ khoảng 40% nồng độ trong huyết tương. Khả năng gây độc cho trẻ bú mẹ cao hơn so với tetracyclin. Thuốc tích lũy trong các tế bào lưới - nội mô của gan, lách, tủy xương, trong xương, ngà răng và men răng chưa mọc.

Nửa đời thải trừ của doxycyclin từ 12 - 24 giờ. Ở những người có chức năng thận bình thường, khoảng 40% liều dùng doxycyclin được bài tiết từ từ vào nước tiểu, nếu nước tiểu được kiềm hóa thì lượng bài tiết cao hơn. Tuy nhiên, phần lớn doxycyclin được bài tiết qua phân sau khi được chelat hóa ở ruột.

Doxycyclin không tích lũy nhiều so với tetracyclin khác ở người suy thận, do đó là một trong những tetracyclin an toàn nhất để điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh suy thận. Tuy nhiên, do doxycyclin ít được bài tiết qua thận nên phải dùng doxycyclin liều cao để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu. Thăm phân máu ít có tác dụng loại bỏ doxycyclin.

Chỉ định

Điều trị: Bệnh *Brucella*; bệnh tả do *Vibrio cholerae*; u hạt bẹn do *Calymmatobacterium granulomatis*; hồng ban loang mạn tính do *Borrelia burgdorferi*; sốt hồi quy do *Borrelia recurrentis*;

viêm niệu đạo không đặc hiệu do *Ureaplasma urealyticum*; viêm phổi không điển hình do *Mycoplasma pneumoniae*; bệnh do *Rickettsia rickettsii*; sốt Q và bệnh do *Rickettsia akari*; bệnh sốt vệt do *Chlamydia psittaci*; các bệnh Nicolas - Favre, viêm kết mạc hạt vùi, viêm niệu đạo không đặc hiệu và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*; viêm phổi do *Chlamydia pneumoniae*.
Điều trị bệnh nhiễm trùng do *Legionella pneumophila*.

Điều trị và dự phòng bệnh do xoắn khuẩn *Leptospira*.

Điều trị hỗ trợ bệnh viêm nha chu.

Điều trị bệnh trứng cá.

Điều trị lậu không có biến chứng, giang mai (ở bệnh nhân dị ứng với penicilin).

Phòng và điều trị bệnh than do *Bacillus anthracis*.

Dự phòng sốt rét do *P. falciparum* cho người đi du lịch thời gian ngắn đến vùng có chùng ký sinh trùng kháng cloroquin.

Điều trị sốt rét không biến chứng và sốt rét nặng do *P. falciparum*.

Điều trị chứng mũi đỏ (Rosacea).

Điều trị nhiễm trùng do *Mycobacteria marinum*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với doxycyclin và các tetracyclin.

Trẻ em dưới 8 tuổi (trừ trường hợp bị bệnh than, bệnh tả nặng, bệnh do *Rickettsia*, sốt Q, sốt rét nặng kháng cloroquin).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Ở trẻ dưới 8 tuổi, doxycyclin gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, giảm tăng trưởng xương và chậm phát triển xương. Do đó, không dùng doxycyclin cho người bệnh ở nhóm tuổi này trừ khi những thuốc kháng khuẩn khác không chắc có hiệu quả, hoặc bị chống chỉ định.

Tránh dùng doxycyclin trong thời gian dài vì có thể gây bội nhiễm (nấm và vi khuẩn).

Tránh phơi nắng kéo dài vì có thể tăng mẫn cảm với ánh sáng khi dùng doxycyclin.

Nồng độ doxycyclin ở người nghiện rượu có thể bị giảm xuống thấp hơn nồng độ điều trị.

Dùng viên nang doxycyclin giải phóng chậm có thể làm một số vi sinh vật phát triển, nhất là nấm *Candida*.

Tránh chỉ định doxycyclin cho phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai uống, có dự định mang thai hoặc cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Các tetracyclin phân bố qua nhau thai; không dùng doxycyclin trong nửa cuối thai kỳ vì doxycyclin có thể gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng và có thể tích lũy trong xương, gây rối loạn cấu trúc xương. Ngoài ra, có thể xảy ra gan nhiễm mỡ ở phụ nữ mang thai, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Doxycyclin được bài tiết vào sữa và tạo thành phức hợp không hấp thu với calci trong sữa. Không dùng doxycyclin cho người mẹ cho con bú (hoặc phải thôi cho con bú).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Doxycyclin có thể gây kích ứng đường tiêu hóa với mức độ khác nhau, thường gặp hơn sau khi uống. Doxycyclin có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng ở da, khi phơi nắng (mẫn cảm với ánh sáng). Phần lớn phản ứng độc hại với gan xảy ra ở người tiêm hoặc uống liều cao doxycyclin. Người mang thai dễ bị thương tổn gan nặng do doxycyclin, đầu tiên xuất hiện vàng da, tiếp đó là tăng urê huyết, nhiễm acid và sốc không hồi phục.

Thường gặp

Thần kinh: nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau răng.

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa (ỉa chảy, nôn, khó tiêu), viêm thực quản.

Khác: đau khớp.

Dùng viên nang đặt dưới lưỡi: nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau lợi, đau răng, răng tăng nhạy cảm với nhiệt, chảy máu lợi, tiết nhiều dịch.

Ít gặp

Da: ban, mẫn cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: buồn nôn, ỉa chảy.

Thần kinh: nhức đầu, rối loạn thị giác.

Máu: giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tại chỗ: viêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp

TKTW: tăng áp lực nội sọ lạnh tính, thóp phồng ở trẻ nhỏ.

Tiêu hóa: độc gan, viêm đại tràng do kháng sinh, răng kém phát triển.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần uống doxycyclin với nhiều nước để tránh kích thích thực quản và gây loét thực quản.

Dùng viên ngậm dưới lưỡi cần tránh cọ, chải, xia răng 7 ngày kể từ khi bắt đầu dùng thuốc.

Tránh nắng, tránh tia cực tím khi dùng doxycyclin. Nếu da mẫn đỏ thì phải ngừng thuốc ngay.

Có thể uống doxycyclin với thức ăn hoặc sữa nếu có biểu hiện kích ứng đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn và nôn. Nếu bội nhiễm, ngừng doxycyclin và áp dụng các liệu pháp thích hợp.

Ngừng thuốc nếu có phồng thóp ở trẻ nhỏ và tăng áp lực nội sọ lạnh tính ở người lớn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống: Phải uống viên nên với tối thiểu một cốc nước đầy và ở tư thế đứng, để tránh loét thực quản, hoặc để giảm kích ứng đường tiêu hóa.

Tiêm: Hiện nay, rất ít chỉ định truyền tĩnh mạch tetracyclin, vì có những thuốc khác tốt hơn, hơn nữa thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối nặng. Doxycyclin là kháng sinh nhóm tetracyclin được lựa chọn nhất khi dùng tiêm. Doxycyclin dùng trong trường hợp bệnh nặng, người không uống được thuốc, hoặc buồn nôn và nôn nhiều khi uống thuốc. Không dùng các tetracyclin tiêm bắp vì kích ứng tại chỗ và kém hấp thu.

Liều dùng

Liều dùng tính theo doxycyclin base, thay đổi tùy theo tính chất và mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Người lớn: 100 mg/lần cho mỗi 12 giờ trong ngày đầu, sau đó 100 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Những trường hợp bệnh nặng những ngày sau 100 mg/lần cho mỗi 12 giờ.

Trẻ em: Trẻ em trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 4,4 mg/kg/ngày (không quá 200 mg/ngày), chia thành 2 liều bằng nhau, cứ 12 giờ một lần trong ngày đầu, những ngày sau uống một nửa liều này (2,2 mg/kg/ngày), một lần duy nhất; không vượt quá 200 mg/ngày. Đối với bệnh nặng, uống liều 2,2 mg/kg/lần, cứ 12 giờ một lần. Với trẻ trên 8 tuổi nặng trên 45 kg: Liều giống như người lớn.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Doxycyclin là thuốc kháng sinh nhóm tetracyclin được ưu tiên lựa chọn khi dùng đường tiêm, dùng cho các bệnh nặng, không uống được thuốc, buồn nôn và nôn nhiều. Liều doxycyclin 200 mg/ngày, truyền một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày thứ nhất, 100 mg đến 200 mg trong những ngày sau. Nếu dùng liều 200 mg/ngày thì chia làm 2 lần truyền. Trẻ em cân nặng dưới 45 kg là 4,4 mg/kg trong ngày thứ nhất chia 1 - 2 lần truyền, những ngày sau đó 2,2 mg/kg/ngày.

Liều dùng trong suy thận: Mặc dù doxycyclin thải trừ qua thận, người suy thận thường không cần giảm liều vì doxycyclin còn thải trừ qua gan, đường mật và đường tiêu hóa. Liều doxycyclin cho

người lớn là 200 mg/ngày cho ngày đầu tiên, cứ 12 giờ một lần; tiếp theo là 100 mg/ngày, ngày một lần. Nếu bị nhiễm khuẩn nặng thì duy trì liều 200 mg/ngày trong quá trình điều trị.

Điều trị bệnh tả: Uống 300 mg/lần/ngày hoặc 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 3 ngày, phối hợp với bù nước và điện giải.

Điều trị nhiễm khuẩn lậu không có biến chứng: Hiện nay azithromycin được ưu tiên lựa chọn, doxycyclin là lựa chọn thay thế, phối hợp với ceftriaxon. Uống doxycyclin 100 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 ngày; hoặc uống 1 lần 300 mg, sau đó 1 giờ uống thêm 1 liều 300 mg (tổng liều 600 mg).

Điều trị giang mai cho bệnh nhân dị ứng với penicilin: Uống 100 - 200 mg/lần, ngày 2 lần trong ít nhất là 14 ngày. Với người đã mắc giang mai trên 1 năm: 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 28 ngày.

Phòng bệnh do xoắn khuẩn (Leptospirosis): Uống 200 mg/lần, tuần 1 lần, uống trước khi đến vùng có nguy cơ 1 - 2 ngày và duy trì liều trên trong suốt thời gian ở vùng có nguy cơ.

Điều trị bệnh do xoắn khuẩn (Leptospirosis): Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 ngày.

Phòng sốt rét: Những người đi vào vùng sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin hoặc không rõ kháng cloroquin: Người lớn uống 100 mg, ngày một lần; trẻ em từ 8 tuổi trở lên uống 2 mg/kg/ngày (tối đa 100 mg/ngày). Liệu pháp dự phòng bắt đầu 1 hoặc 2 ngày trước khi đến vùng sốt rét, tiếp tục uống hàng ngày và 4 tuần sau khi rời vùng sốt rét. Liên quan đến dung nạp doxycyclin hoặc tương tác với các thuốc khác mà từng cá thể đang sử dụng, có thể khuyến cáo dùng doxycyclin dự phòng 3 - 4 tuần trước khi đến vùng sốt rét để đảm bảo doxycyclin và thuốc dùng phối hợp được dung nạp, cũng như có thời gian để chuyển lựa chọn biện pháp dự phòng sốt rét khác nếu cần thiết. Đối với những người đi vào vùng dịch sốt rét do *P. ovale* hoặc *P. vivax* nên phối hợp doxycyclin với primaquin trong 2 tuần cuối của liệu trình dự phòng bằng doxycyclin.

Điều trị sốt rét không biến chứng: Sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin: Người lớn uống doxycyclin 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 ngày, phối hợp với uống quinin sulfat 650 mg/lần, 3 lần/ngày trong 3 ngày nếu mắc sốt rét ở châu Phi hoặc Nam Mỹ, trong 7 ngày nếu mắc sốt rét ở Đông Nam Á. Trẻ em từ 8 tuổi trở lên uống doxycyclin 4 mg/kg/ngày (tối đa 200 mg/ngày) chia đều làm 2 lần, uống trong 7 ngày, đồng thời phối hợp với uống quinin sulfat 10 mg/kg/lần, 3 lần/ngày trong 3 ngày nếu mắc sốt rét ở châu Phi hoặc Nam Mỹ, trong 7 ngày nếu mắc sốt rét ở Đông Nam Á. Đối với sốt rét không biến chứng do *P. vivax* kháng cloroquin dùng các thuốc như trên phối hợp với uống primaquin trong 14 ngày (người lớn 30 mg/lần/ngày, trẻ em 0,6 mg/kg/lần/ngày).

Điều trị sốt rét nặng do *P. falciparum*: Người lớn uống hoặc truyền doxycyclin 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 ngày, phối hợp với quinin gluconat đường tĩnh mạch liều khởi đầu 10 mg/kg trong 1 - 2 giờ đầu, sau đó 0,2 mg/kg/phút truyền tĩnh mạch liên tục trong ít nhất 24 giờ, tiếp tục trong 3 ngày nếu mắc sốt rét ở châu Phi hoặc Nam Mỹ, trong 7 ngày nếu mắc sốt rét ở Đông Nam Á. Có thể chuyển từ quinin gluconat đường tĩnh mạch sang uống quinin khi xét nghiệm tải lượng ký sinh trùng < 1%. Trẻ em từ 8 tuổi trở lên hoặc cân nặng ít hơn 45 kg uống hoặc truyền tĩnh mạch doxycyclin 4 mg/kg/ngày chia đều làm 2 lần, nếu cân nặng > 45 kg dùng liều 100 mg/lần, ngày 2 lần, uống hoặc truyền trong 7 ngày, đồng thời phối hợp với quinin gluconat theo liều khuyến cáo cho trẻ em.

Điều trị brucella: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, uống trong 6 tuần cùng với rifampin hoặc streptomycin.

Điều trị viêm nha chu: Uống 20 mg/lần, ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (vào buổi sáng và buổi tối), uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Nếu dùng viên ngậm giải phóng chậm, liều dùng phụ thuộc vào tình trạng cụ thể (kích thước, dạng, số lượng ổ viêm).

Phòng bệnh than sau khi hít phải vi khuẩn than: Người lớn, trẻ em > 8 tuổi và có cân nặng > 45 kg: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 60 ngày. Cần phải kết hợp với 1 hoặc 2 thuốc kháng sinh khác. Trẻ em ≤ 8 tuổi và trẻ trên 8 tuổi cân nặng ≤ 45 kg: 2,2 mg/kg/lần (tối đa 100 mg) cách 12 giờ một lần trong 60 ngày. Đối với trẻ em ≤ 8 tuổi sau từ 10 - 14 ngày đầu điều trị, cần xem xét chuyển sang dùng amoxicilin thay thế doxycyclin nếu xác định nhạy cảm với penicilin.

Điều trị bệnh than: Cần phải kết hợp doxycyclin với 1 hoặc 2 thuốc kháng sinh khác. Người lớn, trẻ em > 8 tuổi và có cân nặng > 45 kg: doxycyclin 100 mg, ngày 2 lần. Trẻ em ≤ 8 tuổi và trẻ trên 8 tuổi cân nặng ≤ 45 kg: 2,2 mg/kg/lần (tối đa 100 mg) cách 12 giờ một lần. Những ngày đầu doxycyclin dùng đường truyền tĩnh mạch, khi tình trạng lâm sàng có cải thiện tốt lên, thay thế doxycyclin đường dùng tĩnh mạch bằng đường uống (riêng đối với bệnh than thể da nhẹ, không biến chứng có thể chỉ cần dùng đường uống). Thời gian điều trị tùy thuộc từng thể bệnh, có thể từ 7 ngày đến 60 ngày. Đối với trẻ em ≤ 8 tuổi, khi cần điều trị dài ngày thì sau từ 10 - 14 ngày đầu điều trị, cần xem xét chuyển sang dùng amoxicilin thay thế doxycyclin nếu xác định nhạy cảm với penicilin.

Điều trị viêm niệu đạo không do lậu: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 ngày.

Điều trị viêm nội mạc tử cung, viêm phần phụ, viêm phúc mạc: Tiêm tĩnh mạch 100 mg/lần, ngày 2 lần cùng với cefoxitin (cứ mỗi 6 giờ lại uống 2 g) trong 4 ngày và tiêm thêm trên 48 giờ sau khi tình trạng được cải thiện. Sau đó tiếp tục uống 100 mg, ngày 2 lần để hoàn thành trị liệu 10 - 14 ngày.

Điều trị nhiễm Chlamydia không có biến chứng: Liều ở người lớn và trẻ trên 8 tuổi, nặng hơn 45 kg: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, trong ít nhất là 7 ngày.

Điều trị bệnh Lyme (bệnh do xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*), bệnh sốt Q (do *Coxiella burnetii*), bệnh tularemia (do *Pasteurella tularensis*): Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, trong 14 - 21 ngày.

Điều trị bệnh do rickettsia: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 - 14 ngày.

Điều trị chứng mũi đỏ (Rosacea): Uống 40 mg/lần, ngày 1 lần vào buổi sáng.

Làm xo màng phổi trong tràn dịch màng phổi: Bơm tưới 500 mg liều một lần hòa trong 25 - 30 ml dung dịch nước muối đẳng trương (sau khi đã rút hết dịch trong khoang màng phổi), bơm qua ống dẫn lưu màng phổi và kẹp ống dẫn lưu rồi tháo kẹp khi có nhiều dịch để dẫn lưu dịch.

Điều trị nhiễm trùng do *Mycobacterium marinum*: 100 mg/lần, ngày 2 lần trong ít nhất 3 tháng, thời gian điều trị khoảng 4 - 6 tuần mới có thể xác định bệnh có đáp ứng với điều trị hay không.

Điều trị bệnh nhiễm trùng do *Legionella pneumophila*: Doxycyclin liều uống thông thường thay thế erythromycin (khi có chống chỉ định hoặc không hiệu quả) dùng đơn độc hoặc phối hợp với rifampin.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp doxycyclin với các thuốc sau: BCG, mecamlamin, dẫn xuất acid retinoic, strotium ranelat (do làm tăng độc tính), penicilin do có thể có tác dụng đối kháng nhau.

Tăng tác dụng/độc tính: Doxycyclin làm tăng nồng độ hoặc tác dụng khi phối hợp doxycyclin với mecamlamin, mipomesan, thuốc ức chế thần kinh - cơ, dẫn xuất retinoic acid, thuốc kháng vitamin K, verteporfin, cyclosporin.

Dùng đồng thời doxycyclin với methoxyfluran có thể gây tăng độc tính trên thận.

Doxycyclin có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.

Giảm tác dụng: Doxycyclin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc: BCG vắc xin, vắc xin thương hàn, muối sắt, penicilin, thuốc tránh thai dạng uống.

Doxycyclin có thể làm giảm hấp thu calci, sắt, magesi, kẽm và các acid amin.

Các thuốc sau làm giảm nồng độ/tác dụng của doxycyclin:

Thuốc kháng acid chứa nhôm, calci, hoặc magesi làm giảm hấp thu doxycyclin.

Muối sắt và bismuth subsalicylat có thể làm giảm sinh khả dụng của doxycyclin.

Barbiturat, phenytoin và carbamazepin có thể làm giảm nửa đời của doxycyclin do làm tăng chuyển hóa.

Carbamazepin làm tăng nhanh chuyển hóa của doxycyclin.

Rifampicin làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương.

Tương tác thuốc - thức ăn

Nghiện rượu mạn tính có thể làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương. Thức ăn hoặc sữa có thể làm giảm nhẹ hấp thu doxycyclin nhưng mức độ ít hơn so với các tetracyclin khác.

Doxycyclin làm giảm hấp thu calci, sắt, magesi và acid amin.

Giải pháp: Uống doxycyclin xa các bữa ăn và các thuốc có chứa sắt, calci, magesi và acid amin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều doxycyclin tùy thuộc từng bệnh nhân và mức độ quá liều doxycyclin. Các triệu chứng thường gặp là buồn nôn và nôn, có thể kèm theo một số biểu hiện tác dụng không mong muốn. Không có thuốc điều trị đặc hiệu quá liều, thường dùng biện pháp rửa dạ dày và điều trị triệu chứng. Lọc máu nhân tạo không áp dụng vì không làm giảm doxycyclin trong máu.

Cập nhật lần cuối: 2016.

DOXYLAMIN SUCCINAT

Tên chung quốc tế: Doxylamine succinate.

Mã ATC: R06AA09.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H₁ gây ngủ, thế hệ thứ nhất.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg.

Doxylamin còn được dùng kết hợp với các thuốc ho hoặc giảm xung huyết mũi; hoặc kết hợp với pyridoxin.

Dược lực học

Doxylamin là một dẫn chất ethanolamin, thuộc nhóm kháng histamin H₁ thế hệ thứ nhất, có tác dụng kháng muscarinic và gây buồn ngủ mạnh. Tác dụng của doxylamin do đối kháng cạnh tranh có hồi phục với histamin tại thụ thể H₁, làm giảm hoặc làm mất các tác dụng của histamin trên tế bào đích, không làm bất hoạt hoặc ngăn cản tổng hợp histamin, hoặc trong đa số trường hợp không ngăn cản giải phóng histamin.

Doxylamin làm giảm triệu chứng của phản ứng quá mẫn, trong các bệnh ngứa ngoài da, nó cũng như là một chất gây ngủ trong điều trị ngắn hạn mất ngủ.

Doxylamin cũng được dùng kết hợp với các thuốc ho hoặc giảm xung huyết mũi để làm giảm các triệu chứng ho và cảm lạnh.

Doxylamin được dùng kết hợp với pyridoxin để giảm nôn và buồn nôn với phụ nữ mang thai khi không đáp ứng với các biện pháp thận trọng như điều chỉnh chế độ ăn và lối sống.

Dược động học

Hấp thu: Doxylamin hấp thu tốt qua đường uống, T_{max} đường uống là 2 - 2,4 giờ, với trẻ em là 1 - 2 giờ.

Phân bố: Sau khi uống doxylamin succinat liều đơn 25 mg, C_{max} đạt khoảng 100 nanogam/ml trong vòng 2 - 3 giờ. Tác dụng an thần xuất hiện sau khi uống khoảng 30 phút. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu của doxylamin.

Chuyển hóa: Doxylamin chuyển hóa qua gan thông qua quá trình N-dealkyl hóa và liên hợp N-acetyl.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của doxylamin khoảng 10,1 - 13,11 giờ, ở người già là 12,2 - 15,5 giờ, trẻ em là 14,8 - 17,5 giờ.

Chỉ định

Dùng cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:

Viêm mũi dị ứng.

Giảm các triệu chứng cảm lạnh.

Hỗ trợ điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với doxylamin hoặc các histamin là dẫn chất ethanolamin khác.

Thận trọng

Doxylamin không dùng cho trẻ sơ sinh đẻ non hoặc đủ tháng như các thuốc kháng histamin khác.

Đã có báo cáo quá liều và ngộ độc (kể cả tử vong) ở trẻ em dưới 2 tuổi khi dùng các dạng chế phẩm chứa thuốc kháng histamin (bao gồm cả doxylamin) dạng đơn độc hoặc kết hợp để giảm ho, long đờm và chống sung huyết mũi. Thuốc kháng histamin chỉ dùng cho trẻ em (< 12 tuổi) dưới sự theo dõi của thầy thuốc. Không nên dùng các dạng chế phẩm không kê đơn chứa doxylamin để điều trị ho và cảm lạnh cho trẻ em dưới 2 tuổi. Do lo ngại nguy cơ quá liều và độc tính cao xảy ra, một số nhà sản xuất chế phẩm chữa ho và cảm lạnh có doxylamin đã ghi trong nhãn sản phẩm là không dùng cho trẻ em dưới 4 tuổi.

Độ an toàn và hiệu quả của doxylamin khi dùng để hỗ trợ điều trị chứng mất ngủ cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được rõ. Trẻ em dùng thuốc kháng histamin có xu hướng bị tác dụng kích thích TKTW nghịch thường cao hơn người lớn.

Ức chế thần kinh trung ương là tác dụng thường gặp, có thể gây ngủ gật. Những người làm công việc đòi hỏi sự tỉnh táo (như người vận hành máy móc, lái xe) cần được cảnh báo trước khi dùng thuốc. Nên tránh dùng cho người cao tuổi (trừ các tình huống đặc biệt) do tác dụng kháng cholinergic mạnh và độ thanh thải giảm. Đặc biệt tránh dùng ở người cao tuổi có nguy cơ cao bị mê sảng vì có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng mê sảng, sa sút trí tuệ hoặc suy giảm nhận thức và ở nam giới có các triệu chứng đường tiết niệu dưới hoặc phì đại lành tính tuyến tiền liệt do giảm lưu lượng nước tiểu và bí tiểu có thể xảy ra.

Ở một số người, đặc biệt là trẻ em, thuốc kháng histamin có thể gây tác dụng kích thích nghịch thường bao gồm bồn chồn, mất ngủ, run cơ, hồi hộp, thậm chí co giật. Thuốc kháng histamin cũng có thể làm tăng nguy cơ co giật trên người bệnh bị tổn thương vỏ não và nên thận trọng khi dùng doxylamin trên bệnh nhân động kinh. Cần sử dụng thận trọng đối với người bị glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, hẹp môn vị - tá tràng, tắc nghẽn cổ bàng quang, hen, viêm phế quản mạn tính do nguy cơ tắc nghẽn đường thở, glôcôm góc hẹp.

Thời kỳ mang thai

Doxylamin succinat đã được dùng kết hợp với pyridoxin để làm giảm nôn và buồn nôn với phụ nữ mang thai.

Cho đến nay, chưa rõ về độc tính gây quái thai của doxylamin. Người mang thai cần tham vấn ý kiến của cán bộ y tế để cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng doxylamin trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng doxylamin trong thời kỳ cho con bú do thuốc có thể ảnh hưởng đến tiết sữa và có thể phân bố vào sữa mẹ. Doxylamin