

**Suy thận:** Trước khi điều trị, phải kiểm tra chức năng thận nếu có nghi ngờ tổn thương thận.

Cl<sub>cr</sub>: 30 - 80 ml/phút: Liều phải giảm, liều khởi đầu khuyến cáo 2,5 mg/ngày.

Cl<sub>cr</sub>: 10 - 29 ml/phút: Kinh nghiệm còn hạn chế, cho thấy AUC của imidaprilat tăng, không nên dùng imidapril.

Cl<sub>cr</sub>: < 10 ml/phút: Chống chỉ định dùng imidapril.

**Suy gan:** Cần thận trọng khi sử dụng imidapril ở bệnh nhân suy gan. Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg, 1 lần/ngày.

**Trẻ em:** Không sử dụng cho trẻ em do độ an toàn và hiệu quả khi sử dụng imidapril trên đối tượng này chưa được xác lập.

Bệnh nhân đặc biệt dễ bị tụt huyết áp sau khi uống liều đầu tiên: Trước khi điều trị, phải điều trị thiếu hụt nước, điện giải và ngừng tất cả các thuốc lợi tiểu đang dùng trong 2 - 3 ngày trước khi cho imidapril. Nếu không thể được, cho điều trị với liều đầu tiên 2,5 mg/ngày. Ở người tăng huyết áp bị suy tim, đã thấy bị tụt huyết áp triệu chứng sau điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Ở các bệnh nhân này, phải cho liều đầu tiên 2,5 mg/ngày và phải theo dõi sát. Các bệnh nhân có nguy cơ tụt huyết áp cần phải được theo dõi sát, tốt nhất tại bệnh viện trong 6 - 8 giờ sau khi uống liều imidapril đầu tiên và mỗi lần tăng liều imidapril và lợi tiểu. Các bệnh nhân có cơn đau thắt ngực hoặc một bệnh về mạch máu não cũng phải được theo dõi như vậy khi dùng imidapril. Các bệnh nhân này có tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não khi bị tụt huyết áp nặng.

**Tương tác thuốc**

**Thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn beta, nhóm chẹn kênh calci dẫn chất dihydropyridin:** Dùng đồng thời với imidapril làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

**Thuốc lợi tiểu:** Dùng đồng thời với imidapril có thể gây hạ huyết áp nặng khi sử dụng liều imidapril đầu tiên, nhất là khi dùng thuốc lợi tiểu ở liều cao. Suy thận, đặc biệt suy thận cấp đã được báo cáo khi phối hợp hai thuốc. Hạ kali huyết do sử dụng các thuốc lợi tiểu thải kali vẫn có thể xảy ra khi dùng đồng thời imidapril. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

**Thuốc chống viêm không steroid (NSAID):** Sử dụng NSAID có thể làm tăng huyết áp của những bệnh nhân đang dùng thuốc chống tăng huyết áp (bao gồm cả các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin) tuy một số nghiên cứu cho thấy tương tác này không có ý nghĩa lâm sàng. Mức độ tương tác khác nhau giữa các thuốc NSAIDs nhưng phối hợp với indomethacin có thể gây tác dụng rõ rệt nhất. Dùng đồng thời NSAIDs và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin còn tăng nguy cơ suy thận và tăng kali huyết thanh. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

**Lithi:** Dùng đồng thời với imidapril, làm tăng nồng độ lithi trong máu dẫn đến ngộ độc lithi. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, giám sát biểu hiện độc tính của lithi và nồng độ lithi huyết tương.

**Epoetin:** Epoetin gây tăng huyết áp, vì vậy, dùng đồng thời với imidapril làm giảm tác dụng hạ huyết áp của imidapril. Hiện chưa rõ liệu thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có ảnh hưởng đến hiệu quả của epoetin hay không nhưng có thể sau vài tháng, tương tác mới xuất hiện. Về lý thuyết, tác dụng cộng hợp tăng kali huyết thanh có thể xảy ra khi dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với epoetin.

**Thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung chứa kali:** Dùng đồng thời với imidapril làm tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm. Không nên sử dụng đồng thời imidapril với các thuốc khác có khả năng làm tăng kali huyết, ngoại trừ trường hợp bệnh nhân đang có nồng độ kali huyết thanh thấp. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng đồng thời, định kỳ theo dõi nồng độ kali huyết thanh của bệnh nhân.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Hạ huyết áp nặng, sốc, bất tỉnh, nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận.

**Xử trí:** Khi xảy ra quá liều cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, thường xuyên kiểm tra nồng độ điện giải và nồng độ creatinin huyết thanh. Thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ như rửa dạ dày, sử dụng các chất hấp phụ và natri sulfat trong vòng 30 phút sau khi xảy ra quá liều thuốc.

Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, cần đặt bệnh nhân trong tư thế chống sốc, truyền tinh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Có thể tiêm atropin để điều trị nhịp tim chậm và tình trạng kích thích dây thần kinh phế vị quá mức. Cần nhắc việc sử dụng máy tạo nhịp. Thăm tách máu có thể loại bỏ được imidapril và imidaprilat khỏi tuần hoàn, tuy nhiên cần tránh sử dụng màng có hệ số lọc cao.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

**IMIPENEM VÀ CILASTATIN**

**Tên chung quốc tế:** Imipenem and cilastatin.

**Mã ATC:** J01DH51.

**Loại thuốc:** Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc bột pha tiêm: Imipenem 250 mg và cilastatin 250 mg; imipenem 500 mg và cilastatin 500 mg; imipenem 750 mg và cilastatin 750 mg.

**Được lực học**

**Cơ chế tác dụng:** Imipenem là một kháng sinh carbapenem bán tổng hợp có phổ tác dụng rất rộng. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn do ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn vì có ái lực và gắn kết với phần lớn các protein gắn penicilin (PBP) của vi khuẩn bao gồm PBP 1a, 1b, 2, 4, 5 và 6. Trong cơ thể, imipenem bị thủy phân thành chất chuyển hóa không hoạt tính bởi enzym dehydropeptidase I (DHP I) có mặt ở niêm mạc bàng quang biểu mô ống lượn gần. Trong khi đó, cilastatin có tác dụng ức chế hoàn toàn enzym này. Do vậy, cilastatin được dùng kết hợp với imipenem để ngăn quá trình chuyển hóa imipenem ở thận. Cilastatin là chất ức chế đặc hiệu DHP I và không ức chế các enzym dipeptidases khác hay các beta-lactamase của vi khuẩn. Cilastatin không có tác dụng diệt khuẩn và không ảnh hưởng đến cơ chế tác dụng của imipenem.

**Phổ tác dụng:** Imipenem có phổ tác dụng rộng hơn hầu hết các kháng sinh beta-lactam hiện có. Imipenem có hoạt tính *in vitro* với hầu hết các vi khuẩn Gram dương, Gram âm ưa khí và kỵ khí. Thuốc cũng có hoạt tính *in vitro* trên một số chủng *Mycobacterium* như *M. fallax* và *M. fortuitum*, nhưng không có hoạt tính đối với *Mycoplasma*, *Chlamydia*, nấm và virus.

**Vi khuẩn ưa khí Gram dương:**

**Cầu khuẩn:** Imipenem có hoạt tính *in vitro* đối với các chủng *Streptococcus*, *Staphylococcus* sinh và không sinh penicilinase như *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (*Streptococcus* beta-tan huyết nhóm A), *Streptococcus* nhóm B (ví dụ *S. agalactide*), *Streptococcus* nhóm viridans và *Streptococcus* nhóm C, G, H; các chủng *Enterococcus* như *E. faecalis*, *E. durans*, trong khi hầu hết các chủng *E. faecium* đã kháng imipenem.

**Trực khuẩn:** Imipenem có tác dụng kìm khuẩn *in vitro* đối với hầu hết các chủng *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* (*B. cereus*), *Nocardia asteroides*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, trong khi các chủng *Corynebacterium* đã kháng imipenem.

**Vi khuẩn ưa khí Gram âm:**

**Neisseria:** Imipenem có hoạt tính *in vitro* đối với *Neisseria meningitidis* và hầu hết các chủng *Neisseria gonorrhoeae* sinh và

không sinh penicilinase.

**Haemophilus:** Imipenem có hoạt tính *in vitro* đối với hầu hết các chủng *H. influenzae* và *H. parainfluenzae* sinh và không sinh beta-lactamase. Imipenem có hoạt tính *in vitro* trên các chủng *H. influenzae* kháng ampicilin, cloramphenicol và co-trimoxazol. *H. ducreyi* cũng bị ức chế *in vitro* bởi imipenem.

**Enterobacteriaceae:** Imipenem có hoạt tính *in vitro* với hầu hết các vi khuẩn quan trọng trên lâm sàng trong họ *Enterobacteriaceae*, bao gồm *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter agglomerans*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Escherichia coli*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii* (hay *Proteus morganii*), *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia regeri* (hay *Proteus regeri*), *P. stuarti*, *Serratia liquefaciens*, *S. marcescens*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolica*, và *Y. pseudotuberculosis*.

**Pseudomonas:** Imipenem có hoạt tính *in vitro* trên nhiều chủng *Pseudomonas*. Tác dụng của imipenem trên *Pseudomonas aeruginosa* tương tự hoặc tốt hơn một chút so với ceftazidim. Imipenem có hoạt tính *in vitro* trên một số chủng *P. aeruginosa* đã kháng các cephalosporin thế hệ 3, aminoglycosid và các penicilin phổ rộng. Imipenem cũng có tác dụng trên một số chủng *Pseudomonas* khác như *P. acidovorans*, *P. fluorescens*, *P. putida* và *P. stutzeri*.

Imipenem có tác dụng *in vitro* đối với *Acinetobacter*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Eikenella corrodens*, *Brucella melitensis*, *Alcaligenes denitrificans*, *A. xylosoxidans*, *Aeromonashydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Brevundimonas diminuta*, *Capnocytophaga*, *Campylobacter coli*, *C. jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*, *Gardnerella vaginalis*. Hầu hết các chủng *Burkholderia* và *Stenotrophomonas maltophilia* kháng imipenem.

Vi khuẩn kỵ khí:

*In vitro*, imipenem có tác dụng trên hầu hết các chủng Gram dương kỵ khí như *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và *Propionibacterium*, cũng như các vi khuẩn Gram âm kỵ khí như *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Leptotrichiabuccalis*, *Prevotella* và *Veillonella*.

**Kháng thuốc:** Imipenem có độ bền cao trước các enzym beta-lactamase của các vi khuẩn Gram âm, nhưng lại bị bất hoạt trước beta-lactamase được sản xuất bởi *Bacteroides fragilis*.

Sự kháng imipenem của các vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus epidermidis* và các chủng *Staphylococcus* kháng methicilin thường do sự biến đổi của các PBP. Đã ghi nhận một số chủng *S. aureus* kháng methicilin đã kháng imipenem *in vitro*. Các chủng *Enterococcus* và *Listeria monocytogenes* kháng imipenem cũng đã được ghi nhận.

Một số báo cáo đã ghi nhận một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng imipenem. Cơ chế kháng imipenem của các chủng này chưa rõ, nhưng sự kháng thuốc tăng rất nhanh sau khi bắt đầu điều trị.

Chưa thấy xảy ra sự kháng chéo giữa imipenem với các kháng sinh khác như các cephalosporin, penicilin và các aminoglycosid. Tuy nhiên, các chủng *P. aeruginosa* kháng imipenem cũng kháng với meropenem đã được ghi nhận mặc dù hiếm gặp. *In vitro*, đã có báo cáo *B. fragilis* kháng metronidazol kháng chéo với imipenem, amoxicilin và clavulanat và tetracyclin.

#### Được động học

**Hấp thu:** Cả imipenem và cilastatin không được hấp thu qua đường uống, thuốc được dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Sau khi truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin liều đơn 250 mg, 500 mg hoặc 1 g trong 20 - 30 phút trên người lớn khỏe mạnh và có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của imipenem trong

huyết thanh ngay sau khi ngừng truyền lần lượt là 14 - 24, 21 - 58 và 41 - 83 microgam/ml. Nồng độ imipenem tại 4 - 6 giờ sau khi dùng các liều trên giảm tới 1,5 microgam/ml hoặc thấp hơn. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của cilastatin sau khi truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin liều 500 mg hoặc 1 000 mg trong 20 phút là 31 - 40 microgam/ml hoặc 56 - 88 microgam/ml. Trên bệnh nhân người lớn có nhiễm khuẩn, sau khi truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin liều 500 mg hoặc 1 g trong vòng 30 - 60 phút mỗi 6 giờ, nồng độ đỉnh của imipenem lần lượt là 19,3 - 38,3 hoặc 16,7 - 67,3 microgam/ml, nồng độ đáy trung bình là lần lượt là 1 hoặc 3,1 microgam/ml.

Trên trẻ em, sau khi truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin liều đơn 25 mg/kg trong 15 - 20 phút cho trẻ 2 - 12 tuổi có nhiễm khuẩn, nồng độ thuốc trung bình tại 0,5 và 6 giờ sau khi ngừng truyền là 33,5 và 0,79 microgam/ml. Đối với trẻ 3 tháng đến 13 tuổi có nhiễm khuẩn được truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin liều 60 - 100 mg/kg hàng ngày, nồng độ đỉnh của imipenem trong huyết thanh ở trạng thái ổn định là 12,8 - 80,8 microgam/ml và nồng độ đáy là 0 - 0,7 microgam/ml. Ở trẻ sơ sinh 1 - 8 ngày tuổi có nhiễm khuẩn được sử dụng imipenem và cilastatin liều đơn 25 mg/kg thì nồng độ ngay sau khi ngừng truyền tại 1, 2, 4, 8 và 12 giờ sau khi truyền là 97,3; 45,5; 30,6; 14,4; 3,1 và 0,9 microgam/ml. Ở trẻ sơ sinh sinh non, nhẹ cân (0,7 - 1,9 kg) 1 tuần tuổi hoặc dưới 1 tuần tuổi, sau khi truyền tĩnh mạch imipenem và cilastatin liều 20 mg/kg trong thời gian 15 - 30 phút mỗi 12 giờ, nồng độ đỉnh và đáy trung bình là 43 và 1,7 microgam/ml. Sử dụng imipenem và cilastatin đa liều ở trẻ sơ sinh có thể gây tích lũy cilastatin ở mức độ trung bình, tuy nhiên chưa rõ mức ý nghĩa trên lâm sàng.

**Phân bố:** Dùng đường truyền tĩnh mạch, imipenem khuếch tán tốt vào trong nhiều dịch và mô của cơ thể, bao gồm nước bọt, đờm, thủy dịch, mô màng phổi, dịch khớp, dịch não tủy, mô xương, mật, cơ trơn tử cung, nội mạc tử cung, van tim, ruột, phúc mạc, da và mô liên kết, dịch gi vết thương. Imipenem và cilastatin đều qua được nhau thai và phân bố ở nước ối và máu cuống rốn. Imipenem có khả năng phân bố vào dịch não tủy nhưng với nồng độ thấp, bằng khoảng 1 - 10% nồng độ trong huyết thanh. Ở người lớn, thể tích phân bố trung bình của imipenem là 0,16 lít/kg, ở trạng thái ổn định là 0,23 - 0,35 lít/kg. Ở trẻ 2 - 12 tuổi, thể tích phân bố trung bình là 0,326 lít/kg. Ở trẻ sơ sinh 1 - 8 ngày tuổi, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 0,251 - 0,418 lít/kg. Tỷ lệ gắn protein huyết tương là 13 - 21% đối với imipenem và khoảng 40% đối với cilastatin.

**Chuyển hóa:** Imipenem được chuyển hóa một phần ở thận nhờ enzym DPI, tạo thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Ngoài ra, khoảng 20 - 30% liều imipenem bị bất hoạt do quá trình thủy phân không đặc hiệu vòng beta-lactam. Cilastatin được chuyển hóa một phần ở thận, tạo thành N-acetyl-cilastatin, cũng là một chất ức chế hiệu quả DHP I.

**Thải trừ:** Imipenem, cilastatin và các chất chuyển hóa được thải trừ qua lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nếu dùng imipenem đơn độc, thuốc sẽ bị thủy phân một phần ở thận do enzym DHP I, tạo thành chất chuyển hóa không có hoạt tính và khoảng 5 - 43% liều thuốc được thải trừ ở dạng không đổi vào nước tiểu. Tuy nhiên, khi phối hợp imipenem và cilastatin theo tỉ lệ 1 : 1, khoảng 50 - 70% liều imipenem được thải trừ ở dạng không đổi vào nước tiểu trong vòng 10 giờ. Cilastatin cũng được đào thải chủ yếu vào nước tiểu, 75 - 80% ở dạng không chuyển hóa và khoảng 12% ở dạng N-acetyl-cilastatin. Chưa đến 1% liều imipenem và dưới 2% liều cilastatin được thải trừ qua phân.

Độ thanh thải trong huyết tương của imipenem và cilastatin ở người lớn có chức năng thận bình thường là 165 - 207 và 207 - 218 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>; ở trẻ 2 - 12 tuổi là khoảng 270 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>; trẻ sơ sinh 1 - 10 ngày tuổi là khoảng 3,4 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

Nửa đời trong huyết thanh của imipenem và cilastatin trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường khoảng 1 giờ và đều kéo dài trên bệnh nhân suy thận. Nửa đời trong huyết thanh của imipenem và cilastatin lần lượt là 2,1 và 2,5 giờ trên bệnh nhân người lớn có  $Cl_{cr}$  17 - 33 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>; 2,7 - 3,7 và 7 - 17 giờ trên bệnh nhân người lớn có  $Cl_{cr} < 10$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

Cả imipenem và cilastatin đều có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu. Trên bệnh nhân sử dụng imipenem và cilastatin liều đơn 250 hoặc 500 mg, thẩm phân máu trong 3 - 4 giờ giúp loại 20 - 90% liều imipenem và 38 - 82% liều cilastatin. Imipenem và cilastatin đều được loại bỏ nhờ thẩm phân phúc mạc.

### Chỉ định

Imipenem và cilastatin được chỉ định điều trị các loại nhiễm khuẩn sau trên bệnh nhân người lớn và trẻ em (kể cả trẻ sơ sinh):

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu biến chứng và không biến chứng do các chủng nhạy cảm gây ra, như *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicilinase), *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do các chủng nhạy cảm gây ra, như *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicilinase), *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*.

Nhiễm khuẩn ổ bụng do các chủng nhạy cảm gây ra, như *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicilinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichiacoli*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides* gồm cả *B. fragilis*, *Fusobacterium*.

Nhiễm khuẩn phụ khoa do các chủng nhạy cảm gây ra, như *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicilinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides* bao gồm *B. fragilis*.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da do các chủng nhạy cảm gây ra, như *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicilinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* gồm cả *B. fragilis*, *Fusobacterium*.

Nhiễm khuẩn xương và khớp do các chủng nhạy cảm gây ra, như *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicilinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicillinase).

Nhiễm khuẩn huyết có liên quan hoặc nghi ngờ có liên quan đến các loại nhiễm khuẩn trên.

Nhiễm khuẩn hệ thống (sepsis) do các chủng nhạy cảm gây ra, như *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (chủng sinh penicilinase), *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Bacteroides* bao gồm *B. fragilis*.

Ngoài ra, imipenem được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên trong trường hợp giảm bạch cầu kèm sốt nghi ngờ do nhiễm khuẩn.

### Chống chỉ định

Quá mẫn với imipenem và cilastatin.

Quá mẫn với các kháng sinh khác trong nhóm carbapenem.

Tiền sử sốc phản vệ với bất kỳ kháng sinh nào trong nhóm beta-lactam.

### Thận trọng

**Phản ứng quá mẫn:** Đã ghi nhận phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong, hay gặp ở bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với nhiều dị nguyên. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin có thể xuất hiện phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khi điều trị bằng các beta-lactam khác. Trước khi khởi đầu điều trị bằng imipenem và cilastatin, cần khai thác cẩn thận tiền sử dị ứng với các kháng sinh beta-lactam và các dị nguyên khác. Trường hợp xảy ra sốc phản vệ, cần ngừng ngay thuốc và cấp cứu bệnh nhân theo chỉ định lâm sàng.

**ADR TKTW:** Co giật và các ADR khác trên TKTW như giật rung cơ, trạng thái lú lẫn đã xảy ra sau khi sử dụng imipenem và cilastatin, đặc biệt khi liều dùng vượt quá mức khuyến cáo. Các ADR này thường gặp hơn ở những người bệnh có rối loạn TKTW đồng thời với suy giảm chức năng thận, tuy nhiên cũng ghi nhận được trên bệnh nhân không có tiền sử bệnh TKTW hay chức năng thận suy giảm. Cần duy trì thuốc chống co giật trên bệnh nhân có tiền sử co giật. Nếu xuất hiện rung cơ, co giật, cần phải đánh giá chức năng thần kinh của bệnh nhân, dùng thuốc chống co giật, đồng thời xem xét lại liều dùng của imipenem và cilastatin để đánh giá xem có cần giảm liều hay ngừng thuốc không.

**Tương tác với acid valproic làm tăng nguy cơ co giật:** Sử dụng kháng sinh carbapenem trên bệnh nhân đang dùng acid valproic hoặc divalproex natri có thể dẫn đến giảm nồng độ acid valproic đến mức dưới ngưỡng điều trị, làm tăng nguy cơ co giật. Tăng liều acid valproic hay divalproex natri có thể vẫn không đủ quản lý tương tác này. Nhìn chung không khuyến cáo phối hợp imipenem và cilastatin với acid valproic/divalproex natri. Nên thay imipenem và cilastatin bằng kháng sinh khác trên bệnh nhân tiền sử co giật đang kiểm soát tốt bằng acid valproic hoặc divalproex natri. Nếu bắt buộc phải dùng imipenem và cilastatin, nên phối hợp thêm thuốc chống co giật khác.

**Tiêu chảy liên quan đến Clostridium difficile:** Đã ghi nhận những trường hợp này khi sử dụng hầu hết các kháng sinh, gồm cả imipenem và cilastatin, với mức độ từ nhẹ đến tử vong. Cần xem xét khả năng bị tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* trên tất cả bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Nếu nghi ngờ hoặc xác định tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile*, xem xét ngừng kháng sinh đang sử dụng, bổ sung nước, điện giải, protein và kháng sinh điều trị *C. difficile*.

**Phát triển vi khuẩn kháng thuốc:** Cũng như các kháng sinh khác, việc sử dụng kéo dài imipenem và cilastatin có thể dẫn tới sự phát triển quá mức các vi khuẩn kháng thuốc. Sử dụng imipenem và cilastatin để điều trị khi thiếu bằng chứng xác định hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn, hoặc để dự phòng nhiễm khuẩn không mang lại lợi ích cho bệnh nhân đồng thời tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

**Các trường hợp hạn chế chỉ định cần lưu ý:** Imipenem không được chỉ định trên bệnh nhân viêm màng não do hiệu quả và an toàn chưa được chứng minh. Không khuyến cáo sử dụng imipenem và cilastatin trên trẻ em mắc nhiễm khuẩn trên TKTW do nguy cơ gây co giật. Không sử dụng imipenem và cilastatin trên trẻ em có cân nặng dưới 30 kg và kèm suy thận, do không có dữ liệu về hiệu quả và an toàn. Khi sử dụng imipenem và cilastatin kéo dài, cần đánh giá thường xuyên chức năng gan, thận và tạo máu.

### Thời kỳ mang thai

Imipenem đi qua nhau thai. Dữ liệu trên người gồm số lượng ít trường hợp sử dụng imipenem và cilastatin trong thời kỳ mang thai không đủ để xác định bất kỳ nguy cơ nào của thuốc đến thai và

quá trình mang thai. Trên động vật, các nghiên cứu về độc tính của imipenem và cilastatin trên chuột, thỏ và khỉ ở các mức liều tương ứng 0,4 - 2,9 lần liều khuyến cáo trên người không ghi nhận bất thường trên thai, trong khi nghiên cứu trên khỉ với liều imipenem và cilastatin tương đương liều khuyến cáo trên người cho thấy tăng nguy cơ sảy thai. Nguy cơ của imipenem và cilastatin lên thai và quá trình mang thai trên động vật là thấp, trong khi bằng chứng về nguy cơ trên người chưa đầy đủ. Chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai khi lợi ích thu được hơn hẳn so với nguy cơ có thể xảy ra đối với người mẹ và bào thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Imipenem được phân bố trong sữa mẹ song với lượng rất nhỏ. Chưa có bằng chứng nào về ảnh hưởng của thuốc lên trẻ bú mẹ hay quá trình bài tiết sữa ở người mẹ. Cần cân nhắc lợi ích của việc cho con bú với nhu cầu dùng thuốc, tình trạng bệnh lý của mẹ và bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào cho con.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Rối thường gặp*

Huyết học: giảm hematocrit, giảm hemoglobin, tăng bạch cầu ưa acid, tăng tiểu cầu.

Gan: tăng AST, ALT.

*Thường gặp*

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, bội nhiễm nấm *Candida* ở miệng.

Tim mạch: viêm tĩnh mạch nơi tiêm.

Huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da và mô dưới da: ban đỏ.

Xét nghiệm hóa sinh máu: tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin.

Thận: tăng creatinin huyết thanh.

*Ít gặp*

Tim mạch máu: hạ huyết áp.

TKTW: co giật, rung cơ, chóng mặt, lơ mơ.

Da: mề đay, ngứa.

Huyết học: thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu trung tính, thử nghiệm Coombs (+), giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu thứ phát.

Xét nghiệm hóa sinh máu: tăng thời gian prothrombin, giảm hemoglobin, tăng bilirubin, tăng creatinin huyết thanh, tăng urê huyết.

Tâm thần: rối loạn tâm thần như ảo giác, lú lẫn.

Rối loạn chung và tại chỗ: sốt, đau ở chỗ tiêm, ban đỏ tại chỗ tiêm.

Thận: tăng urê huyết, xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

*Hiếm gặp*

Huyết học: mất bạch cầu hạt.

Miễn dịch: sốc phản vệ.

TKTW: dị cảm, run khu trú, rối loạn vị giác.

Thính giác: mất thính lực.

Tiêu hóa: viêm đại tràng giả mạc, đổi màu răng/lưỡi.

Gan mật: suy gan, viêm gan.

Da: hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), phù mạch, hội chứng Steven-Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong vảy.

Thận và tiết niệu: suy thận cấp, thiếu niệu/vô niệu, đa niệu, nước tiểu đổi màu (nhưng không gây hại).

*Rất hiếm gặp*

Tiêu hóa: viêm dạ dày - ruột.

Huyết học: thiếu máu tan huyết, suy tủy xương.

TKTW: nhược cơ, đau đầu.

Thính giác: chóng mặt, ù tai.

Tim mạch: chứng xanh xám, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Hô hấp: khó thở, giảm thông khí, đau hầu họng.

Tiêu hóa: viêm đại tràng chảy máu, đau bụng, ợ nóng, viêm lưỡi, tăng tiết nước bọt.

Gan mật: viêm gan ác tính.

Da: tăng tiết mồ hôi, thay đổi cấu trúc da, đỏ bừng.

Cơ xương: đau đa khớp, đau cột sống.

Sinh dục: ngứa âm hộ.

*Chưa xác định được tần suất*

TKTW: kích động, rối loạn vận động.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu thấy buồn nôn và/hoặc nôn trong khi truyền, giảm tốc độ truyền.

Trường hợp xuất hiện ADR trên TKTW, cần ngừng imipenem và cilastatin, sử dụng liệu pháp chống co giật nếu xuất hiện co giật.

Trường hợp nghi ngờ sốc phản vệ, cấp cứu bệnh nhân ngay lập tức.

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Imipenem và cilastatin được dùng theo đường truyền tĩnh mạch.

Pha dung dịch truyền: Hoàn nguyên lọ bột thuốc bằng 10 ml dung dịch truyền thích hợp. Dung dịch truyền thích hợp có thể dùng là dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% và natri clorid 0,9%, glucose 5% và natri clorid 0,225% hoặc 0,45%. Không sử dụng hỗn dịch thuốc sau hoàn nguyên để tiêm trực tiếp cho bệnh nhân. Pha thuốc với các dung dịch tiêm truyền thích hợp để có nồng độ cuối cùng khoảng 2,5 mg/ml, không vượt quá 5 mg/ml. Lắc kỹ trong quá trình pha cho đến khi thuốc tan hết và dung dịch thật trong mới được truyền.

Tốc độ truyền tùy thuộc vào liều dùng, liều từ 500 mg trở xuống truyền trong 20 - 30 phút, liều trên 500 mg, truyền trong 40 - 60 phút. Cần theo dõi bệnh nhân để kịp thời phát hiện nếu có thể bị co giật. Nếu thấy buồn nôn và/hoặc nôn trong khi dùng thuốc, giảm tốc độ truyền.

**Liều dùng**

Người lớn: Liều dùng dựa vào tình trạng nghi ngờ hay đã xác định nhiễm khuẩn.

*Trường hợp chức năng thận bình thường (Cl<sub>cr</sub> ≥ 90 ml/phút):*

Đối với nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do các chủng nhạy cảm: Truyền tĩnh mạch 500 mg, mỗi 6 giờ, hoặc 1 000 mg, mỗi 8 giờ.

Đối với nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do các chủng nhạy trung gian: Truyền tĩnh mạch 1 000 mg, mỗi 6 giờ.

Liều tối đa hàng ngày không vượt quá 4 g/ngày.

*Trường hợp suy thận:* Hiệu chỉnh liều theo Cl<sub>cr</sub>:

|   | Cl <sub>cr</sub> (ml/phút)                     |  |   |
|---|--|--|---|
|   | 90 đến ≥ 60                                    | 60 đến ≥ 30                                    | 30 đến ≥ 15                                     |
| Nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do các chủng nhạy cảm        | 400 mg, mỗi 6 giờ<br>Hoặc<br>500 mg, mỗi 6 giờ | 300 mg, mỗi 6 giờ<br>Hoặc<br>500 mg, mỗi 8 giờ | 200 mg, mỗi 6 giờ<br>Hoặc<br>500 mg, mỗi 12 giờ |
| Nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do các chủng nhạy trung gian | 750 mg, mỗi 8 giờ                              | 500 mg, mỗi 6 giờ                              | 500 mg, mỗi 12 giờ                              |

Khi điều trị bệnh nhân có Cl<sub>cr</sub> < 15 ml/phút đang lọc máu, sử dụng liều tương tự mức liều đối với bệnh nhân có Cl<sub>cr</sub> từ 15 đến < 30 ml/phút, sử dụng sau 12 tiếng kể từ lần lọc máu trước đó. Trên bệnh nhân đang lọc máu, imipenem và cilastatin chỉ được khuyến cáo khi lợi ích vượt trội nguy cơ tiềm tàng. Đối với bệnh nhân lọc máu và có bệnh lý thần kinh, cần được theo dõi cẩn thận. Không đủ bằng chứng để khuyến cáo liều dùng cho bệnh nhân thẩm phân phúc mạc.

*Trường hợp suy gan:* Không khuyến cáo hiệu chỉnh liều.

Trẻ em: Không khuyến cáo imipenem và cilastatin cho trẻ em có

nhiễm khuẩn TKTW do nguy cơ co giật. Không sử dụng imipenem và cilastatin cho trẻ có cân nặng dưới 30 kg kèm suy thận. Liều tối đa của imipenem và cilastatin trên trẻ em không được vượt quá 4 g/ngày. Liều dùng cho trẻ không kèm nhiễm khuẩn TKTW như sau: Trẻ em ≥ 3 tháng: 15 - 25 mg/kg, mỗi 6 giờ. Trẻ em 4 tuần - 3 tháng tuổi: 25 mg/kg, mỗi 6 giờ. Trẻ em 1 - 4 tuần tuổi: 25 mg/kg, mỗi 8 giờ. Trẻ em < 1 tuần tuổi: 25 mg/kg, mỗi 12 giờ.

**Tương tác thuốc**

*Tăng tác dụng*

Probenecid: Dùng đồng thời probenecid, imipenem và cilastatin có thể gây tăng nồng độ và nửa đời trong huyết thanh của cả imipenem và cilastatin. Do vậy, không nên dùng đồng thời các loại thuốc này. Thuốc chống đông đường uống: Một số báo cáo ghi nhận sự tăng tác dụng của thuốc chống đông đường uống, gồm cả warfarin, trên bệnh nhân dùng phối hợp kháng sinh. Nguy cơ này khác biệt phụ thuộc vào loại nhiễm khuẩn, tuổi và tình trạng của bệnh nhân, do đó ảnh hưởng của kháng sinh lên sự tăng INR là khó dự đoán. Cần giám sát INR thường xuyên trong quá trình sử dụng phối hợp kháng sinh và thuốc chống đông đường uống.

*Giảm tác dụng*

Acid valproic: Đã có báo cáo về việc dùng kháng sinh carbapenem (gồm cả imipenem và cilastatin) trên bệnh nhân đang sử dụng acid valproic hoặc divalproex natri dẫn đến giảm nồng độ của acid valproic dưới mức có tác dụng, do đó làm tăng nguy cơ co giật. Không khuyến cáo dùng chung imipenem và cilastatin với acid valproic/divalproex acid, nên chọn kháng sinh khác để điều trị cho bệnh nhân bị co giật đang kiểm soát tốt bằng acid valproic hoặc divalproex natri.

*Tăng độc tính*

Ganciclovir: Con động kinh đã xảy ra ở một vài bệnh nhân dùng đồng thời imipenem và ganciclovir. Chỉ kết hợp điều trị các thuốc này khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra.

*Hiệp đồng - đối kháng với các kháng sinh khác*

Kháng sinh nhóm aminoglycosid: *In vitro*, các aminoglycosid và imipenem có tác dụng diệt khuẩn cộng hợp hoặc hiệp đồng trên một số chủng vi khuẩn Gram dương như *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* và *Listeria monocytogenes*, trong khi đó không ghi nhận tác dụng đối kháng hay hiệp đồng trên hầu hết các chủng *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacteriaceae*.

Kháng sinh nhóm beta-lactam: *In vitro*, imipenem đối kháng tác dụng kháng khuẩn của các kháng sinh beta-lactam khác (như aztreonam, hầu hết các cephalosporin và penicilin phổ rộng) trên rất nhiều chủng *P. aeruginosa* và một số chủng *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* và *Serratia marcescens*. Sự đối kháng này liên quan đến imipenem, cũng như cefoxitin, là chất cảm ứng mạnh cho sự sản xuất beta-lactamase của vi khuẩn. Mặc dù sự cảm ứng này không ảnh hưởng đến tác dụng diệt khuẩn của imipenem và cilastatin, song các enzym được sinh ra gây bất hoạt hầu hết các cephalosporin và penicilin. Tác dụng đối kháng trên lâm sàng tuy chưa được làm rõ, nhưng không nên phối hợp các thuốc này trong điều trị.

Các kháng sinh khác: *In vitro*, imipenem và co-trimoxazol nói chung có sự hiệp đồng trên *Nocardia asteroides*, trong khi tác dụng đối kháng giữa imipenem và cloramphenicol được ghi nhận *in vitro* trên *Klebsiella pneumoniae*. Cũng trên *in vitro*, đối với chủng *P. aeruginosa* đã kháng aminoglycosid và carbenicilin, imipenem và norfloxacin có tác dụng hiệp đồng hoặc hiệp đồng một phần. Tuy nhiên, ý nghĩa trên lâm sàng của những tương tác này chưa rõ.

**Tương kỵ**

Imipenem ổn định ở pH trung tính khoảng 6,5 - 7,5, mất hoạt tính ở pH acid hoặc kiềm. Không trộn lẫn imipenem và cilastatin với

những kháng sinh khác. Tuy nhiên, các thuốc có thể dùng đồng thời, nhưng tiêm ở vị trí khác nhau.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Triệu chứng quá liều có thể gồm tăng nhạy cảm thần kinh - cơ, cơn co giật, lú lẫn, rung cơ, nôn, buồn nôn, hạ huyết áp, nhịp tim chậm.

*Xử trí:* Ngừng imipenem và cilastatin, điều trị triệu chứng và áp dụng những biện pháp hỗ trợ cần thiết. Có thể áp dụng thẩm tách máu để loại trừ thuốc ra khỏi máu.

*Cập nhật lần cuối:* 2020.

**IMIPRAMIN**

**Tên chung quốc tế:** Imipramine.

**Mã ATC:** N06AA02.

**Loại thuốc:** Thuốc chống trầm cảm ba vòng.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Imipramin thường được dùng uống dạng hydroclorid và embonat. Hàm lượng được biểu thị ở dạng hydroclorid.

Viên nén, viên nén bao phim: 10 mg, 25 mg; 50 mg (dạng imipramin hydroclorid).

Viên nang: 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg (dạng imipramin pamoat).

Thuốc tiêm: 25 mg/2 ml (dạng imipramin hydroclorid).

Dung dịch uống: 25 mg/5ml (dạng imipramin hydroclorid).

100 mg imipramin hydroclorid tương ứng với 149,8 mg imipramin embonat và 88,5 mg imipramin.

**Dược lực học**

Imipramin là một thuốc chống trầm cảm ba vòng dẫn xuất dibenzazepin (dibenzodiazepin). Imipramin có tác dụng chống trầm cảm chủ yếu là do ức chế tái thu hồi serotonin và norepinephrin về màng trước synap của neuron thần kinh làm tăng nồng độ các chất này tại synap thần kinh. Mức độ ức chế tái thu hồi serotonin và norepinephrin tương đương nhau. Ngoài ra, imipramin cũng có tác dụng ức chế các receptor alpha adrenergic, cholinergic, serotoninergic và kháng histaminic.

**Dược động học**

Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng khoảng 95%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ và sau khi tiêm bắp khoảng 30 phút. Thuốc được phân bố rộng khắp các mô, qua được hàng rào máu - não, nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố trung bình khoảng 21 lít/kg; tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 86%. Imipramin chuyển hóa một phần ở gan qua CYP2D6 thành desmethylimipramin (chất có hoạt tính) và các sản phẩm chuyển hóa khác. Thuốc thải trừ qua nước tiểu khoảng 80% và qua phân 20%, chủ yếu ở dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính. Phần imipramin không chuyển hóa và chất chuyển hóa có hoạt tính desmethylimipramin thải trừ qua nước tiểu khoảng 5% và 6% tương ứng. Nửa đời thải trừ là 8 - 16 giờ.

**Chỉ định**

Các triệu chứng trầm cảm.

Đái dầm về đêm ở trẻ em.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với imipramin hoặc mẫn cảm chéo với thuốc chống trầm cảm 3 vòng dẫn xuất dibenzodiazepin.

Mới có nhồi máu cơ tim. Nghẽn tim hoặc loạn nhịp tim. Hưng cảm. Bệnh gan nặng. Glôcôm góc đóng. Trẻ em dưới 6 tuổi. Bí tiểu. Sử dụng đồng thời với IMAO hoặc trong vòng 3 tuần sau khi dùng IMAO. Rối loạn chuyển hóa porphyrin.