

với metoprolol là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu; có thể áp dụng những biện pháp sau đây:

Rửa dạ dày.

Nhịp tim chậm: Dùng atropin. Nếu không có đáp ứng, có thể sử dụng thận trọng isoproterenol.

Hạ huyết áp: Có thể dùng một thuốc tăng huyết áp, ví dụ, norepinephrin hoặc dopamin.

Co thắt phế quản: Có thể dùng một thuốc kích thích beta₂ và/hoặc một dẫn chất theophyllin.

Suy tim: Có thể dùng một glycosid của digitalis và thuốc lợi tiểu. Trong choáng do tình cơ cơ tim không đầy đủ, có thể cân nhắc dùng dobutamin, isoproterenol hoặc glucagon.

Cập nhật lần cuối: 2018.

METRONIDAZOL

Tên chung quốc tế: Metronidazole.

Mã ATC: A01AB17, D06BX01, G01AF01, J01XD01, P01AB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg, 500 mg.

Thuốc đạn trực tràng: 500 mg, 1 000 mg.

Thuốc trứng 500 mg.

Hỗn dịch: 40 mg/ml.

Gel dùng tại chỗ: 750 mg/100 g (tuýp 30 g).

Dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ 500 mg metronidazol/100 ml, pha trong dung dịch đẳng trương hoặc có thêm manitol.

Dược lực học

Metronidazol là một dẫn chất 5-nitroimidazol, có phổ hoạt tính rộng trên động vật nguyên sinh như amip, *Giardia* và trên vi khuẩn kỵ khí.

Cơ chế tác dụng của metronidazol còn chưa thật rõ. Trong tế bào vi khuẩn kỵ khí hoặc động vật nguyên sinh nhạy cảm, nhóm 5-nitro của thuốc bị khử bởi hệ enzym nitroreductase thành các chất trung gian không ổn định. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA làm phá vỡ cấu trúc DNA, đồng thời ức chế sinh tổng hợp acid nucleic, cuối cùng làm tế bào bị chết.

Metronidazol có tác dụng diệt amip thể hoạt động tại lòng ruột, thành ruột cũng như các cơ quan ngoài ruột khác như gan và phổi. Thuốc có tác dụng chống viêm với cơ chế chưa rõ, có thể do ức chế các gốc tự do gây tổn thương mô viêm. Metronidazol cũng được cho là có ảnh hưởng tới chức năng của bạch cầu, thay đổi cấu trúc tế bào lympho và ảnh hưởng tới miễn dịch tế bào.

Phổ tác dụng: Nói chung, metronidazol có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn kỵ khí và nhiều loại động vật nguyên sinh. Thuốc không có tác dụng với nấm, virus và hầu hết các vi khuẩn hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí không bắt buộc (tùy ý).

Với vi khuẩn: *In vitro*, metronidazol có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn Gram âm kỵ khí như *Bacteroides fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ureolyticus*, *B. vulgaris*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *P. gingivalis*, *Prevotella bivia*, *P. disiens*, *P. intermedia*, *Fusobacterium* và *Veillonella*; một số chủng *Mobiluncus*; thuốc cũng có tác dụng trên một số chủng kỵ khí Gram dương như *Clostridium* (*C. difficile*, *C. perfringens*), *Eubacterium*, *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*.

Hầu hết các chủng *Gardnerella vaginalis* chỉ nhạy cảm với

metronidazol ở nồng độ cao. Tuy nhiên, chất chuyển hóa 2-hydroxy của metronidazol có tác dụng trên vi khuẩn này mạnh gấp khoảng 4 - 8 lần so với metronidazol, do vậy thuốc có tác dụng *in vivo* khi được dùng đường toàn thân. Metronidazol có tác dụng hạn chế trên *Lactobacillus* hoặc các vi khuẩn hiếu khí khác phân lập từ âm đạo. *In vitro*, nồng độ tối thiểu ức chế 90% (MIC₉₀) các chủng vi khuẩn kỵ khí Gram âm và dương nhạy cảm khoảng 0,125 - 6,25 microgam/ml. Nghiên cứu cho thấy nếu nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc vào khoảng ≤ 8 microgam/ml sẽ được coi là nhạy cảm với metronidazol, nếu nồng độ đó ≥ 32 microgam/ml thì xem như vi khuẩn đã kháng thuốc.

Với động vật nguyên sinh: Metronidazol có tác dụng với *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* và *Balantidium coli*. *In vitro*, hầu hết các chủng *E. histolytica* và *T. vaginalis* bị ức chế ở nồng độ thấp hơn 3 microgam/ml và hầu hết các chủng *G. lamblia* bị ức chế ở nồng độ khoảng 0,8 - 32 microgam/ml. Metronidazol tác dụng chủ yếu trên thể hoạt động của *E. histolytica*, rất ít tác dụng trên thể kén.

Kháng thuốc: Đã có báo cáo tới 70 - 75% chủng *Actinomyces* spp. và *Propionibacterium* spp., *Lactobacillus* kháng metronidazol. Kháng chéo với các nitroimidazol khác như tinidazol cũng đã xảy ra. Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải ở một số chủng *Trichomonas vaginalis* cũng đã được báo cáo. Mặc dù chưa rõ về mức độ quan trọng trên lâm sàng, nhưng nghiên cứu *in vitro* cho thấy một số chủng *T. vaginalis* phân lập được giảm nhạy cảm với metronidazol cũng giảm nhạy cảm với tinidazol. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MLC) của tinidazol với chủng này thấp hơn so với của metronidazol.

Đa số các chủng vi khuẩn kỵ khí phân lập được vẫn nhạy với metronidazol. Tuy vậy đã có báo cáo về *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kỵ khí khác kháng metronidazol. Cơ chế kháng có thể do giảm metronidazol đi vào tế bào, hoặc giảm hoạt tính nitroreductase, enzym có vai trò chuyển hóa metronidazol sang dạng có hoạt tính. Có lẽ vì ferredoxin giảm nhưng không mất hoàn toàn nên trường hợp các chủng vi khuẩn kháng thuốc vẫn có thể đáp ứng khi dùng metronidazol liều cao và kéo dài.

Khi dùng metronidazol đơn độc để điều trị *Campylobacter* hoặc *Helicobacter pylori* thì kháng thuốc phát triển khá nhanh. Do vậy, khi bị nhiễm cả vi khuẩn ưa khí và kỵ khí, phải phối hợp metronidazol với các thuốc kháng khuẩn khác.

Dược động học

Metronidazol thường hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Khoảng 80 - 100% liều được hấp thu từ đường tiêu hóa. Sau khi uống liều đơn 500 mg dạng thuốc giải phóng nhanh vào lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 11,5 - 13 microgam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Có sự tương quan tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ trong huyết tương trong khoảng liều từ 200 - 2 000 mg.

Uống metronidazol dạng giải phóng kéo dài cùng với thức ăn làm tăng tỷ lệ hấp thu và nồng độ đỉnh trong huyết tương. Dùng liều 750 mg dạng giải phóng kéo dài trong 7 ngày liên tiếp, nồng độ đỉnh trung bình ở trạng thái cân bằng đạt được khoảng 12,5 microgam/ml và duy trì trong khoảng 6 - 8 giờ sau khi uống thuốc lúc đói, và đạt nồng độ cao hơn 19,4 microgam/ml, duy trì khoảng 4,6 giờ sau khi uống thuốc lúc không đói.

Khi dùng liều khởi đầu 15 mg/kg tiêm truyền trong 1 giờ, sau đó truyền 7,5 mg/kg, 6 giờ một liều thì nồng độ đỉnh huyết tương đạt được ở trạng thái cân bằng khoảng 26 microgam/ml. Trong một nghiên cứu quan sát, AUC không khác biệt khi dùng metronidazol 500 mg đường uống so với truyền tĩnh mạch trong 20 phút.

Dược động học của metronidazol khi dùng tại chỗ (dạng thuốc đặt)

khác nhiều so với khi dùng toàn thân (đường tiêm hoặc uống). Sinh khả dụng của metronidazol đặt trực tràng đạt khoảng 60 - 80% với nồng độ đỉnh trong huyết tương bằng một nửa so với đường uống, đạt nồng độ có tác dụng sau 5 - 12 giờ.

Metronidazol viên đặt âm đạo có sinh khả dụng thấp, chỉ đạt 20 - 25%, nồng độ đỉnh khoảng 2 microgam/ml sau khi đặt liều 500 mg. Gel đặt âm đạo có sinh khả dụng cao hơn, khoảng 50 - 56%. Liều đơn 5 g gel (37,5 mg metronidazol) đặt vào âm đạo đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 237 nanogam/ml (từ 152 - 368 nanogam/ml) trong khoảng 6 - 12 giờ sau khi đặt. Mặc dù sinh khả dụng khá cao, metronidazol gel âm đạo thường dùng ở liều thấp (37,5 mg) nên nồng độ đỉnh trong huyết tương bằng khoảng 2% nồng độ đỉnh huyết tương so với đường uống ở liều thông thường (500 mg).

Metronidazol phân bố tốt vào các mô và dịch cơ thể, kể cả xương, mật, nước bọt, dịch ối, dịch màng bụng, dịch tiết sinh dục, dịch não tủy và hồng cầu. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được xấp xỉ 43% nồng độ trong huyết tương trong trường hợp màng não không bị viêm, và tương đương khi bị viêm. Thuốc có thể qua nhau thai và vào sữa với nồng độ xấp xỉ nồng độ trong huyết tương. Khoảng dưới 20% thuốc liên kết với protein huyết tương.

Khoảng 30 - 60% liều metronidazol dùng đường uống hoặc tiêm được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa dạng hydroxy và glucuronid. Chất chuyển hóa 2-hydroxy cũng có tác dụng dược lý trên vi khuẩn và động vật nguyên sinh.

Ở người có chức năng gan, thận bình thường, nửa đời thải trừ trung bình của metronidazol trong huyết tương khoảng 6 - 8 giờ và chất chuyển hóa hydroxy khoảng 9,5 - 19,2 giờ. Nửa đời thải trừ không bị ảnh hưởng khi suy giảm chức năng thận, có thể bị kéo dài khi bị suy giảm chức năng gan (có thể tới 10,3 - 29,5 giờ). Trên 90% liều uống được thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và 6 - 18% dưới dạng chưa chuyển hóa. Khoảng 14% liều dùng thải trừ qua phân. Thẩm tách máu có thể loại trừ metronidazol ra khỏi cơ thể, thẩm phân màng bụng có tác dụng không đáng kể.

Chỉ định

Điều trị nhiễm amip: Metronidazol dùng đường uống để điều trị các thể nhiễm amip cấp ở đường ruột và áp xe gan do amip gây ra do *Entamoeba histolytica*. Không khuyến dùng cho trường hợp người bệnh có kén amip không có triệu chứng do tác dụng của metronidazol hạn chế với *E. histolytica* ở thể kén. Với trường hợp này, phải điều trị bằng các thuốc có khả năng diệt amip trong kén như iodoquinol, paromomycin hoặc diloxanid furoat.

Bệnh viêm đường sinh dục do nhiễm *Trichomonas vaginalis* cho cả phụ nữ và nam giới. Dùng thuốc uống, đặt tại chỗ hoặc kết hợp cả hai. Nhiễm *Giardia* ở người lớn và trẻ em.

Nhiễm *Dientamoeba fragilis*, có thể phối hợp với một số thuốc khác. Nhiễm *Blastocystis hominis*. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của *B. hominis* trong các bệnh lý đường tiêu hóa chưa được rõ ràng, cần phải xem xét thêm với các nguyên nhân gây bệnh khác, và metronidazol có thể bị kháng.

Bệnh do giun rỗng gây ra bởi *Dracunculus medinensis*.

Điều trị các trường hợp nhiễm vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn hiếu khí - kỵ khí hỗn hợp: Dùng đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch điều trị các nhiễm khuẩn nặng như nhiễm khuẩn trong ổ bụng (viêm màng bụng, áp xe ổ bụng, viêm nội mạc tử cung, viêm vòi buồng trứng và nhiễm khuẩn âm đạo sau phẫu thuật), nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn ở xương, khớp, đường hô hấp dưới (bao gồm viêm phổi, viêm màng phổi mù, áp xe phổi); nhiễm khuẩn hệ não tủy (bao gồm viêm màng não và áp xe não), nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc gây ra bởi các chủng vi khuẩn kỵ

khí nhạy cảm. Metronidazol có hiệu quả trong trường hợp nhiễm *B. fragilis* mà không đáp ứng với clindamycin, cloramphenicol hoặc penicilin. Trước và trong khi điều trị, cần nuôi cấy để xác định vi khuẩn gây bệnh và độ nhạy cảm. Vì metronidazol không có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn hiếu khí, cần phải phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn hỗn hợp vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí.

Viêm cổ tử cung, âm đạo do nhiễm khuẩn: Dùng thuốc uống hoặc đặt âm đạo khi viêm âm đạo do *Haemophilus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*, viêm âm đạo không xác định hoặc do các vi khuẩn kỵ khí.

Viêm ruột, tiêu chảy do *Clostridium difficile*. Ưu tiên metronidazol đường uống. Chỉ nên dùng vancomycin đường uống cho những trường hợp bệnh nặng hoặc các trường hợp không dung nạp hoặc không đáp ứng với metronidazol.

Viêm lợi hoại tử loét cấp, viêm lợi quanh chân răng và các nhiễm khuẩn khác ở răng do vi khuẩn kỵ khí.

Viêm loét dạ dày - tá tràng do *Helicobacter pylori* (phối hợp với một số thuốc khác).

Viêm tiết niệu không do lậu cầu: Phối hợp với azithromycin điều trị khi bệnh nhân bị viêm kéo dài hoặc tái phát, hoặc không được điều trị ngay từ đầu với azithromycin.

Phối hợp trong điều trị viêm chậu hông, dùng thuốc uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Bệnh Crohn thể hoạt động ở đại tràng, trực tràng.

Điều trị dự phòng nhiễm vi khuẩn kỵ khí khi can thiệp ngoại khoa có nguy cơ cao.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với metronidazol hoặc các dẫn chất nitroimidazol khác.

Phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu thai kỳ, đặc biệt với chỉ định điều trị *Trichomonas*.

Bệnh nhân xuất hiện các biến chứng thần kinh khi đang sử dụng metronidazol.

Thận trọng

Metronidazol có tác dụng ức chế alcohol dehydrogenase và các enzym oxy hóa alcohol khác. Thuốc có phản ứng nhẹ kiểu disulfiram như nóng bừng mặt, nhức đầu, buồn nôn, nôn, co cứng bụng và ra mồ hôi. Cần theo dõi và không dùng rượu cũng như các chế phẩm có cồn khi uống thuốc.

Dùng liều cao điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí, bệnh do amip và do *Giardia* có thể gây rối loạn máu và các bệnh thần kinh thể hoạt động. Thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có bệnh lý thần kinh trung ương, có tiền sử bệnh lý rối loạn tạo máu.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì chức năng gan bị suy giảm.

Nghiên cứu cho thấy metronidazol gây đột biến gen *in vitro* và tăng đáng kể tỷ lệ khối u ở gan trên chuột nhắt trắng khi dùng liều cao dài ngày. Do vậy, cần thận trọng và chỉ nên dùng metronidazol liều cao, điều trị dài ngày khi thật cần thiết để điều trị những bệnh nghiêm trọng, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra.

Uống metronidazol có thể bị nhiễm nấm *Candida* ở miệng, âm đạo hoặc ruột. Nếu có bội nhiễm, phải điều trị thích hợp.

Kết quả xét nghiệm enzym gan (ALT, AST, hexokinase glucose, lactat dehydrogenase, triglycerid) có thể bị ảnh hưởng nên cần lưu ý và xem xét.

Thời kỳ mang thai

Metronidazol qua hàng rào nhau thai khá nhanh, nồng độ thuốc ở cuống rốn và huyết tương mẹ tương tự nhau. Bằng chứng về độ an toàn của metronidazol trên phụ nữ mang thai còn nhiều mâu thuẫn.

Phần lớn nghiên cứu không cho thấy metronidazol làm tăng nguy cơ dị tật thai nhi khi dùng trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu cho thấy thuốc có thể làm tăng nguy cơ dị tật thai nhi khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Do vậy, chỉ nên sử dụng metronidazol ở phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết và tránh dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ trừ khi lợi ích thực sự vượt trội nguy cơ.

Các thông số động học của metronidazol không thay đổi ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Metronidazol và chất chuyển hóa bài tiết vào sữa mẹ khá nhanh, nồng độ thuốc trong huyết tương của trẻ bú mẹ có thể tương đương với nồng độ trong huyết tương người mẹ. Liều thuốc tương đối trẻ nhận được bằng khoảng 13,7 - 22,9% so với liều mẹ nhận được, đạt mức 30 - 50 mg/kg/ngày và tương đương với liều điều trị thường dùng ở trẻ sơ sinh. Metronidazol có thể làm cho sữa mẹ có vị đắng. Một số báo cáo cho thấy trẻ bú mẹ dùng metronidazol có thể bị đi ngoài phân lỏng, nhiễm *Candida* miệng, quanh hậu môn. Mẹ nên ngừng cho trẻ bú từ khi bắt đầu sử dụng metronidazol cho tới 3 ngày sau khi dùng thuốc. Nếu chỉ dùng 1 liều đơn 2 g, có thể cho bú lại sau đó 12 - 24 giờ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường phụ thuộc vào liều dùng, liều cao và kéo dài sẽ làm tăng tác dụng bất lợi. ADR trên đường tiêu hóa xảy ra ở khoảng 5 - 25% bệnh nhân.

Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, ỉa chảy, miệng có vị kim loại khó chịu.

Viêm tĩnh mạch (khi dùng đường truyền).

Ít gặp

Máu: giảm bạch cầu.

Tiêu hóa: nấm lưỡi, viêm lưỡi, viêm ruột do *Candida*.

Hiếm gặp

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản có hồi phục.

TKTW: cơn động kinh, bệnh não (đau đầu, lú lẫn, ảo giác, sốt, cứng cổ, tăng nhạy cảm với ánh sáng), độc tính tiểu não thể bán cấp (mất điều vận, thay đổi tư thế, rung giật nhãn cầu, run), bệnh đa dây thần kinh ngoại vi, nhức đầu.

Da: phỏng rộp da, ban da, ngứa, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da hoại tử nhiễm độc, phù mạch, sốc phản vệ.

Tiết niệu: nước tiểu sẫm màu.

Tiêu hóa: tiêu chảy do *Clostridium difficile*.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị khi bị các triệu chứng thần kinh (chóng mặt, lú lẫn, mất điều hòa).

Kiểm tra công thức bạch cầu ở người bị rối loạn tạo máu hoặc điều trị liều cao và kéo dài.

Giảm liều ở người suy gan nặng.

Điều trị triệu chứng nếu các phản ứng không thể kiểm soát.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Metronidazol có thể dùng đường uống dạng viên nén giải phóng nhanh (cùng hoặc sau lúc ăn) hoặc viên giải phóng kéo dài (uống ít nhất 1 giờ trước ăn hoặc 2 giờ sau ăn) hoặc dạng hỗn dịch metronidazol benzoat (uống ít nhất 1 giờ trước ăn); dùng tại chỗ đặt âm đạo hoặc hậu môn; tiêm truyền tĩnh mạch (dung dịch 5 mg/ml), tốc độ truyền 5 ml/phút.

Metronidazol dùng tiêm truyền thường được lưu hành ở dạng dung

dịch pha sẵn. Không pha loãng hoặc trộn thêm với bất cứ dung dịch nào khác. Nếu thuốc tiêm ở dạng bột, pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn. Nếu không có chỉ dẫn, pha với nước pha tiêm hoặc dịch truyền natri clorid 0,9% (4,4 ml cho 500 mg thuốc bột) để được dung dịch có chứa 100 mg/ml. Pha loãng tiếp với dịch truyền natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc Ringer lactat để được dung dịch có chứa khoảng ≤ 8 mg/ml. Dung dịch thu được cần được tiếp tục trung hòa bằng cách thêm 5 mEq natri bicarbonat cho mỗi 500 mg metronidazol. Việc trung hòa bằng natri bicarbonat có thể tạo ra khí carbon dioxid và cần loại bỏ khí này trước khi sử dụng.

Metronidazol cần được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian 30 - 60 phút.

Lưu ý bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng, dưới 30 °C, tránh ánh sáng. Thuốc tiêm ở dạng dung dịch không để đông băng.

Liều dùng

Liều metronidazol được tính qui đổi theo dạng base.

Chỉ nên dùng dạng tiêm truyền khi người bệnh không thể uống được thuốc. Khi người bệnh có thể uống được thuốc thì chuyển sang dùng dạng uống ngay.

Cần dùng thuốc theo đúng liều và thời gian chỉ định để đảm bảo hiệu quả điều trị.

Người lớn

Điều trị nhiễm động vật nguyên sinh:

Bệnh do *Trichomonas*: Uống một liều duy nhất 2 g hoặc có thể chia làm 2 lần uống trong cùng 1 ngày; hoặc 500 mg/lần \times 2 lần/ngày, dùng 7 ngày. Điều trị đồng thời cho cả đối tượng có quan hệ tình dục. Nếu bệnh chưa khỏi, cần thiết điều trị tiếp một đợt, liều 500 mg/lần, 2 lần/ngày trong 7 - 14 ngày hoặc dùng một liều đơn 2 g tinidazol.

Bệnh do amip:

Lỵ amip cấp do *E. histolytica*: Có thể dùng đơn độc hoặc tốt hơn là phối hợp với iodoquinol hoặc với diloxanid furoat. Liều thường dùng là 750 mg/lần, 3 lần/ngày dùng trong 5 - 10 ngày (thường phải dùng 10 ngày).

Áp xe gan do amip: Người lớn 500 - 750 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 5 - 10 ngày (thường là 10 ngày). Nếu không dùng được đường uống, truyền metronidazol 500 mg mỗi 6 giờ trong 10 ngày.

Bệnh do *Giardia*: Người lớn: Uống 250 mg/lần, 3 lần/ngày trong 5 - 7 ngày hoặc uống một liều 2 g/ngày, dùng trong 3 ngày liên tiếp.

Bệnh do giun rỗng *Dracunculus*: Uống 25 mg/kg/ngày, dùng trong 10 ngày.

Nhiễm *Blastocystis hominis*: Uống 750 mg/lần, 3 lần/ngày, dùng trong 10 ngày.

Nhiễm *Dientamoeba fragilis*: Uống 500 - 750 mg/lần, 3 lần/ngày trong 10 ngày

Bệnh Crohn: dùng liều 400 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 1 g mỗi ngày.

Điều trị nhiễm vi khuẩn kỵ khí:

Với hầu hết các nhiễm khuẩn kỵ khí, dùng liều 500 mg/lần, 8 giờ một lần. Trường hợp không thể dùng đường uống, tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg (dung dịch 5 mg/ml) với tốc độ 5 ml/phút, 8 giờ một lần; hoặc đặt trực tràng 1 g dạng thuốc đạn, 8 giờ một lần trong ít nhất 3 ngày, sau đó giảm 12 giờ đặt một lần.

Hoặc dùng liều theo cân nặng: Uống 7,5 mg/kg/lần, 6 - 8 giờ một lần; hoặc tiêm truyền tĩnh mạch liều tải 15 mg/kg sau đó 7,5 mg/kg/lần, 6 giờ truyền một liều.

Tổng liều tối đa theo bất kỳ đường dùng nào cũng không nên vượt quá 4 g trong 24 giờ. Đợt điều trị thông thường từ 7 - 10 ngày nhưng có thể lên tới 2 - 3 tuần trong trường hợp nhiễm khuẩn kỵ khí nặng.

Điều trị tiêu chảy và viêm ruột do *Clostridium difficile*: Liều thường dùng là 250 mg/lần, 4 lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 3 lần/

ngày trong 10 ngày. Nếu không dùng được đường uống, truyền tĩnh mạch 500 - 750 mg mỗi 6 - 8 giờ.

Viêm loét dạ dày tá tràng do H. pylori:

Uống 500 mg/lần, 3 lần mỗi ngày, cùng với bismuth subsalicylat hoặc bismuth subcitrat keo và các kháng sinh khác như amoxicilin hoặc tetracyclin kết hợp với 1 thuốc ức chế bơm proton, đợt điều trị kéo dài 1 - 2 tuần.

Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật: Truyền tĩnh mạch 15 mg/kg metronidazol trước phẫu thuật sao cho thuốc được kết thúc truyền trong vòng 1 giờ trước khi rạch da. Có thể cân nhắc lặp lại liều 7,5 mg/kg truyền tĩnh mạch tại thời điểm 6 giờ và 12 giờ sau liều đầu tiên.

Trẻ em

Điều trị nhiễm động vật nguyên sinh:

Bệnh do *Giardia*: Uống 15 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, trong 5 - 10 ngày.

Bệnh do giun rỗng *Dracunculus*: Uống 25 mg/kg/ngày, dùng trong 10 ngày; không được dùng quá 750 mg/ngày (dù trẻ trên 30 kg).

Điều trị amip: uống 35 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, tối đa 750 mg/lần, uống trong 5 - 10 ngày.

Điều trị nhiễm *Dientamoeba fragilis*: 20 - 40 mg/kg mỗi ngày, chia làm 3 liều, dùng trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm vi khuẩn kỵ khí:

Trẻ sơ sinh < 26 tuần tuổi thai hiệu chỉnh (số tuần tuổi thai + số tuần tuổi thực sau khi sinh): Truyền tĩnh mạch liều tải 15 mg/kg, sau đó 7,5 mg/kg/ngày.

Trẻ sơ sinh 26 - 34 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: Truyền tĩnh mạch liều tải 15 mg/kg, sau đó 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ.

Trẻ sơ sinh > 34 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: Truyền tĩnh mạch liều tải 15 mg/kg, sau đó 7,5 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ em 1 tháng tuổi: Uống 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 15 mg/kg liều tải, sau đó 7,5 mg/kg mỗi 8 giờ.

Trẻ em trên 2 tháng: Uống 7,5 mg/kg (tối đa 400 mg) mỗi 8 giờ, hoặc truyền tĩnh mạch 7,5 mg/kg mỗi 8 giờ.

Dự phòng phẫu thuật:

Trẻ sơ sinh tới 40 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: 7,5 - 15 mg/kg truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật.

Trẻ sơ sinh trên 40 tuần tuổi thai hiệu chỉnh: 15 - 30 mg/kg truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật.

Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: 15 - 30 mg/kg (tối đa 500 mg) uống 2 giờ trước phẫu thuật hoặc truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật.

Trẻ em 12 - 17 tuổi: 500 mg uống 2 giờ trước phẫu thuật hoặc truyền tĩnh mạch 30 phút trước phẫu thuật, lặp lại sau mỗi 8 giờ nếu cần.

Điều trị Helicobacter pylori

Phối hợp với amoxicilin và thuốc ức chế bơm proton: Uống 20 mg/kg/ngày chia làm 2 liều trong 10 - 14 ngày. Tối đa 1 g/ngày.

Điều chỉnh liều

Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc người cao tuổi khi cần thiết.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống đông coumarin: Metronidazol dùng đường uống hoặc tiêm có thể gây tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống, đặc biệt là warfarin, làm kéo dài thời gian prothrombin. Vì vậy tránh dùng đồng thời hoặc phải theo dõi thời gian prothrombin và điều chỉnh liều các thuốc chống đông nếu cần.

Các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT: Metronidazol khi dùng chung với các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc khi có kèm các yếu tố nguy cơ khác có thể làm tăng phản ứng bất lợi trên tim mạch của các thuốc này như gây kéo dài khoảng QT, loạn nhịp, thậm chí hiếm gặp có thể gây xoắn đỉnh.

Cimetidin ức chế chuyển hóa tại gan của metronidazol, làm tăng

nửa đời thải trừ của metronidazol, dẫn đến tăng ADR, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời.

Disulfiram: Không dùng đồng thời metronidazol với disulfiram, cần phải dùng hai thuốc ở những thời điểm cách xa nhau.

Lithi: Đã thấy báo cáo một số dấu hiệu độc của lithi khi dùng metronidazol cho những bệnh nhân đang điều trị lithi liều cao vì có thể gây tăng nồng độ trong huyết thanh, do vậy cần thận trọng và theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời.

Phenobarbital: Dùng đồng thời metronidazol và phenobarbital làm tăng chuyển hóa metronidazol nên thuốc thải trừ nhanh hơn.

Rượu và thuốc có chứa cồn: Metronidazol ức chế các enzym oxy hóa rượu và alcohol dehydrogenase gây phản ứng kiểu disulfiram. Vì vậy, không uống rượu hoặc dùng đồng thời các thuốc có chứa cồn trong khi điều trị với metronidazol.

Tương kỵ

Dung dịch metronidazol dạng pha sẵn tương kỵ với glucose 10%, dung dịch Hartmann, amphotericin B, benzylpenicilin, drotrecogin alfa, filgrastim, pantoprazol, amoxicilin/clavulanat. Thuốc tương hợp với dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% và glucose pha trong dung dịch natri clorid. Có thể tương hợp qua chạc 3 với acyclovir, cefotaxim, ceftazidim, cefuroxim, cisatracurium, clarithromycin, dopamin, esmolol, fluconazol, foscarnet, granisetron, labetalol, linezolid, magnesi sulfat, methylprednisolon natri succinat, midazolam, piperacilin/tazobactam, remifentanil, ampicilin, cefazolin, ceftriaxon, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, caspofungin, heparin, meropenem, milrinon, morphin sulfat, nicardipin, vasopressin.

Metronidazol dạng bột pha tiêm có pH rất thấp trước khi được trung hòa, có thể tương kỵ với nhiều dung môi hoặc thuốc khác. Do vậy không pha trộn với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đã thấy báo cáo trường hợp ngộ độc quá liều metronidazol khi uống một liều duy nhất 15 g. Triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn và mất điều hòa, bệnh lý thần kinh ngoại biên, động kinh. Ảnh hưởng độc trên thần kinh như co giật, bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo sau 5 - 7 ngày dùng liều 6 - 10,4 g cách 2 ngày/lần.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2020.

MEXILETIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Mexiletine hydrochloride.

Mã ATC: C01BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim (nhóm IB).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 100 mg, 150 mg, 200 mg (tương đương 167 mg mexiletin), 250 mg.

Được lực học

Mexiletin có cấu trúc tương tự như lidocain nhưng lại có tác dụng khi uống và đó là lợi điểm lớn của mexiletin so với lidocain (xylocain). Thuốc có tác dụng gây tê tại chỗ và chống loạn nhịp tim. Tác dụng điện sinh lý cũng giống như của lidocain (thuốc chống loạn nhịp nhóm IB) và chủ yếu là làm giảm tốc tăng điện thế hoạt động ở pha 0 do ức chế dòng Na^+ đi vào tế bào. Mexiletin làm giảm thời gian trở hiệu quả (ERP) ở sợi Purkinje, tuy vậy mức độ giảm ít hơn so với giảm thời gian điện thế hoạt động (APD), dẫn đến tăng tỉ số ERP/APD.