

**Quá liều và xử lý**

Phytomenadion có thể kháng nhất thời các chất chống đông ức chế prothrombin, đặc biệt khi dùng liều lớn phytomenadion. Nếu đã dùng liều tương đối lớn phytomenadion, thì có thể phải dùng liều thuốc chống đông ức chế prothrombin lớn hơn liều bình thường một ít, hoặc dùng một chất tác dụng theo cơ chế khác như heparin natri.

Cập nhật lần cuối: 2019.

**PILOCARPIN**

**Tên chung quốc tế:** Pilocarpine.

**Mã ATC:** N07AX01; S01EB01.

**Loại thuốc:** Thuốc kích thích hệ cholinergic; thuốc kích thích hệ đối giao cảm; thuốc kích thích hệ cholinergic dùng cho mắt; thuốc co đồng tử dùng cho mắt.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc dạng gel dùng cho mắt: 4% (pilocarpin hydroclorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 10% (pilocarpin hydroclorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 1%, 2%, 4% (pilocarpin nitrat).

Viên nén: 5 mg và 7,5 mg (pilocarpin hydroclorid).

**Dược lực học**

Pilocarpin, một alcaloid lấy từ cây *Pilocarpus microphyllus* Stapf. hoặc *Pilocarpus jaborandi* Holmes là thuốc kích thích thần kinh đối giao cảm tác dụng trực tiếp trên hệ cholinergic. Khi dùng tại chỗ (tra vào mắt), pilocarpin gây co đồng tử, giảm nhãn áp nên được dùng điều trị tăng nhãn áp.

Uống với liều thích hợp, pilocarpin có thể làm tăng tiết các tuyến ngoại tiết. Thuốc có thể kích thích tăng tiết các tuyến mồ hôi, nước bọt, tuyến lệ, tuyến dạ dày, tuyến tụy, tuyến ruột và tế bào nhày của đường hô hấp... Vì vậy thuốc có thể dùng điều trị khô miệng, khô mắt. Thuốc cũng kích thích cơ trơn đường ruột phụ thuộc vào liều có thể gây tăng trương lực, tăng nhu động, gây co thắt và đau mót. Trương lực cơ trơn phế quản có thể tăng. Trương lực và vận động cơ trơn đường tiết niệu, túi mật và ống mật cũng có thể tăng. Pilocarpin có thể tác dụng nghịch thường trên hệ tim mạch. Tác dụng mong muốn đối với thuốc chủ vận muscarinic là giảm huyết áp, nhưng dùng pilocarpin lại có thể gây tăng huyết áp sau một thời gian ngắn hạ huyết áp. Sau khi dùng pilocarpin đã thấy cả nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh.

**Dược động học**

Sau khi nhỏ mắt dung dịch 1% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat vào túi kết mạc, đồng tử co trong vòng 10 - 30 phút, co tối đa trong vòng 30 phút và thường kéo dài 4 - 8 giờ hoặc đôi khi tới 20 giờ. Giảm nhãn áp trong vòng 60 phút và giảm tối đa trong vòng 75 phút. Giảm nhãn áp kéo dài 4 - 14 giờ tùy thuộc vào nồng độ thuốc dùng. Sau khi tra vào mắt người lớn tăng nhãn áp, một liều pilocarpin hydroclorid 4% dạng gel, vào lúc đi ngủ, thuốc làm giảm nhãn áp khoảng 18 - 24 giờ. Nhãn áp buổi sáng thường giảm nhiều hơn so với buổi chiều. Chế phẩm dạng gel có độ nhớt cao làm cho thuốc được giữ lâu hơn ở vùng trước giác mạc; so sánh với dung dịch thuốc nhỏ tại chỗ, gel làm tăng sinh khả dụng ở giác mạc và có thời gian tác dụng trên mắt kéo dài hơn.

Dùng đường uống pilocarpin, tác dụng xuất hiện trong vòng 20 phút và kéo dài 3 - 5 giờ.

Trong nghiên cứu về dược động học ở nam giới tình nguyện, sau 2 ngày uống viên nén 5 mg hoặc 10 mg pilocarpin hydroclorid lúc 8 giờ sáng, buổi trưa và 6 giờ chiều, nửa đời thải trừ trung bình

là 0,76 giờ cho liều 5 mg và 1,35 giờ cho liều 10 mg và tăng lên ở người suy gan. Thời gian đạt nồng độ tối đa trong máu ( $T_{max}$ ) tương ứng là 1,25 giờ và 0,85 giờ. Nồng độ tối đa trong máu ( $C_{max}$ ) tương ứng là 15 nanogam/ml và 41 nanogam/ml. Trị số AUC là 33 nanogam.giờ/ml và 108 nanogam.giờ/ml, tương ứng cho những liều 5 và 10 mg sau liều ở 6 giờ chiều ngày thứ hai. Khả năng hoạt tính của pilocarpin có lẽ diễn ra ở sinap tế bào thần kinh và có thể ở huyết tương. Pilocarpin không liên kết với protein huyết tương trong phạm vi nồng độ từ 5 - 25 000 nanogam/ml.

Khoảng 30% liều uống được thải trừ qua nước tiểu cả ở dạng không chuyển hóa và chuyển hóa không còn hoạt tính trong đó có acid pilocarpic; 70% thuốc còn lại không được rõ.

Kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy pilocarpin phân bố vào sữa với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương.

**Chỉ định**

Pilocarpin dùng tra mắt trong điều trị tăng nhãn áp (glôcôm). Dạng gel pilocarpin hydroclorid được dùng chủ yếu để điều trị lâu dài glôcôm góc mở (đơn thuần mạn tính, không sung huyết). Dung dịch nhỏ mắt được ưa dùng hơn khi cần giảm nhanh nhãn áp và/hoặc cần làm co đồng tử mạnh như trong điều trị cấp cứu glôcôm góc đóng cấp tính trước khi phẫu thuật, hoặc để làm giảm nhãn áp và bảo vệ thủy tinh thể trước khi làm thủ thuật mở ống Schlemm hay cắt bỏ mống mắt.

Pilocarpin dùng uống để điều trị triệu chứng khô miệng do thiếu năng tuyến nước bọt, xảy ra sau khi dùng tia xạ điều trị ung thư đầu và cổ. Điều trị khô miệng và khô mắt ở bệnh nhân bị hội chứng Sjögren, một bệnh tự miễn làm suy giảm tuyến nước bọt và nước mắt.

**Chống chỉ định**

Không dùng viên nén pilocarpin hydroclorid đối với người có bệnh hen không kiểm soát được, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tim thận không kiểm soát được, viêm mống mắt thể mi, viêm mống mắt cấp tính, suy gan nặng và người mẫn cảm với pilocarpin. Không dùng dạng viên uống cho trẻ em.

**Thận trọng**

Dùng thận trọng ở bệnh nhân bị tiêu mông giác mạc, loét dạ dày, tắc nghẽn đường tiểu, bệnh Parkinson và glôcôm góc hẹp.

Dùng pilocarpin thận trọng dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh tim mạch rõ ràng vì pilocarpin có thể gây ra những thay đổi nhất thời về huyết động hoặc nhịp tim mà người bệnh tim mạch có thể không tự điều chỉnh được. Phù phổi đã được thông báo là một biến chứng ngộ độc pilocarpin do dùng liều cao để điều trị glôcôm góc đóng cấp tính.

Chế phẩm pilocarpin dùng cho mắt đã được thông báo gây mờ mắt, có thể dẫn đến giảm thị lực và làm giảm nhận thức về độ sâu, đặc biệt vào ban đêm. Cần khuyên người bệnh dùng pilocarpin nên thận trọng khi lái xe vào ban đêm hoặc thực hiện những hoạt động nguy hiểm ở nơi thiếu ánh sáng.

Pilocarpin làm tăng sức cản của đường hô hấp, tăng trương lực cơ trơn phế quản và tăng tiết dịch phế quản vì vậy phải sử dụng thận trọng pilocarpin hydroclorid dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh hen được kiểm soát, viêm phế quản mạn tính, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ có bệnh sỏi mật hoặc bệnh đường dẫn mật. Do pilocarpin làm tăng co bóp túi mật hoặc cơ trơn đường dẫn mật có thể làm xuất hiện nhanh những biến chứng gồm viêm túi mật, viêm đường mật và tắc mật.

Pilocarpin có thể làm tăng trương lực cơ trơn niệu quản và về lý thuyết có thể làm xuất hiện nhanh cơn đau sỏi thận (hoặc "trào ngược bàng quang niệu quản"), đặc biệt ở người sỏi thận.

Các thuốc kích thích hệ cholinergic có thể có tác dụng trên hệ TKTW phụ thuộc vào liều dùng. Phải thận trọng khi điều trị cho người có rối loạn về nhận thức hoặc tâm thần.  
Chưa xác định được sự an toàn và hiệu lực của pilocarpin ở trẻ em.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ việc dùng thuốc ở người mang thai. Tuy nhiên nên tránh dùng vì thuốc gây kích thích cơ trơn và gây độc tính trên động vật thực nghiệm. Chỉ nên dùng pilocarpin cho người mang thai khi cân nhắc thấy lợi ích đối với người mẹ lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy thuốc qua sữa với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương. Mặc dù, chưa có nghiên cứu trên người và không biết thuốc có bài tiết qua sữa người hay không. Tuy nhiên để tránh những ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa người mẹ uống pilocarpin, cần quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Dùng nhỏ mắt:

*Thường gặp*

Nhìn mờ, hoặc giảm khả năng nhìn vào ban đêm.

*Ít gặp*

Kích ứng mắt, đau mắt, đau đầu, đau vùng lông mày.

*Chưa xác định được tần suất*

Tim mạch: tăng huyết áp, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt.

Mắt: bông rớt, co thể mi, sung huyết kết mạc, chảy nước mắt, đục thủy tinh thể, cận thị, bong võng mạc, đau hốc mắt.

Hô hấp: co thắt phế quản, phù phổi.

Khác: toát mồ hôi.

Dùng đường uống:

*Thường gặp*

Tim mạch: đỏ bừng mặt, phù, phù mắt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh.

TKTW: ớn lạnh, chóng mặt, đau đầu, đau, sốt, ngủ gà.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, táo bón, đầy hơi, viêm lưỡi, tăng tiết nước bọt, viêm dạ dày, mất vị giác.

Sinh dục - niệu: đi tiểu nhiều lần, tiểu không tự chủ, viêm âm đạo.

Thần kinh cơ và cơ xương: yếu cơ, đau cơ, run cơ.

Hô hấp: viêm mũi, tăng ho, khó nuốt, chảy máu cam, viêm xoang.

Mắt: chảy nước mắt, nhìn mờ hoặc bất thường, viêm kết mạc.

Tai: ù tai.

Da: ngứa, phát ban.

Khác: toát mồ hôi, thay đổi giọng nói, phản ứng quá mẫn.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh tim mạch rõ, hen được kiểm soát, viêm phế quản mạn tính, hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính.

Các ADR trên mắt như nhìn mờ (có thể kéo dài vài giờ vào buổi sáng hôm sau nếu dùng thuốc vào tối hôm trước), kích ứng mắt (nóng rát hoặc khó chịu ở mắt) thường nhẹ và ở giai đoạn đầu điều trị với dạng gel. Các ADR này nói chung sẽ tự hết sau khi tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, có thể phải ngừng dùng thuốc nếu thấy cần thiết. Nếu ra mồ hôi quá nhiều khi dùng pilocarpin hydroclorid và không thể uống đủ nước thì có thể làm tăng tình trạng mất nước. Trường hợp này cần phải hỏi ý kiến bác sỹ.

**Liều lượng và cách dùng**

Liều lượng và nồng độ pilocarpin hydroclorid hoặc pilocarpin nitrat được biểu thị dưới dạng muối tương ứng.

**Điều trị tăng nhãn áp**

*Cách dùng:*

Dung dịch nhỏ mắt pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat được nhỏ vào túi kết mạc. Gel pilocarpin hydroclorid bôi vào túi kết mạc dưới. Nếu dùng đồng thời gel pilocarpin hydroclorid với dung dịch nhỏ mắt, thì phải nhỏ dung dịch trước, sau đó ít nhất 5 phút mới dùng gel. Sau khi nhỏ dung dịch vào mắt để gây co đồng tử, dùng ngón tay ấn trên túi lệ trong 1 - 2 phút để giảm thiểu sự thoát dung dịch xuống mũi họng nhằm giảm nguy cơ hấp thu và phản ứng toàn thân. Lau dung dịch thừa xung quanh mắt bằng vải mỏng và phải rửa sạch ngay thuốc dính vào tay.

*Dung dịch nhỏ mắt:* Để điều trị tăng nhãn áp, phải điều chỉnh nồng độ và số lần tra dung dịch pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh tùy theo trị số nhãn áp trước và trong khi điều trị. Liều thường dùng là mỗi lần 1 - 2 giọt dung dịch 1 - 4%, cứ 4 - 12 giờ tra thuốc một lần. Thuốc có nồng độ trên 4% chỉ đôi khi mới có hiệu quả hơn so với thuốc có nồng độ thấp hơn. Để điều trị cấp cứu tăng nhãn áp góc đóng cấp tính, liều thường dùng là tra 1 giọt dung dịch 2% vào mắt bị bệnh, cứ 5 - 10 phút nhỏ 1 lần, với 3 - 6 liều, sau đó nhỏ mỗi lần 1 giọt, cứ 1 - 3 giờ tra lại một lần cho tới khi nhãn áp được kiểm soát. Để dự phòng tăng nhãn áp ở cả hai bên, nên tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 1 - 2% vào mắt không bị bệnh, cứ 6 - 8 giờ tra một lần.

Để làm mất tác dụng giãn đồng tử của thuốc kích thích thần kinh giao cảm, liều thường dùng là tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 1% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat vào mắt bị bệnh. Tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat, 4 lần ngay trước khi phẫu thuật cắt bỏ màng mắt và tra 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydroclorid hoặc nitrat, cứ 6 giờ một lần trước khi phẫu thuật tăng nhãn áp bẩm sinh (mở ống Schlemm) hoặc có thể nhỏ mỗi lần 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydroclorid hoặc pilocarpin nitrat, cứ 6 giờ một lần cộng 3 lần trong 30 phút ngay trước khi làm thủ thuật mở ống Schlemm, có dùng hoặc không dùng đồng thời acetazolamid.

*Thuốc gel tra mắt:* Liều lượng gel pilocarpin hydroclorid dùng cho mắt dựa trên số đo nhãn áp định kỳ. Liều gel 4% thường dùng là bôi một dải 1,3 cm vào túi kết mạc dưới, ngày một lần lúc đi ngủ. Để đảm bảo kiểm soát được nhãn áp trong suốt khoảng cách tra thuốc 24 giờ, phải đo nhãn áp ngay trước khi cho liều tiếp theo ít nhất một lần, sau khi bắt đầu điều trị bằng gel pilocarpin hydroclorid.

*Điều trị khô miệng sau tia xạ điều trị ung thư vùng đầu và cổ:*

*Dùng dạng viên uống:* Khởi đầu mỗi lần uống 5 mg, ngày 3 lần, uống trong hoặc ngay sau khi ăn (liều cuối cùng luôn được uống vào bữa ăn tối). Nếu cần thiết có thể tăng liều dần sau 4 tuần cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn. Liều tối đa mỗi lần uống là 10 mg, ngày 3 lần. Mặc dù có thể có cải thiện sớm nhưng vẫn cần uống liên tục để đánh giá hiệu quả điều trị được đầy đủ. Ngừng dùng thuốc nếu không cải thiện sau 2 - 3 tháng điều trị. Thuốc không được dùng cho trẻ em.

*Điều trị khô mắt hoặc khô miệng ở bệnh nhân bị hội chứng Sjögren:*

*Dùng dạng viên uống:* Mỗi lần 5 mg, ngày 4 lần, uống vào các bữa ăn và trước khi ngủ, có thể tăng dần đến liều tối đa là 30 mg mỗi ngày. Ngừng dùng thuốc nếu không cải thiện sau 2 - 3 tháng điều trị. Thuốc không được dùng cho trẻ em.

*Người suy gan:* Trung bình khởi đầu mỗi lần uống 5 mg, ngày 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân. Không dùng cho người suy gan nặng vì thiếu các nghiên cứu được động học trên những đối tượng này.

*Người suy thận:* Dùng thận trọng với dạng viên uống.

**Tương tác thuốc**

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin cho người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic, vì có khả năng xảy ra những rối loạn về dẫn truyền.

Dùng đồng thời pilocarpin với các thuốc cường cholinergic (cường phó giao cảm), kể cả các thuốc kháng acetylcholinesterase có thể dẫn đến tác dụng dược lý cộng hợp.

Ngược lại, khi dùng đồng thời pilocarpin với các thuốc kháng cholinergic sẽ dẫn đến đối kháng làm giảm tác dụng của thuốc. Cần xem xét sử dụng những thuốc có tác dụng kháng cholinergic (ví dụ: atropin, ipratropium dùng hít) để giải độc khi quá liều pilocarpin. Các thuốc có tác dụng ức chế thần kinh cơ như aminoglycosid, clindamycin, colistin, cyclopropan và thuốc gây mê đường hô hấp dẫn xuất halogen có thể đối kháng với tác dụng của pilocarpin.

Các thuốc như quinin, cloroquin, hydroxycloquin, quinidin, procainamid, propafenon, lithi và thuốc chẹn beta-adrenergic có khả năng làm nặng thêm bệnh nhược cơ.

Chất béo làm giảm hấp thu pilocarpin, vì vậy tránh dùng viên pilocarpin cùng với các bữa ăn giàu chất béo.

**Quá liều và xử trí**

Ngộ độc pilocarpin làm chết người đã được thông báo với liều uống trên 100 mg. Có thể điều trị quá liều pilocarpin bằng atropin với liều 0,5 - 1,0 mg tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch và bằng biện pháp hỗ trợ để duy trì hô hấp và tuần hoàn.

Adrenalin (0,3 - 1,0 mg, tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch) cũng có thể có hiệu quả khi có ức chế tim mạch nghiêm trọng hoặc co thắt phế quản. Chưa rõ có thể thẩm tách pilocarpin hay không.

Cập nhật lần cuối: 2020.

**PIPERACILIN**

**Tên chung quốc tế:** Piperacillin.

**Mã ATC:** J01CA12.

**Loại thuốc:** Kháng sinh penicilin phổ rộng, thuộc họ beta-lactam.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Bột pha tiêm: Lọ chứa piperacilin natri tương ứng 1 g, 2 g, 4 g piperacilin; 1 g chế phẩm chứa 1,85 mmol (42,6 mg) natri.

Các chế phẩm chứa piperacilin + tazobactam (với tỷ lệ 8/1 theo khối lượng) chứa khoảng 2,36 mmol natri trong 1 g piperacilin; khi chế phẩm chứa acid edetic thì hàm lượng natri cao hơn.

Tazocilline 2,25 g: Mỗi lọ chứa piperacilin natri tương ứng với 2 g piperacilin base và tazobactam natri ứng với 250 mg tazobactam; mỗi lọ chứa 4,69 mmol (108 mg) natri.

Tazocilline 4,50 g: Mỗi lọ chứa piperacilin natri tương ứng với 4 g piperacilin và tazobactam natri tương ứng với 0,50 g tazobactam. Mỗi lọ chứa 9,37 mmol (216 mg) natri.

Các chế phẩm kết hợp có chứa dinatri edetat dihydrat (EDTA) và natri citrat chứa 2,79 mEq (64 mg) natri trong 1 g piperacilin, có các lọ bột pha tiêm đóng gói 2,25 g; 3,375 g; 4,5 g; 40,5 g và dạng đông lạnh trong dextrose 2% (lọ 2,25 g; 3,375 g; 4,5 g).

**Dược lực học**

Piperacilin là một ureidopenicilin phổ rộng, có tác dụng diệt khuẩn đối với các vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Piperacilin có tác dụng kháng khuẩn tương tự carbenicilin và ticarcilin nhưng có tác dụng kháng khuẩn rộng hơn đối với vi khuẩn Gram âm, bao gồm *Klebsiella pneumoniae*. Nói chung piperacilin có hoạt tính *in vitro* lớn hơn, đặc biệt kháng *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacter*; kháng vi khuẩn Gram dương *Enterococcus faecalis* và có thể kháng *Bacteroides fragilis*. Tuy vậy, có hiệu ứng chất cấy nghĩa là nồng độ ức chế tối thiểu của piperacilin tăng cùng với số lượng vi khuẩn được cấy. Trong số các cầu khuẩn Gram dương rất nhạy cảm với piperacilin, có *Streptococcus*, *Enterococcus*, cầu khuẩn kỵ khí,

*Clostridium perfringens*, các tụ cầu sinh penicilinase kháng thuốc. Trong số vi khuẩn ưa khí Gram âm nhạy cảm tốt với piperacilin, có *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol* dương tính, *Pseudomonas*, chủng *Citrobacter spp.*, *Serratia*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae* không sinh beta-lactamase, *Gonococcus* và *Meningococcus*. Trong số các vi khuẩn nhạy cảm vừa hoặc tốt, có *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Bacteroides* và *Fusobacterium spp.*

Piperacilin dễ bị giảm tác dụng do các beta-lactamase. Kháng piperacilin có thể do beta-lactamase và sự thay đổi ở nhiễm sắc thể làm giảm dần tác dụng của piperacilin. Do đó, phối hợp piperacilin với một chất ức chế beta-lactamase (tazobactam) làm tăng tác dụng của piperacilin. Piperacilin phối hợp với tazobactam có tác dụng đối với các vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram âm và Gram dương, kể cả các vi khuẩn sinh beta-lactamase kháng piperacilin.

*Bacteroides thetaiotamicron* và các chủng *Pseudomonas* trừ *P. aeruginosa* thường nhạy cảm trung bình với piperacilin + tazobactam. Tuy nhiên, tác dụng chống *Enterococcus* và *Pseudomonas* của piperacilin + tazobactam và của piperacilin đơn độc như nhau.

Tụ cầu kháng methicilin, *Xanthamonas maltophilia* và *Chlamydia trachomatis* không nhạy cảm với piperacilin + tazobactam.

Sự kháng thuốc đã thể hiện trên *Pseudomonas aeruginosa* trong quá trình điều trị với piperacilin, đặc biệt khi sử dụng đơn độc. Có thể có một số kháng chéo với các penicilin kháng *Pseudomonas* khác.

Piperacilin phối hợp với aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng tốt, cần cho người bệnh nặng, nhưng phải tiêm riêng rẽ vì có tương kỵ. Tác dụng hiệp đồng khi phối hợp piperacilin + tazobactam với aminoglycosid được ứng dụng trong điều trị nhiễm *P. aeruginosa* đa kháng.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Piperacilin không được hấp thu qua đường tiêu hóa, nên phải tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Nồng độ thuốc sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 2 g, 4 g, 6 g tương ứng như sau: Sau 0 - 30 phút đạt nồng độ từ 300 - 70 microgam/ml; 400 - 110 microgam/ml; 770 - 320 microgam/ml. Sau 2 - 6 giờ còn 20 - 2 microgam/ml; 35 - 5 microgam/ml; 90 - 8 microgam/ml.

**Phân bố:** Sau khi tiêm bắp liều 2 g, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt 30 - 40 microgam/ml trong vòng 30 - 50 phút. Dược động học của piperacilin không tuyến tính và phụ thuộc liều. Thuốc phân bố tốt vào các mô, kể cả mô xương, dịch mật, tuần hoàn thai nhi, dịch não tủy khi viêm màng não và một lượng nhỏ vào sữa. Nửa đời trong huyết tương khoảng 1 giờ; ở trẻ sơ sinh thì dài hơn. Ở người bệnh suy thận nặng, nửa đời trong huyết tương tăng gấp 3 lần; suy thận giai đoạn cuối: từ 4 - 6 giờ; vừa suy gan vừa suy thận, nửa đời trong huyết tương dài hơn nhiều. Khoảng 20% piperacilin trong máu liên kết với protein huyết tương.

**Thải trừ:** Piperacilin bài tiết khoảng 60 - 80% qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ, đạt nồng độ cao; 20% qua dịch mật dưới dạng không đổi, cũng có nồng độ cao. Liều tiêm tĩnh mạch 1 g có thể cho nồng độ ở dịch mật tới 1 600 microgam/ml; liều tiêm bắp 2 g có thể cho nồng độ ở nước tiểu trên 10 000 microgam/ml. Ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, tốc độ đào thải thuốc chậm hơn so với người bệnh thận bình thường. Piperacilin được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Piperacilin cùng tazobactam: Dược động học của piperacilin không bị thay đổi do tazobactam nhưng piperacilin làm giảm độ thanh thải của tazobactam qua thận. Nửa đời trong huyết tương của piperacilin và tazobactam từ 0,7 - 1,2 giờ (ở người lớn). Ở người suy thận ( $Cl_{cr} < 20$  ml/phút), nửa đời của piperacilin tăng 2 lần, nửa đời của tazobactam tăng 4 lần.