

Cl_{cr} 20 - 40 ml/phút: Dùng liều 3 - 4 g, cách 8 giờ/lần.

$Cl_{cr} < 20$ ml/phút: Dùng liều 3 - 4 g, cách 12 giờ/lần.

Người bệnh chạy thận nhân tạo: 2 g, cách nhau 8 giờ; ngay sau lọc máu, dùng 1 g.

Trẻ em suy thận: Liều và khoảng cách tiêm tùy thuộc nồng độ thuốc ở huyết tương. Trẻ bị nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu: 100 - 150 mg/kg/24 giờ, tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Piperacilin tác dụng hiệp đồng với các aminoglycosid, nhưng hai loại thuốc này phải tiêm riêng.

Piperacilin có thể dùng phối hợp với các penicilin kháng beta-lactamase, nhưng không được dùng phối hợp với cefoxitin để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*.

Piperacilin kéo dài tác dụng của vecuronium, cần thận trọng khi dùng piperacilin phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật có dùng vecuronium và các chất phong bế thần kinh - cơ tương tự.

Piperacilin dùng cùng với metronidazol cần phải tiêm và uống riêng, không trộn thuốc.

Các loại penicilin có thể làm giảm bài tiết methotrexat.

Một số chế phẩm phối hợp piperacilin và tazobactam (với tỷ lệ 8/1 theo trọng lượng) giúp mở rộng phổ tác dụng của piperacilin đối với các chủng vẫn thường kháng do tiết beta-lactamase.

Tương kỵ

Không trộn piperacilin trong cùng một dung dịch với aminoglycosid hoặc với metronidazol tiêm hoặc với dung dịch chỉ chứa natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Liều một ngày 24 g cho người lớn không gây tác dụng có hại. Biểu hiện quá liều thường là kích thích vận động hoặc co giật. Dùng các thuốc chống co giật như diazepam, barbiturat.

Cập nhật lần cuối: 2020.

PIPERACILIN - TAZOBACTAM

Tên chung quốc tế: Piperacilin - Tazobactam.

Mã ATC: J01CR05.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm truyền:

Lọ 2,25 g (piperacilin natri tương đương 2 g piperacilin và tazobactam natri tương đương 0,25 g tazobactam), mỗi lọ chứa 5,58 mEq (128 mg) natri.

Lọ 3,375 g (3 g piperacilin và 0,375 g tazobactam), mỗi lọ chứa 8,38 mEq (192 mg) natri.

Lọ 4,5 g (4 g piperacilin và 0,5 g tazobactam), mỗi lọ chứa 11,17 mEq (256 mg) natri.

Dược lực học

Piperacilin là một penicilin phổ rộng bán tổng hợp, hay 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 và vách 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.

Piperacilin/tazobactam không có tác dụng với *Mycoplasma* và *Chlamydia*.

Piperacilin dễ bị giảm tác dụng do các beta-lactamase. Do tazobactam có thể ức chế một số loại beta-lactamase nhất định, phối hợp piperacilin và tazobactam giúp bảo vệ piperacilin khỏi

các beta-lactamase này và mở rộng phổ tác dụng của dạng phối hợp này trên một số vi khuẩn sinh beta-lactamase đề kháng với piperacilin đơn độc.

Piperacilin phối hợp với tazobactam có tác dụng đối với các vi khuẩn ưa khí Gram dương như *S. aureus* (chúng nhạy cảm methicilin), vi khuẩn ưa khí Gram âm *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (ngoại trừ chủng kháng ampicilin, chủng không beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (phối hợp với 1 aminoglycosid cho những chủng nhạy cảm); vi khuẩn kỵ khí kể cả các vi khuẩn sinh beta-lactamase kháng piperacilin: nhóm *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*).

Piperacilin natri diệt khuẩn theo cơ chế ức chế sự tổng hợp thành và vách tế bào các vi khuẩn nhạy cảm bởi gắn vào một hoặc nhiều PBPs (penicilin binding protein) làm ức chế tổng hợp peptidoglycan của thành vi khuẩn. *In vitro* piperacilin có tác dụng với nhiều vi khuẩn Gram âm và Gram dương, cả vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí. Piperacilin là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tazobactam có thể ức chế các beta-lactamase tụ cầu, các beta-lactamase nhóm II, III (TEM, HSV-1), IV, V (PSE và OXA) theo phân loại Richmond - Sykes. Tazobactam có thể ức chế một số beta-lactamase nhóm I, bao gồm IC và có thể có ưu thế hơn trên beta-lactamase nhóm I so với acid clavulanic và sulbactam. Tazobactam không làm sinh beta-lactamase qua trung gian chromosome ở nồng độ tazobactam đạt được khi sử dụng liều khuyến cáo.

Cơ chế đề kháng: Bao gồm 2 cơ chế chính: (1) Bất hoạt piperacilin bởi các beta-lactamase không bị ức chế bởi tazobactam: beta-lactamase trong phân tử lớp B, C và D. Tazobactam không ức chế beta-lactamase phổ rộng (ESBLs) trong nhóm enzym phân tử lớp A và D. (2) Thay đổi PBPs làm giảm ái lực của piperacilin với đích phân tử của vi khuẩn, ngoài ra thay đổi tính thấm của màng vi khuẩn và tăng hoạt động bơm đẩy đa thuốc ra khỏi tế bào vi khuẩn góp phần làm vi khuẩn kháng piperacilin/tazobactam, đặc biệt là vi khuẩn Gram âm.

Dược động học

Hấp thu: Piperacilin không hấp thu qua đường tiêu hóa, nên phải tiêm/truyền tĩnh mạch. Nồng độ đỉnh của piperacilin và tazobactam đạt được ngay sau hoặc 1 - 2 giờ sau khi kết thúc tiêm truyền tĩnh mạch (xem *Bảng 1*). Nồng độ piperacilin trong huyết tương khi truyền tĩnh mạch dạng thuốc phối hợp piperacilin/tazobactam trong 30 phút đạt được tương đương với khi sử dụng dạng piperacilin đơn độc cùng liều. Nồng độ trong huyết tương piperacilin và tazobactam trạng thái bão hòa tương tự như nồng độ khi dùng liều đầu tiên do nửa đời thải trừ của piperacilin và tazobactam ngắn.

Phân bố: Piperacilin và tazobactam phân bố tốt vào các mô và dịch cơ thể, bao gồm niêm mạc ruột, dịch ruột, dịch mật, phổi, cơ quan sinh sản nữ (buồng trứng, vòi trứng, tử cung), xương, da, chất hoạt dịch. Piperacilin và tazobactam qua được hàng rào nhau thai, vào dịch não tủy lượng nhỏ khi màng não không bị viêm. Piperacilin phân bố vào sữa mẹ, chưa biết tazobactam có vào trong sữa hay không. Nồng độ thuốc trung bình trong mô bằng 50 - 100% nồng độ trong huyết tương. Khoảng 30% piperacilin và tazobactam gắn với protein huyết tương. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của piperacilin và tazobactam không bị ảnh hưởng bởi các thành phần khác. Các chất chuyển hóa của tazobactam gắn với protein ở mức không đáng kể.

Chuyển hóa: Piperacilin được chuyển hóa thành một chất chuyển hóa desethyl có hoạt tính vi sinh yếu và một chất chuyển hóa không có hoạt tính. Tazobactam được chuyển hóa thành chất chuyển hóa duy nhất không có hoạt tính kháng khuẩn và tác dụng dược lý.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết tương của piperacilin và tazobactam từ 0,7 - 1,2 giờ (ở người lớn) không bị ảnh hưởng bởi liều và thời gian truyền. Piperacilin và tazobactam được thải trừ chủ yếu qua lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Khoảng 68% liều dùng piperacilin bài tiết nhanh dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Tazobactam và chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua thận, với khoảng 80% liều dùng dưới dạng không đổi và lượng còn lại dưới dạng chất chuyển hóa duy nhất. Piperacilin, tazobactam và desethyl piperacilin còn bài tiết vào trong mật.

Ở người suy thận ($Cl_{cr} < 20$ ml/phút), nửa đời của piperacilin tăng 2 lần, nửa đời của tazobactam tăng 4 lần.

Ở người xơ gan, nửa đời thải trừ của piperacilin và tazobactam tăng lên là 25% và 18% so với người bình thường. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở người xơ gan.

Ở trẻ nhỏ, tốc độ thanh thải piperacilin và tazobactam chậm hơn so với trẻ lớn và người lớn, nhưng không cần điều chỉnh liều ở trẻ nhỏ.

Người cao tuổi có nửa đời thải trừ của piperacilin và tazobactam tăng lên 32% và 55% so với người trẻ và liên quan đến sự thay đổi của Cl_{cr} theo tuổi.

Piperacilin và tazobactam được loại bỏ bằng lọc máu. Lọc máu bằng thận nhân tạo loại bỏ được khoảng 31% và 39% liều piperacilin và tazobactam, thêm 5% liều tazobactam bị loại do chuyển hóa; lọc màng bụng loại bỏ được 6% và 21% liều piperacilin và tazobactam, thêm 16% tazobactam bị chuyển hóa.

Bảng 1: Các thông số dược động học của piperacilin và tazobactam: giá trị trung bình [CV%] khi sử dụng liều tương ứng

Piperacilin						
Piperacilin/ Tazobactam	C_{max}	AUC ^a	CI	V	$T_{1/2}$	Cl_R
Liều ^a	(microgam/ ml)	(microgam. giờ/ml)	(microlit/ phút)	(lít)	(giờ)	(ml/phút)
2,25 g	134	131 [14]	257	17,4	0,79	-
3,375 g	242	242 [10]	207	15,1	0,84	140
4,5 g	298	322 [16]	210	15,4	0,84	-
Tazobactam						
Piperacilin/ Tazobactam	C_{max}	AUC ^a	CI	V	$T_{1/2}$	Cl_R
Liều ^a	(microgam /ml)	(microgam. giờ/ml)	(ml/phút)	(lít)	(giờ)	(ml/phút)
2,25 g	15	16,0 [21]	258	17,0	0,77	-
3,375 g	24	25,0 [8]	251	14,8	0,68	166
4,5 g	34	39,8 [15]	206	14,7	0,82	-

a. Piperacilin/tazobactam phối hợp, truyền tĩnh mạch trong 30 phút [CV%].

b. Giá trị trong ngoặc [] là hệ số biến thiên (CV%).

Chỉ định

Nhiễm khuẩn ổ bụng ở người lớn và trẻ em từ 2 tháng tuổi: Viêm ruột thừa (biến chứng vỡ hoặc áp xe), viêm màng bụng do các chủng *E. coli* sinh beta-lactamase, hoặc các vi khuẩn thuộc nhóm *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*).

Viêm phổi: Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (người lớn và trẻ em từ 2 tháng tuổi) do *S. aureus* hoặc *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng thể trung bình hoặc nặng gây ra bởi các chủng *H. influenzae* sinh beta-lactamase hoặc vi khuẩn

Enterobacteriaceae, hoặc vi khuẩn kỵ khí.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có hoặc không biến chứng, bao gồm viêm mô tế bào, áp xe dưới da, nhiễm trùng bán chân do thiếu máu/đái tháo đường gây ra bởi các chủng *S. aureus* sinh beta-lactamase.

Nhiễm trùng vùng chậu ở phụ nữ: Điều trị viêm nội mạc tử cung sau sinh hoặc viêm tiểu khung gây ra bởi các chủng *E. coli* nhạy cảm sinh beta-lactamase.

Nhiễm khuẩn huyết: Piperacilin/tazobactam là một trong các lựa chọn điều trị nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm khuẩn tiết niệu: Điều trị các nhiễm khuẩn tiết niệu ở các bệnh nhân điều trị nội trú, đặc biệt là các nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng. Có thể phối hợp aminoglycosid hoặc không.

Điều trị kinh nghiệm các trường hợp sốt giảm bạch cầu trung tính nghi ngờ căn nguyên nhiễm trùng.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với nhóm penicilin, các cephalosporin hoặc thuốc ức chế beta-lactamase.

Thận trọng

Phản ứng quá mẫn trầm trọng có thể gây tử vong (sốc phản vệ) có thể xảy ra khi dùng piperacilin/tazobactam, đặc biệt với những người có tiền sử quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc carbapenem, hoặc tiền sử quá mẫn với nhiều dị nguyên. Trước khi sử dụng piperacilin/tazobactam cần phải hỏi kỹ về tiền sử phản ứng quá mẫn trước đây. Nếu có phản ứng dị ứng xảy ra trong quá trình điều trị, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.

Những phản ứng trầm trọng trên da có thể xảy ra như hội chứng Steven-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, ban da mụn mủ toàn thân cấp tính, hội chứng DRESS. Phản ứng thuốc có tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân), viêm da bong vảy. Nếu trong quá trình điều trị thấy xuất hiện ban ngứa trên da phải theo dõi chặt chẽ và ngừng điều trị nếu tổn thương nặng lên.

Dùng thận trọng với người bệnh bị suy giảm chức năng thận vì dễ bị rối loạn chảy máu, nếu trong quá trình điều trị thấy giảm tiểu cầu hoặc xuất huyết.

Khi dùng kéo dài có thể xuất hiện giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, cần theo dõi các thông số huyết học nếu điều trị kéo dài > 21 ngày.

Khi dùng liều cao, đặc biệt ở người suy thận, có nguy cơ cao bị phản ứng hệ TKTW biểu hiện bằng kích thích thần kinh cơ hoặc co giật. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu thần kinh cơ ở bệnh nhân suy thận hoặc có bệnh lý co giật.

Nguy cơ suy thận và chức năng thận chậm hồi phục khi điều trị ở bệnh nhân nặng. Do đó cần thận trọng xem xét điều trị bằng piperacilin/tazobactam cho những bệnh nhân nặng, trong trường hợp không có lựa chọn thay thế cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Nguy cơ tổn thương thận cấp tăng lên khi sử dụng piperacilin/tazobactam phối hợp với vancomycin.

Mỗi gam piperacilin trong chế phẩm piperacilin/tazobactam có chứa 2,84 mEq (65 mg) natri, do đó cần hạn chế lượng muối đưa vào cơ thể trong quá trình điều trị. Nguy cơ giảm kali huyết ở những bệnh nhân giảm dự trữ kali, nên cần kiểm tra điện giải định kỳ ở những bệnh nhân trị liệu độc tế bào và lợi tiểu.

Trường hợp có tiêu chảy nặng, kéo dài, cần nghĩ đến viêm ruột màng giả do kháng sinh (tiêu chảy do *C. difficile*) gây ra cần ngừng thuốc, có thể điều trị bằng bổ sung nước, điện giải và kháng sinh có tác dụng với *C. difficile*.

Thận trọng về liều lượng và cách dùng ở trẻ sơ sinh, trẻ em. Chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu lực của thuốc ở trẻ < 2 tháng tuổi. Người cao tuổi > 65 tuổi thường có nguy cơ giảm chức năng thận,

gan và tim mạch và các bệnh mắc kèm cũng như dùng thuốc điều trị các bệnh lý mắc kèm, do đó cần thận trọng trong xác định liều điều trị, thường dùng liều khởi đầu ở giới hạn thấp của khoảng liều khuyến cáo. Những người có giảm chức năng thận, cần hiệu chỉnh liều theo chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Piperacilin/tazobactam qua được hàng rào nhau thai. Chưa có dữ liệu phù hợp về mối liên quan giữa dùng thuốc với dị tật bẩm sinh và sảy thai ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên chuột ở liều tiêm tĩnh mạch piperacilin/tazobactam cao đến 3 lần so với liều trên người không thấy có bất thường về cấu trúc thai nhi. Tuy nhiên, đã phát hiện những trường hợp nhiễm độc thai ở những chuột mẹ bị độc tính trong các nghiên cứu trên chuột với liều thấp hơn liều tối đa.

Thời kỳ cho con bú

Piperacilin bài tiết ở nồng độ thấp vào sữa, chưa có nghiên cứu về việc tazobactam có tiết vào trong sữa hay không. Chưa có thông tin về ảnh hưởng của piperacilin/tazobactam lên trẻ bú mẹ hoặc lên việc tiết sữa. Cần cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc cho người mẹ với lợi ích đưa trẻ bú sữa mẹ đang dùng thuốc, tùy vào tình trạng cụ thể của người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phổ biến nhất là ở đường tiêu hóa, đau đầu và phản ứng ở da.

Rất thường gặp

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Thường gặp

Toàn thân: sốt, nhiễm *Candida*.

Da và phản ứng dị ứng: phát ban ở da, ban đỏ, ngứa, đau và sưng tại nơi tiêm.

Tuần hoàn: viêm tắc tĩnh mạch, thiếu máu, giảm huyết áp, nóng bừng.

Tiêu hóa: táo bón, buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng.

Thần kinh: đau đầu, mất ngủ.

Ít gặp

Da: mày đay.

Máu: viêm tĩnh mạch huyết khối, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu.

Cơ xương khớp: đau cơ, đau khớp.

Gan: tăng AST, ALT.

Chuyển hóa: hạ glucose huyết.

Hiếm gặp

Máu: thiếu máu tan huyết, ban xuất huyết, chảy máu cam, kéo dài thời gian chảy máu, tăng bạch cầu ưa acid.

Rất hiếm gặp

Toàn thân: sốc phản vệ, rét run.

Máu: mất bạch cầu hạt, tăng tiểu cầu.

Tiêu hóa: viêm đại tràng giả mạc do *C. difficile*.

Tiết niệu: viêm thận kẽ, suy thận, tăng nồng độ creatinin huyết.

Gan: tăng GGT và bilirubin có hồi phục, vàng da, viêm gan.

Da: hồng ban đa dạng nhiễm sắc, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần biết các phản ứng quá mẫn trước đây của người bệnh đối với penicilin, cephalosporin và các tác nhân gây dị ứng khác. Nếu có dị ứng nặng trong khi điều trị phải ngừng thuốc; dùng adrenalin và các biện pháp khẩn cấp điều trị sốc phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Piperacilin/tazobactam được dùng theo đường tĩnh mạch, thường dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch ngắt quãng, có thể truyền tĩnh mạch liên tục, thời gian truyền trên 30 phút. Không dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch nhanh.

Piperacilin/tazobactam tương hợp với các dung dịch để pha thuốc như sau: Dung dịch glucose 5%; natri clorid 0,9%; nước cất pha tiêm (thể tích tối đa cho mỗi liều là 50 ml); dextran 6% trong dung dịch natri clorid 0,9%. Dung dịch Ringer lactat chỉ phù hợp với dạng bào chế piperacilin/tazobactam có chứa EDTA.

Piperacilin/tazobactam không được pha vào các dung dịch chỉ có natri bicarbonat và dung dịch làm thay đổi pH. Không được trộn với các thuốc trong cùng một bơm tiêm hay trong một chai truyền. Không pha piperacilin/tazobactam với các sản phẩm máu hoặc albumin thủy phân.

Thuốc được pha trong điều kiện vô trùng, chỉ được dùng thuốc sau khi pha là dung dịch trong suốt, không có các hạt nhỏ.

Liều lượng

Người lớn:

Các chỉ định (ngoại trừ viêm phổi mắc phải tại Bệnh viện, sốt giảm bạch cầu trung tính nghi ngờ căn nguyên nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn do *P. aeruginosa*): liều hàng ngày 3,375 g cho mỗi 6 giờ hoặc 4,5 g mỗi 8 giờ.

Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện và nhiễm khuẩn do *P. aeruginosa*: 4,5 g cho mỗi 6 giờ, tổng liều 18 g (16 g piperacilin/2 g tazobactam) phối hợp với aminoglycosid.

Viêm phổi nặng, sốt giảm bạch cầu trung tính nghi ngờ căn nguyên nhiễm khuẩn: 4,5 g cho mỗi 6 giờ.

Người lớn suy thận: $Cl_{cr} < 40$ ml/phút và bệnh nhân lọc máu ngoài thận phải giảm liều.

Cl_{cr} (ml/phút)	Các chỉ định (ngoại trừ viêm phổi mắc phải tại bệnh viện)	Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện
20 - 40	2,25 g mỗi 6 giờ	3,375 g mỗi 6 giờ
< 20	2,25 g mỗi 8 giờ	2,25 g mỗi 6 giờ
Thẩm phân máu (*)	2,25 g mỗi 12 giờ	2,25 g mỗi 8 giờ
Thẩm phân màng bụng	2,25 g mỗi 12 giờ	2,25 g mỗi 8 giờ

(*) 0,75g (0,67 g piperacilin/0,08 g tazobactam) bổ sung thêm sau khi thẩm phân máu trong ngày thẩm phân máu.

Trẻ em ≥ 2 tháng tuổi, cân nặng ≤ 40 kg, chức năng thận bình thường:
 Từ 2 - 9 tháng tuổi: 90 mg/kg (80 mg piperacilin/10 mg tazobactam) mỗi 8 giờ đối với viêm ruột thừa và/hoặc viêm phúc mạc, mỗi 6 giờ đối với viêm phổi mắc phải tại bệnh viện.

Trên 9 tháng tuổi: 112,5 mg/kg (100 mg piperacilin/12,5 mg tazobactam) mỗi 8 giờ đối với viêm ruột thừa và/hoặc viêm phúc mạc, mỗi 6 giờ đối với viêm phổi mắc phải tại bệnh viện.

Thời gian điều trị thông thường 5 - 14 ngày, tùy nhiên thời gian điều trị tùy thuộc vào mức độ nhiễm trùng, căn nguyên, đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học.

Tương tác thuốc

Các chất phong bế thần kinh - cơ: Piperacilin/tazobactam kéo dài tác dụng của vecuronium, cần thận trọng khi dùng piperacilin phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật có dùng vecuronium và các chất phong bế thần kinh - cơ tương tự.

Aminoglycosid bị giảm tác dụng bởi piperacilin, do đó khi chỉ định phối hợp phải pha riêng và tiêm riêng.

Tobramycin bị giảm đáng kể nồng độ khi dùng cùng piperacilin/tazobactam ở những bệnh nhân lọc máu bằng thận nhân tạo.

Vancomycin khi dùng cùng piperacilin/tazobactam làm tăng nguy cơ tổn thương thận cấp. Cần theo dõi chức năng thận khi bệnh nhân điều trị phối hợp các thuốc trên.

Probenecid khi dùng phối hợp với piperacilin/tazobactam làm kéo dài nửa đời thải trừ của piperacilin là 21% và tazobactam 71% do

ức chế bài tiết qua ống thận cả 2 thành phần trên. Hạn chế dùng phối hợp, trừ khi đã cân nhắc kỹ lợi ích - nguy cơ.

Các thuốc chống đông như heparin, thuốc uống chống đông phối hợp với piperacilin/tazobactam có thể bị ảnh hưởng hệ thống đông máu hoặc chức năng tiểu cầu, do đó cần theo dõi thường xuyên các thông số đông máu.

Methotrexat có thể bị giảm độ thanh thải do cạnh tranh bài tiết ở ống thận với piperacilin, chưa có đánh giá tazobactam có ảnh hưởng thanh thải methotrexat hay không. Trong trường hợp cần dùng phối hợp các thuốc trên cần theo dõi nồng độ và các triệu chứng liên quan đến độc tính của methotrexat.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm: có thể dương tính giả glucose niệu bằng phương pháp khử đồng CLINITEST; dương tính giả khi xét nghiệm Aspergillus bằng Aspergillus EIA test do có phản ứng chéo với non-aspergillus và polyfuranoses.

Tương kỵ

In vitro aminoglycosid bị bất hoạt bởi piperacilin. Piperacilin/tazobactam và aminoglycosid tương kỵ vật lý và/hoặc hóa học, do đó trong trường hợp chỉ định đồng thời, cần được hoàn nguyên, pha loãng và truyền riêng biệt.

Trong một số trường hợp cần phải truyền chung trong dây truyền chữ Y, cần sử dụng liều và nồng độ amikacin và gentamicin phù hợp (Bảng 2), không sử dụng tobramycin hoặc các aminoglycosid khác cùng với piperacilin/tazobactam qua dây truyền chữ Y.

Bảng 2: Liều và nồng độ tương hợp của piperacilin/tazobactam và aminoglycozid

Aminoglycosid	Piperacilin/tazobactam (g)	Thể tích pha loãng piperacilin/tazobactam (ml)	Nồng độ aminoglycozid (mg/ml)	Dung dịch hoàn nguyên phù hợp
Amikacin	2,25	50	1,75 - 7,5	Dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%
	3,375	100		
	4,5	150		
Gentamicin	2,25	50	0,7 - 3,32	
	3,375	100		
	4,5	150		

Piperacilin/tazobactam tương kỵ khi truyền qua dây chữ Y với acyclovir, amiodaron, amphotericin B, azithromycin, caspofungi, clorpromazin, cisplatin, dacarbazin, daunorubicin, dobutamin, doxorubicin (cả dạng liposom) doxycyclin, droperidol, famotidin, ganciclovir, gemcitabin, haloperidol, hydroxyzin, idarubicin, mitomycin, mitoxantron, nalbuphin, prochlorperazin, promethazin, quinupristin - dalfopristin, streptozocin, tobramycin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: nôn, buồn nôn, tiêu chảy; có thể biểu hiện kích thích thần kinh cơ hoặc co giật (hay gặp ở người bị suy thận).

Xử trí: Điều trị bằng các thuốc hỗ trợ và giảm triệu chứng tùy theo biểu hiện lâm sàng. Có thể loại bỏ piperacilin/tazobactam trong máu bằng lọc máu.

Cập nhật lần cuối: 2020.

PIPERAZIN

Tên chung quốc tế: Piperazine.

Mã ATC: P02CB01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Piperazin được dùng là loại ngậm 6 phần tử nước (piperazin

hexahydrat), còn gọi chung là P. ngậm nước (P. hexahydrat), hoặc các muối phosphat, adipat hoặc citrat.

100 mg P. hexahydrat tương đương 44,4 mg piperazin, 104 mg P. phosphat, 120 mg P. adipat hoặc 110 mg P. citrat khan.

Viên nén: 200 mg, 300 mg, 500 mg.

Sirô: 500 mg/5 ml và 750 mg/5 ml.

Dung dịch uống hoặc hỗn dịch: 600 mg/5 ml.

Thuốc cốm: 3,5% (tất cả tính theo P. hexahydrat).

Dược lực học

Piperazin là một base hữu cơ dị vòng được lựa chọn hàng 2 sau mebendazol và pyrantel pamoat để điều trị nhiễm giun đũa và giun kim. Cơ chế tác dụng của piperazin là do phong bế thần kinh - cơ của giun và làm giun bị liệt mềm, do đó giun dễ bị tống ra ngoài do nhu động ruột. Piperazin có lợi điểm là làm giảm mạnh vận động của giun đũa, do đó làm giảm nguy cơ giun di chuyển (lên miệng, vào đường dẫn mật) và ít có khả năng hấp thu chất độc do giun tan rã.

Dược động học

Piperazin dễ hấp thu qua ống tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong máu, sau khi uống 2 - 4 giờ. Khoảng 25% thuốc chuyển hóa ở gan. Phần còn lại thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi (khoảng 20% thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ).

Chỉ định

Trị giun đũa, giun kim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Động kinh, các bệnh thần kinh.

Suy thận nặng hoặc suy gan.

Thận trọng

Người bệnh có rối loạn thần kinh, suy thận từ nhẹ đến vừa, suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu.

Khi có dấu hiệu phản ứng quá mẫn hoặc không dung nạp phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được thuốc an toàn với người mang thai, nên chỉ dùng khi thật cần thiết và khi không có thuốc thay thế. Không dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Đã có 2 báo cáo về bất thường ở con sinh ra khi mẹ dùng piperazin và senna (pripsen): một trường hợp có khe hở môi hai bên, hở vòm miệng và không nhãn cầu, trường hợp còn lại có bất thường ở chi. Piperazin cũng được báo cáo là gây quái thai ở thỏ thực nghiệm.

Thời kỳ cho con bú

Piperazin có tiết một phần vào sữa mẹ, tuy nhiên chưa có thông báo về tai biến đối với trẻ bú mẹ. Các bà mẹ đang nuôi con được khuyến có thể uống một liều ngay sau khi cho con bú, sau đó ngừng cho bú trong vòng 8 giờ và vắt bỏ sữa đi trước khi cho con bú trong lần tiếp theo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Piperazin không gây ADR ở hầu hết người bệnh. Một số ít có rối loạn tiêu hóa nhẹ và các biểu hiện của phản ứng quá mẫn, độc tính thần kinh.

Ít gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Thần kinh: nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, mỏi cơ, run.

Mắt: rối loạn thị giác, đục thủy tinh thể.

Da: dị ứng da, ban da, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp

Hô hấp: ho, co thắt phế quản.

Đã có thông báo là piperazin bị nitroso hóa trong dạ dày một phần thành N. mononitrosopiperazin, là một chất gây ung thư. Tuy