

### TETRACYCLIN

**Tên chung quốc tế:** Tetracycline.

**Mã ATC:** A01AB13, D06AA04, J01AA07, S01AA09, S02AA08, S03AA02.

**Loại thuốc:** Kháng sinh.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Liều dùng của thuốc được tính theo tetracyclin hydroclorid.

*Dùng dạng tetracyclin hydroclorid.*

Viên nén, viên nang: 250 mg, 500 mg.

Thuốc mỡ: 1%, 3%.

*Dùng dạng tetracyclin base.*

Sirô: 125 mg/5 ml (hàm lượng biểu thị dưới dạng *tetracyclin hydroclorid*).

**Dược lực học**

**Cơ chế tác dụng:** Tetracyclin là một kháng sinh phổ rộng có tác dụng kim khuẩn do ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Cơ chế tác dụng của tetracyclin là do khả năng gắn vào và ức chế chức năng ribosom của vi khuẩn. Khi vào trong tế bào vi khuẩn, tetracyclin gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom, ngăn cản sự gắn kết aminoacyl t-RNA làm ức chế quá trình tổng hợp protein. Khi vi khuẩn kháng tetracyclin, vị trí gắn tetracyclin trên ribosom bị thay đổi. Do vậy, tetracyclin không gắn được vào ribosom của vi khuẩn và mất tác dụng.

**Phổ tác dụng:** Tetracyclin cơ bản có tác dụng trên nhiều vi khuẩn gây bệnh cả Gram âm và Gram dương, cả hiếu khí và kỵ khí; thuốc cũng có tác dụng trên *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochaete*. Các loại nấm, nấm men, virus không nhạy cảm với tetracyclin.

**In vitro**, đã phát hiện một số vi khuẩn có trong các hốc răng của bệnh nha chu nhạy cảm với tetracyclin ở nồng độ tương đương nồng độ thuốc trong hốc răng khi đặt sợi tetracyclin. Một số vi khuẩn xác định trong bệnh này là *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivatis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Thực tế lâm sàng đã xác định tetracyclin làm giảm tỷ lệ viêm và phù nề, giảm chảy máu, độ sâu của các hốc quanh chân răng. Tác dụng này đạt được có thể do nồng độ tetracyclin tại chỗ khá cao nên đã có tác dụng diệt vi khuẩn và ngăn cản xâm nhập của vi khuẩn. Tetracyclin còn hấp phụ vào xương răng và được xem như một nơi tích lũy thuốc để phóng thích dần sau khi đã lấy sợi thuốc ra khỏi hốc. Do vậy, sợi tetracyclin đã được dùng điều trị phụ trợ trong các bệnh nha chu ở người lớn để làm giảm sâu các hốc, chảy máu ở quanh răng. Sợi tetracyclin thông thường có khả năng phóng thích thuốc kéo dài trong 10 ngày.

Gần đây, sử dụng tetracyclin trong điều trị phụ trợ cho các trường hợp trứng cá viêm (trứng cá bọc, trứng cá đỏ) có hiệu quả khả quan.

**Kháng thuốc:** Cho đến nay, rất nhiều chủng vi khuẩn đã kháng tetracyclin do việc lạm dụng thuốc và sử dụng thuốc không hợp lý, đặc biệt ở Việt Nam.

**Đối với cầu khuẩn:** Ước tính có trên 50% số chủng *Staphylococcus*, trên 50% số chủng *Streptococcus* (trên 60% với chủng *Streptococcus pneumoniae*) đã kháng tetracyclin.

**Đối với trực khuẩn Gram âm:** Ước tính có trên 40% chủng *Haemophilus influenzae*, trên 80% các chủng *Klebsiella*, *E. aerogenes*, *Shigella flexneri*, *E. coli* đều đã kháng tetracyclin. Tất cả các chủng *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia* cũng đều đã kháng thuốc. Theo số liệu của ASTS năm 1997: ở Việt Nam, 92,9% *Salmonella typhi* kháng lại tetracyclin. 41,4% *H. influenzae*; 87,9% *K. pneumoniae*; 82,9% *E. aerogenes*; 86,7% *Shigella flexneri*;

57,1% *Staphylococcus aureus*; 82,3% *E. coli*; 50% *Streptococcus pyogenes*; 79,2% *Streptococcus* nhóm D đã kháng doxycyclin, có nghĩa là cũng đã kháng tetracyclin. Chính vì vậy mà hiện nay tetracyclin ít được sử dụng hoặc sử dụng nhưng kém hiệu quả.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Tetracyclin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đạt 60 - 80%. Hấp thu tetracyclin giảm khi có mặt ion kim loại hóa trị 2 và 3 do tạo phức hợp không tan bền vững. Ngoài ra, sự hấp thu tetracyclin khi uống còn bị ảnh hưởng bởi sữa và thức ăn. Dạng thuốc phosphat có thể giúp làm tăng hấp thu tetracyclin.

Nồng độ thuốc trong huyết tương phụ thuộc vào mức độ hấp thu. Nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng đạt được khi dùng 500 mg mỗi 6 giờ là 4 - 5 microgam/ml. Nồng độ đỉnh đạt được sau 1 - 3 giờ uống thuốc. Nồng độ thuốc trong máu cao hơn có thể đạt được khi dùng thuốc qua đường tĩnh mạch; nồng độ có thể cao hơn ở nữ giới so với nam giới.

**Phân bố:** Tỷ lệ thuốc liên kết protein huyết tương là 20 - 65%. Tetracyclin phân bố rộng khắp trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ trong dịch não tủy tương đối thấp, nhưng có thể tăng trong trường hợp viêm màng não. Một lượng nhỏ xuất hiện trong nước bọt, nước mắt và dịch phổi. Tetracyclin còn tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ có thể đạt được bằng hoặc hơn 60% so với nồng độ trong huyết tương. Tetracyclin qua nhau thai và xuất hiện trong tuần hoàn của thai nhi với nồng độ khoảng 25 - 75% so với nồng độ thuốc trong máu người mẹ. Tetracyclin gắn vào xương trong quá trình tạo xương mới, quá trình calci hóa và ảnh hưởng đến quá trình hình thành xương và răng của trẻ.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Tetracyclin thải trừ trong nước tiểu (nhờ lọc cầu thận) và qua phân. Tới 55% liều dùng thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng không đổi. Nồng độ tetracyclin trong nước tiểu có thể đạt được sau 2 giờ uống liều thông thường là 300 microgam/ml, mức nồng độ này duy trì tới 12 giờ. Khi nước tiểu kiềm hóa, tỷ lệ thuốc thải qua nước tiểu tăng. Các tetracyclin thải trừ qua mật, trong đó có thể đạt được nồng độ cao gấp 5 - 25 lần so với huyết tương. Do có quá trình tái hấp thu trở lại qua vòng tuần hoàn gan ruột, quá trình thanh thải qua mật nhìn chung thấp.

Nửa đời thải trừ của thuốc là 6 - 12 giờ ở người bình thường và kéo dài tới 57 - 120 giờ ở bệnh nhân suy thận nặng.

**Chỉ định**

Nhiễm khuẩn hô hấp trên gây ra bởi *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae*. Không dùng tetracyclin để điều trị bệnh do liên cầu trừ khi đã xác định liên cầu còn nhạy cảm.

Nhiễm khuẩn hô hấp dưới gây ra bởi *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* và *Klebsiella sp.*

Nhiễm khuẩn da, mô mềm do *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (lưu ý, tetracyclin không phải lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu).

Mụn trứng cá (khi có chỉ định kháng sinh) hoặc trứng cá đỏ.

Nhiễm khuẩn do *Rickettsia* như Sốt phát ban Rocky Mountain, các loại sốt phát ban, sốt Q, sốt do *Rickettsia*.

Bệnh sốt ỵet do *Chlamydophila psittaci*.

Nhiễm trùng do *Chlamydia trachomatis* như viêm niệu đạo không biến chứng, viêm nội mạc cổ tử cung hoặc viêm trực tràng, viêm kết mạc, bệnh mắt hột và u hạt lympho sinh dục (hay bệnh hột xoài).

Bệnh u hạt bẹn do *Klebsiella granulomatis*.

Sốt hồi quy do *Borrelia sp.*

Nhiễm khuẩn do *Bartonella*.

Hạ cam mềm do *Haemophilus ducreyi*.

Bệnh sốt thỏ (tularemia).

Bệnh dịch hạch gây ra bởi *Yersinia pestis*.

Tiêu chảy do *Vibrio cholerae*.

Bệnh brucella do các loài *Brucella* (tetracyclin có thể dùng phối hợp với aminosid).

Nhiễm trùng do *Campylobacter fetus*.

Điều trị hỗ trợ trong lý đường ruột do *Entamoeba histolytica*.

Nhiễm khuẩn tiết niệu do chủng *Escheichia coli*, *Klebsiella* nhạy cảm.

Các nhiễm khuẩn khác do các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm như *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Klebsiella sp.* và *Bacteroides sp.*

Phối hợp trong một số phác đồ điều trị *H. pylori* trong bệnh loét dạ dày tá tràng.

**Trong trường hợp bệnh nhân dị ứng penicilin, tetracyclin có thể dùng trong**

Bệnh giang mai và bệnh ghê cóc do *Treponema pallidum* và *pertenuae*.

Nhiễm trùng Vincent do *Fusobacterium fusiforme*.

Nhiễm trùng do *Neisseria gonorrhoeae*.

Bệnh than do *Bacillus anthracis*.

Nhiễm trùng do *Listeria monocytogenes*.

Nhiễm actinomycosis do các loài *Actinomyces*.

Nhiễm trùng do các loài *Clostridium*.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với tetracyclin.

Trẻ em dưới 8 tuổi.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

**Thận trọng**

Tetracyclin có thể gây mất màu răng vĩnh viễn nếu dùng trong thời kỳ răng đang phát triển, trong nửa cuối thai kỳ và ở trẻ bằng hoặc dưới 12 tuổi. Chứng giảm sản men răng cũng đã được báo cáo. Phản ứng bất lợi này gặp phổ biến khi dùng thuốc dài ngày, tuy nhiên cũng đã được quan sát khi sử dụng nhiều đợt dùng ngắn hạn. Tetracyclin có thể làm tăng urê huyết. Tình trạng này ít gặp ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên ở bệnh nhân suy thận nặng, nồng độ cao tetracyclin có thể dẫn tới tăng urê huyết, tăng phosphat huyết và toan hóa máu.

Khi điều trị bệnh lây truyền qua đường tình dục có nghi ngờ mắc kèm giang mai, cần thực hiện các quy trình chẩn đoán thích hợp. Cần thực hiện các xét nghiệm huyết thanh hàng tháng trong ít nhất 4 tháng.

Sử dụng kháng sinh đôi khi có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi sinh vật không nhạy cảm bao gồm cả nấm *Candida*. Cần định kỳ đánh giá bệnh nhân. Khi xảy ra tình trạng vi sinh vật kháng thuốc, cần ngừng kháng sinh và điều trị thay thế thích hợp.

Tiêu chảy, đặc biệt tiêu chảy nghiêm trọng, dai dẳng và/hoặc có lẫn máu, xảy ra trong hoặc sau khi điều trị tetracyclin (kể cả vài tuần sau điều trị), có thể là triệu chứng của bệnh liên quan đến *Clostridium difficile* (CDAD). CDAD có thể xảy ra ở mức độ nặng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng, dạng nặng nhất là viêm đại tràng giả mạc. Do vậy, cần xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy nghiêm trọng trong hoặc sau điều trị bằng tetracyclin. Nếu nghi ngờ hoặc xác nhận CDAD, nên ngừng dùng thuốc ngay lập tức và ngay lập tức thực hiện các biện pháp điều trị thích hợp. Chống chỉ định các thuốc kháng nhu động ruột trong trường hợp này.

Khi điều trị dài hạn, cần định kỳ đánh giá chức năng các cơ quan như tủy xương, gan, thận.

Liều cao tetracyclin có thể liên quan đến hội chứng thoái hóa gan nhiễm mỡ và viêm tụy.

Nhìn chung chống chỉ định sử dụng tetracyclin ở bệnh nhân suy thận do thuốc tích lũy đáng kể.

Cần thận trọng khi dùng trên bệnh nhân suy gan hoặc khi đang dùng cùng thuốc độc tính trên gan; cần hạn chế dùng liều cao.

Không nên sử dụng cùng penicilin.

Phản ứng nhạy cảm ánh sáng có thể xảy ra ở cơ địa nhạy cảm, do vậy cần khuyến bệnh nhân tránh ánh sáng trực tiếp (bao gồm cả ánh sáng tự nhiên và nhân tạo) và cần ngừng thuốc một khi có dấu hiệu khó chịu trên da.

Lupus ban đỏ hệ thống có thể trầm trọng hơn khi dùng tetracyclin. Thận trọng khi dùng trên bệnh nhân nhược cơ.

**Thời kỳ mang thai**

Không dùng các kháng sinh nhóm tetracyclin cho phụ nữ mang thai, việc dùng tetracyclin trong và gần thai kỳ sẽ gây các hậu quả sau: tác hại đến răng và xương thai nhi, viêm gan do tetracyclin ở phụ nữ mang thai, gây dị tật bẩm sinh.

**Thời kỳ cho con bú**

Tetracyclin phân bố trong sữa mẹ. Mặc dù tetracyclin có thể tạo phức không tan với calci trong sữa mẹ nên không hấp thu được, nhưng vẫn không nên dùng tetracyclin trong thời kỳ cho con bú vì khả năng gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, ức chế sự phát triển xương, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, nấm *Candida* ở miệng và âm đạo trẻ nhỏ. Không dùng tetracyclin hoặc không cho con bú khi dùng thuốc này.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Hiếm gặp*

Máu: thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính và tăng bạch cầu ưa eosin, mắt bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản.

Tiêu hóa: khó tiêu, viêm thực quản, loét thực quản (phần lớn các bệnh nhân báo cáo phản ứng này dùng thuốc ngay trước khi đi ngủ hoặc uống nước với không đủ nước).

Thận: suy thận cấp, viêm cầu thận.

Gan mật: tăng thoái qua các chỉ số đánh giá chức năng gan, viêm gan, vàng da, suy gan

*Chưa xác định được tần suất*

Miễn dịch: Quá mẫn như hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mề đay, phản vệ, ban xuất huyết phản vệ, viêm màng ngoài tim, đợt cấp bệnh lupus ban đỏ, viêm da tróc vảy, hồng ban cố định nhiễm sắc.

Thần kinh: đau đầu.

Mạch: thóp phồng ở trẻ sơ sinh, tăng áp lực nội sọ lạnh tính ở trẻ vị thành niên và người lớn với các dấu hiệu như đau, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác như nhìn mờ, nhìn đôi, đã báo cáo có mất thị lực vĩnh viễn.

Cơ - xương và mô liên kết: yếu cơ ở bệnh nhân nhược cơ.

Tiêu hóa: Kích ứng tiêu hóa, buồn nôn, khó chịu vùng bụng, nôn, tiêu chảy, chán ăn, viêm tụy, mất màu răng vĩnh viễn và giảm sản men răng ở trẻ em. Mất màu răng cũng đã được ghi nhận ở người lớn.

Mắt: rối loạn thị giác, mất thị lực vĩnh viễn.

Da: hồng ban và phát ban dạng sẩn, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, da nổi mụn nước, đổi màu da.

Thận và tiết niệu: tăng urê huyết thanh, rối loạn chức năng thận, đặc biệt ở bệnh nhân có tiền sử suy thận.

Khác: tăng phát triển vi khuẩn kháng kháng sinh và nguy cơ phát triển vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh. Gây loạn khuẩn đường ruột.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Khi các triệu chứng kích ứng tiêu hóa xảy ra, nên uống thuốc cùng

bữa ăn.

Khi tình trạng tăng áp lực nội sọ xảy ra, cần ngừng thuốc.

Khi các phản ứng trên da xảy ra, ở các bệnh nhân có tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời hoặc tia UV, cần ngừng thuốc.

Trường hợp mẫn cảm nặng hoặc phản ứng dị ứng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (giữ thoáng khí và dùng thuốc epinephrin, thờ oxygen, dùng kháng histamin, corticoid...).

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng:** Thuốc được dùng đường uống hoặc dùng tại chỗ. Tetracyclin thường được uống khi điều trị nhiễm khuẩn toàn thân. Do thức ăn và sữa ảnh hưởng đến hấp thu tetracyclin qua đường tiêu hóa, nên uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc khi uống sữa. Để tránh kích ứng thực quản, nên uống tetracyclin với đủ lượng nước (một cốc to) ở tư thế thẳng, người bệnh không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, không nên uống thuốc trước khi đi ngủ; không nên dùng cho bệnh nhân bị tắc nghẽn thực quản.

**Liều uống thông thường:**

Người lớn: Uống 1 - 2 g/ngày, chia 2 - 4 lần. Liều 500 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 250 mg/lần, 4 lần/ngày thường dùng cho các nhiễm khuẩn nhẹ - trung bình. Liều 500 mg/lần, 4 lần/ngày cần thiết cho nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ em ≥ 8 tuổi: Uống 25 - 50 mg/kg/ngày, chia 4 lần. Tetracyclin không phù hợp để điều trị nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em.

**Liều uống cho một số chỉ định cụ thể ở người lớn**

Trứng cá bọc, trứng cá đỏ: Uống 500 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 250 mg/lần, 4 lần/ngày trong ít nhất 3 tháng. Nếu không cải thiện triệu chứng lâm sàng sau 3 tháng đầu dùng thuốc, nên dùng thuốc kháng sinh khác. Đáp ứng tối đa thường đạt được sau 4 - 6 tháng nhưng trong một số trường hợp nặng, có thể cần dùng thuốc tới 2 năm hoặc dài hơn. Trong quá trình sử dụng, khi có cải thiện các triệu chứng lâm sàng, có thể giảm liều xuống 125 mg - 500 mg/ngày hoặc dùng liều thấp nhất có thể làm giảm các tổn thương trên da.

Nhiễm *H. pylori* trong viêm loét dạ dày - tá tràng (kết hợp): được dùng phối hợp trong một số phác đồ điều trị nhiễm *H. pylori*, mức liều 500 mg, 4 lần/ngày, đợt bắt đầu điều trị là 14 ngày, sau đó điều chỉnh tùy theo tiến triển lâm sàng. Thuốc phối hợp thường là ít nhất 2 thuốc khác có tác dụng chống *H. pylori*, ví dụ metronidazol, bismuth subsalicylat.

Nhiễm *Chlamydia* và *Mycoplasma*: 500 mg/lần, 4 lần/ngày trong ít nhất 7 ngày.

Nhiễm *Burkholderia*: 2 - 3 g/ngày, dùng trong 1 - 3 tháng.

Bệnh *Brucella*: 500 mg/lần, 4 lần/ngày, dùng trong 3 tuần, phối hợp với streptomycin.

Bệnh than: 500 mg/lần, 4 lần/ngày.

**Liều dùng tại chỗ:**

**Thuốc mỡ tra mắt 1%:** Tra mắt 2 - 3 lần/ngày, tránh tiếp xúc với bụi sau khi tra thuốc.

**Thuốc bôi ngoài da:** Bôi trên da 2 - 3 lần/ngày dạng dung dịch hoặc thuốc mỡ dùng ngoài (1% và 3%). Tránh để vùng da bôi thuốc tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Vì cơ chế tác dụng của tetracyclin là kim khuẩn, nên thời gian điều trị với tetracyclin thường phải đủ dài để đảm bảo vi khuẩn sau thời gian không sản sinh được sẽ chết, tức là nhiễm khuẩn không tái phát. Với các trường hợp nhiễm khuẩn cấp thông thường, thời gian điều trị thường là 10 ngày, hoặc ít nhất 3 ngày sau khi hết các triệu chứng lâm sàng, 7 - 14 ngày sau khi hết sốt (sốt vệt). Với các trường hợp mạn tính như trứng cá, thời gian điều trị có thể kéo dài 2 - 3 tháng, điều trị mắt hột từ 20 ngày - 2 tháng.

**Người suy thận:** Cần nhắc giảm liều và/hoặc giãn khoảng đưa liều. Một số tác giả gợi ý chỉnh liều dựa trên mức liều 250 - 500 mg, 4 lần/ngày như sau:  $Cl_{cr} > 50$  ml/phút: dùng liều theo chỉ định mỗi 8 - 12 giờ;  $Cl_{cr} 10 - 50$  ml/phút: dùng liều theo chỉ định mỗi 12 - 24 giờ;  $Cl_{cr} < 10$  ml/phút: dùng liều theo chỉ định mỗi 24 giờ.

**Người suy gan:** Tránh dùng liều cao.

**Tương tác thuốc**

**Các chế phẩm chứa sắt:** Phối hợp tetracyclin với các muối sắt làm giảm rõ rệt hấp thu cả hai loại thuốc này ở ruột, dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh, hiệu lực điều trị giảm hay mất hẳn. Nếu bắt buộc phải dùng cả hai loại thuốc này, thời gian uống phải cách xa càng lâu càng tốt để tránh sự trộn lẫn hai thuốc này ở ruột.

**Penicilin:** Tetracyclin làm giảm hoạt lực của penicilin trong điều trị viêm màng não do phế cầu khuẩn. Tương tác này không chắc chắn có xảy ra đối với các nhiễm khuẩn khác hay không. Có thể sự giảm hoạt lực này chỉ quan trọng đối với các trường hợp cần diệt khuẩn nhanh chóng.

**Sữa và các sản phẩm từ sữa:** Hấp thu các tetracyclin giảm đáng kể (đến 70 - 80%) nếu dùng cùng sữa và sản phẩm từ sữa, dẫn đến giảm hay mất hiệu quả điều trị.

**Thuốc chống acid:** Nồng độ tetracyclin huyết tương giảm dẫn đến hoạt tính điều trị của kháng sinh giảm đi rõ rệt hay mất hẳn nếu dùng cùng với các thuốc chống acid chứa nhôm, bismuth, calci hay magnesi. Các antacid khác như natri bicarbonat làm tăng pH dịch vị cũng có thể làm giảm sinh khả dụng của một số chế phẩm có tetracyclin.

**Thuốc chống đông:** Do tetracyclin đã được chỉ ra làm ức chế hoạt động của prothrombin trong huyết tương, các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường uống có thể cần điều chỉnh giảm liều thuốc chống đông. Tetracyclin có thể làm kéo dài tác dụng của các thuốc chống đông dẫn xuất coumarin.

**Thuốc hạ đường huyết:** Tetracyclin có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc như insulin, sulfonylurê.

**Thuốc lợi tiểu:** Đã có khuyến cáo không nên phối hợp các tetracyclin với các thuốc lợi tiểu vì dẫn đến tăng urê huyết.

**Thuốc tránh thai:** Đã báo cáo các trường hợp có thai hoặc băng huyết ở các bệnh nhân dùng đồng thời tetracyclin với thuốc tránh thai đường uống. Cần áp dụng các biện pháp tránh thai thay thế khi cần thiết.

**Các thuốc khác:** Tetracyclin có thể làm tăng nồng độ lithi, digoxin; tăng độc tính của methotrexat.

Hấp thu tetracyclin có thể bị giảm bởi strontium ranelat, colestipol, colestyramin, sucralfat, kaolin-pectin, bismuth subsalicylat.

**Tương kỵ**

Dung dịch tiêm tetracyclin có pH acid và tương kỵ có thể xảy ra với các chế phẩm có tính base hay các thuốc không ổn định ở pH thấp. Tương kỵ được khuyến cáo với nhiều thuốc như: Các penicilin, cloramphenicol natri succinat, các muối erythromycin, oxacilin natri, polymyxin B sulfat, sulfadiazin natri, sulfafurazol diethanolamin, amikacin sulfat, aminophylin, các barbiturat, máu, clorothiazid natri, clorpromazin, cyanocobalamin, dimenhydrinat, heparin natri, hydrocortison natri succinat, methyl dopa, nitrofurantoin, các thuốc giảm đau opioid như morphin và pethidin, phenytoin natri, một số dung dịch nuôi dưỡng nhân tạo, các vitamin nhóm B và warfarin natri. Tetracyclin tạo tủa với sữa và tạo phức không tan với các ion kim loại, do vậy không nên dùng đồng thời với các dung dịch có chứa calci, magnesi, mangan, nhôm, sắt.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Các triệu chứng của quá liều bao gồm: buồn nôn, nôn, tinh thể niệu, sỏi máu (đặc biệt khi dùng liều rất cao), quá mẫn.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc biệt. Thông thường không cần rửa dạ dày. Trong trường hợp nôn hoặc tiêu chảy nặng, cần bổ sung dịch đường uống. Quản lý sốc phản vệ (nếu xảy ra). Thông thường không cần điều trị nếu xảy ra cơn động kinh ngắn, đơn lẻ; tuy nhiên nếu cơn động kinh kéo dài hoặc lặp lại, cần điều trị bằng lorazepam.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

**THALIDOMID**

**Tên chung quốc tế:** Thalidomide.

**Mã ATC:** L04AX02.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế miễn dịch.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

**Dược lực học**

Thalidomid là một thuốc có tác dụng điều hòa miễn dịch, chống viêm, chống tăng sinh mạch, chống tân sinh. Cơ chế tác dụng điều hòa miễn dịch và chống viêm của thalidomid rất phức tạp và chưa được biết đầy đủ. Dữ liệu từ nghiên cứu *in vitro* và thử nghiệm lâm sàng cho thấy tác dụng miễn dịch của thuốc thay đổi rất nhiều dưới các điều kiện khác nhau, nhưng có liên quan đến sự ức chế sản xuất yếu tố hoại tử khối u TNF- $\alpha$  và điều hòa giảm một số phân tử dính kết trên bề mặt tế bào có liên quan đến sự di trú bạch cầu. Ví dụ dùng thalidomid trên bệnh nhân hồng ban nút do bệnh phong cho thấy làm giảm nồng độ TNF- $\alpha$  nhưng ở bệnh nhân HIV dương tính lại làm tăng TNF- $\alpha$  huyết tương. Tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch khác của thalidomid có thể là ức chế đại thực bào tham gia vào tổng hợp prostaglandin và điều hòa các bạch cầu đơn nhân máu ngoại biên sản xuất interleukin-10 và interleukin-12. Thalidomid dùng trong điều trị bệnh đa u tủy xương có liên quan đến tăng lượng tế bào NK (natural killer cell) trong tuần hoàn và tăng nồng độ interleukin-2 và interferon gama trong huyết tương. Thalidomid ức chế sự tạo mạch ở mô hình nuôi cấy động mạch nhau thai người *in vitro*. Quá trình tạo mạch này có thể bao gồm sự sinh sản các tế bào nội mô. Ngoài ra thalidomid còn là thuốc giảm đau an thần không phải barbiturat tác động lên hệ TKTW.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Chưa có nghiên cứu về sinh khả dụng tuyệt đối của thalidomid trên người do tính tan trong nước của thuốc rất thấp. Thalidomid được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Trong nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh và người bị bệnh phong, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2,9 đến 5,7 giờ. Dựa vào nghiên cứu trên thalidomid được đánh dấu bằng Carbon phóng xạ, tổng lượng phóng xạ thu hồi được trong nước tiểu là trên 90% cho thấy thuốc được hấp thu tốt. Mức độ thuốc hấp thu vào cơ thể (xác định bằng AUC) tăng tỷ lệ với liều dùng ở người khỏe mạnh. Nhưng nồng độ đỉnh tăng ít hơn tỷ lệ tăng liều dùng và giá trị  $T_{max}$  tăng cho thấy tính tan yếu của thalidomid có thể làm cản trở tốc độ hấp thu.

Dùng thalidomid với bữa ăn giàu chất béo làm thay đổi nhẹ (dưới 10%) AUC và  $C_{max}$  tuy nhiên  $T_{max}$  tăng lên 6 giờ.

**Phân bố:** Trong huyết tương người, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương trung bình của các dạng đồng phân hình học của thalidomid là 55% và 66% tương ứng với (+)-(R)- và (-)-(S)-thalidomid. Trong nghiên cứu dược động học của thalidomid trên bệnh nhân

nam dương tính với HIV dùng thalidomid liều 100 mg/ngày, thuốc được phát hiện trong tinh dịch.

**Chuyển hóa:** Trong nghiên cứu dược động học của thuốc được đánh dấu phóng xạ ở người, thuốc ở dạng không biến đổi là thành phần chính trong tuần hoàn. Thalidomid không phải là cơ chất của hệ enzym CYP450, không được chuyển hóa nhiều ở gan nhưng bị thủy phân không có enzym trong huyết tương và nước tiểu tạo thành nhiều sản phẩm. Ở nồng độ điều trị, thalidomid không phải là chất ức chế hay cảm ứng CYP450 trong nghiên cứu *in vitro*. Tương tác dược động học với thuốc là cơ chất, chất ức chế hoặc cảm ứng CYP450 không được dự đoán.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ trung bình của thalidomid sau khi uống liều đơn từ 50 mg đến 400 mg khoảng 5,5 - 7,3 giờ. Sau khi uống liều đơn 400 mg thalidomid gắn Carbon phóng xạ, tổng lượng phóng xạ thu hồi trung bình là 93,6% liều dùng sau 8 ngày. Phần lớn liều phóng xạ được thải trừ trong 48 giờ sau khi uống thuốc. Ở người, thalidomid gắn carbon phóng xạ thải trừ chính qua nước tiểu (91,9% liều phóng xạ) chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa thủy phân, trong khi đó thải trừ qua phân chiếm một phần nhỏ (dưới 2% liều). Thalidomid dạng không chuyển hóa không thải trừ đáng kể qua thận (dưới 3,5% liều).

Không có sự khác biệt rõ rệt về các thông số dược động học ở người khỏe mạnh và bệnh nhân nhiễm HIV sau khi dùng liều đơn thalidomid. Bệnh nhân phong có thể có tăng sinh khả dụng so với người khỏe mạnh, tuy vậy chưa rõ có mang lại khác biệt về lâm sàng hay không.

Không có dữ liệu về dược động học của thalidomid ở những người dưới 18 tuổi và bệnh nhân suy gan.

**Chỉ định**

Điều trị hồng ban nút do bệnh phong (phản ứng phong loại II); Điều trị các biểu hiện cấp tính trên da mức độ trung bình và nặng của bệnh hồng ban nút do bệnh phong. Trong trường hợp có viêm thần kinh mức độ trung bình đến nặng, thalidomid không được dùng đơn trị liệu. Thalidomid còn dùng điều trị duy trì để dự phòng và ức chế sự tái phát của biểu hiện trên da của hồng ban nút do bệnh phong.

Điều trị bệnh đa u tủy xương mới chẩn đoán (phối hợp với dexamethason).

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với thalidomid, phụ nữ đang mang thai, phụ nữ có khả năng có thai (trừ khi các trị liệu thay thế khác không phù hợp và có biện pháp ngừa thai hữu hiệu trong quá trình điều trị), nam giới không tuân thủ các biện pháp tránh thai.

**Thận trọng**

Thalidomid được biết là chất gây quái thai nghiêm trọng, có thể gây dị tật nghiêm trọng hoặc gây thai chết lưu. Thalidomid không bao giờ được sử dụng cho phụ nữ mang thai hoặc có thể có thai khi đang dùng thuốc. Thậm chí phụ nữ mang thai uống 1 liều đơn (uống 1 viên ở bất kì mức liều nào) cũng có khả năng gây dị tật thai nhi. Các biện pháp tránh thai hiệu quả phải được áp dụng ở cả bệnh nhân nam và nữ trong độ tuổi sinh sản. Đối với bệnh nhân nữ, phải được giải thích về nguy cơ gây quái thai của thuốc, phải hiểu sự cần thiết và sử dụng 2 biện pháp tránh thai từ 4 tuần trước khi dùng thuốc, trong suốt quá trình dùng thuốc và ít nhất 4 tuần sau khi ngừng thuốc. Trước khi dùng thuốc phải kiểm tra đảm bảo không có thai bằng 2 loại test thử, một test thử trước khi dùng thuốc 10 - 14 ngày và 1 test thử thai trước khi dùng thuốc 24 giờ. Khi bắt đầu dùng thuốc, phải thử thai hàng tuần trong tháng đầu tiên, và sau đó phải kiểm tra hàng tháng với người có kinh nguyệt đều và thử thai mỗi 2 tuần với người kinh nguyệt không đều. Đối