

0,25 - 2%. Dung dịch pha loãng 0,25% hoặc 0,5% được ghi nhận có hiệu lực tương tự và ít gây kích ứng hơn dung dịch 1 - 2%. Dung dịch pha loãng 0,01% được khuyến cáo dùng trong các khoang kín. Dùng bông bôi dung dịch tím gentian trên những thương tổn, 2 - 3 lần/ngày, trong 3 ngày; không nuốt và tránh tiếp xúc với mắt. Tránh dùng băng kín trong điều trị nhiễm *Candida* vì bệnh dễ gây phát triển nấm mốc và giải phóng nội độc tố gây kích thích.

Trong quá trình điều trị chú ý kết hợp với vệ sinh và chăm sóc da thích hợp tránh nhiễm khuẩn lan rộng và nhiễm lại. Ngoài ra, nên giữ khô và tránh ánh sáng vùng da ảnh hưởng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Bội quá nhiều vào niêm mạc nhất là niêm mạc miệng có thể gây kích ứng tại chỗ, hoặc viêm thực quản, viêm thanh quản.

Xử trí: Ngừng bôi. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2018.

TIMOLOL MALEAT (THUỐC NHỎ MẮT)

Tên chung quốc tế: Timolol maleate.

Mã ATC: S01ED01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị glôcôm, điều trị tăng nhãn áp, chẹn beta không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt tạo gel tại chỗ timolol maleat nồng độ 0,25% (2,5 ml, 5 ml) và 0,50% (2,5 ml, 5 ml) (tính theo timolol base).

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat nồng độ 0,25% (5 ml, 10 ml, 15 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml) (tính theo timolol base).

Dung dịch nhỏ mắt timolol hemihydrat nồng độ 0,25% (5 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml) (tính theo timolol base).

Gel nhỏ mắt timolol maleat đơn liều, không chứa chất bảo quản nồng độ 1 mg/g (chia sẵn 0,4 g/ống, 30 ống) (tính theo timolol base).

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat đơn liều, không chứa chất bảo quản nồng độ 0,25% (60 ống) và 0,50% (60 ống) (tính theo timolol base).

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat 0,5% kết hợp dorzolamid hydroclorid 2%.

Dược lực học

Timolol là chất chẹn thụ thể adrenergic beta₁ và beta₂ (không chọn lọc), có tác dụng hạ nhãn áp. Cơ chế tác dụng hạ nhãn áp của các thuốc chẹn beta còn chưa rõ, nhưng bằng phương pháp đo huỳnh quang và ghi nhãn áp, người ta thấy rằng những thuốc này làm giảm sản xuất thủy dịch. Cơ chế giảm thủy dịch là do thuốc ức chế thụ thể adrenergic beta dẫn đến giảm AMP vòng trong tế bào biểu mô ở nếp thể mi. Thuốc ít hoặc không ảnh hưởng tới lưu lượng ra của thủy dịch. Timolol không có hoạt tính giao cảm nội tại, không ức chế cơ tim trực tiếp và không có hoạt tính ổn định màng.

Dược động học

Sau khi nhỏ vào mắt, một phần thuốc được hấp thu vào máu và tác dụng hạ nhãn áp xuất hiện trong vòng khoảng 15 - 30 phút, đạt tối đa trong vòng 1 - 5 giờ và kéo dài khoảng 24 giờ. Timolol vào sữa mẹ. Sau khi nhỏ dung dịch timolol 0,5% vào mắt ngày 2 lần, nồng độ timolol trong sữa mẹ gấp 6 lần trong huyết tương, theo thứ tự 5,6 và 0,93 nanogram/ml. Một phần thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6.

Chỉ định

Làm giảm nhãn áp ở người bệnh tăng nhãn áp hoặc glôcôm góc mở.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Nhịp chậm xoang, block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3.

Suy tim rõ, sốc do tim.

Thận trọng

Người đái tháo đường phải rất thận trọng vì thuốc chẹn thụ thể beta có thể che mắt các triệu chứng hạ đường huyết.

Người suy tim cần kiểm tra kỹ trước khi bắt đầu điều trị.

Người bệnh không được dùng đồng thời hai thuốc chẹn beta vào mắt.

Người bệnh đang uống thuốc chẹn beta cần theo dõi chặt chẽ cả nhãn áp lẫn tác dụng toàn thân.

Dùng cho người bệnh đang được hít thuốc mê có thể làm giảm co bóp cơ tim.

Cần hướng dẫn người bệnh tránh để đầu lộ thuốc tiếp xúc với mắt hoặc các vùng quanh mắt. Cũng cần hướng dẫn người bệnh là dung dịch tra mắt, nếu thao tác không đúng có thể bị nhiễm các loại vi khuẩn thường gây nhiễm khuẩn mắt. Mắt có thể bị tổn hại nặng, thậm chí không nhìn được do dùng dung dịch nhiễm khuẩn.

Người bệnh đang được điều trị với digoxin, verapamil, diltiazem, reserpin, có thể xảy ra hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất, suy tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa nghiên cứu đầy đủ ở người mang thai, nhưng timolol có thể có hại cho thai, nguy cơ làm chậm nhịp tim thai và giảm tưới máu của nhau thai khi mẹ bị giảm huyết áp. Nếu cần thiết phải dùng timolol để điều trị glôcôm cho phụ nữ mang thai thì nên sử dụng liều thấp nhất có tác dụng và kết hợp với ấn tay vào túi lệ để làm giảm hấp thu toàn thân. Chỉ nên dùng timolol khi mang thai nếu xét lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Timolol tiết vào sữa mẹ với nồng độ cao tới mức gây nguy cơ cho trẻ. Do thuốc gây ADR nghiêm trọng cho trẻ bú, nên cần phải quyết định xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Mắt: kích ứng, mờ mắt.

Ít gặp

Toàn thân: mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt.

Tuần hoàn: nhịp tim chậm, ngắt.

TKTW: trầm cảm.

Tiêu hóa: buồn nôn.

Hô hấp: khó thở.

Mắt: viêm kết mạc, viêm giác mạc, rối loạn thị giác.

Hiếm gặp

Tuần hoàn: hạ huyết áp, loạn nhịp tim, suy tim, block tim, thiếu máu cục bộ não, đánh trống ngực.

Da: ngoại ban, mày đay, rụng tóc.

Hô hấp: co thắt phế quản.

Mắt: viêm mi mắt, sa mi mắt, song thị, khô mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các bệnh gian phát về mắt (như chấn thương mắt, phẫu thuật mắt, nhiễm khuẩn mắt) và các ADR khác, cần xin ý kiến của thầy thuốc ngay xem có nên tiếp tục dùng thuốc nữa không.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Nếu dùng thêm thuốc tra mắt khác, phải dùng các thuốc cách nhau ít nhất 10 phút.

Sau khi nhỏ thuốc, ấn nhẹ khoảng 1 phút vào góc trong của mắt chỗ gần mũi để tránh thuốc chảy vào ống lệ.

Dạng dung dịch nhỏ mắt tạo gel tại chỗ: Lộn ngược và lắc lọ thuốc nắp kín một lần ngay trước mỗi lần dùng. Nếu dùng thuốc tra mắt khác cùng với dạng thuốc timolol này thì phải dùng thuốc đó trước timolol ít nhất 10 phút.

Dạng timolol nhỏ mắt đơn liều không có chất bảo quản (dùng cho người bệnh mẫn cảm với chất bảo quản benzalkonium clorid): Dạng thuốc này được dùng ngay sau khi mở ống để nhỏ cho một hoặc cả hai mắt. Do không giữ được độ vô khuẩn sau khi đã mở nên ống thuốc không được sử dụng lại.

Chú ý: Nếu đang đeo kính áp tròng, cần tháo kính để nhỏ dung dịch nhỏ mắt chứa timolol, có thể đeo lại kính sau khi đã nhỏ thuốc 15 phút.

Liều lượng

Tăng nhãn áp hoặc glôcôm góc mở

Liều thường dùng lúc đầu là 1 giọt dung dịch timolol maleat 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu không đủ đáp ứng lâm sàng, liều có thể chuyển sang 1 giọt dung dịch 0,5% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu dùng dạng dung dịch tạo gel tại chỗ (0,25% hoặc 0,5%) hoặc gel nhỏ mắt 1 mg/g: nhỏ 1 giọt/lần, ngày 1 lần. Dạng timolol maleat 0,5% kết hợp dorzolamid hydroclorid 2%: nhỏ 1 giọt/lần, 2 lần/ngày. Vì ở một số người bệnh, đáp ứng giảm nhãn áp của timolol có thể cần vài tuần mới ổn định, nên để đánh giá, cần đo nhãn áp sau khoảng 4 tuần dùng timolol. Nếu nhãn áp giữ được ở mức thỏa đáng, người bệnh có thể chuyển sang phác đồ ngày dùng 1 lần.

Cách chuyển người bệnh đang dùng thuốc khác sang timolol

Khi một người bệnh đang dùng thuốc nhỏ mắt loại chẹn beta khác muốn chuyển sang timolol, cần ngừng dùng thuốc đó vào ngày hôm trước, đến ngày hôm sau bắt đầu nhỏ 1 giọt timolol 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu đáp ứng lâm sàng không đủ, liều có thể tăng, dùng 1 giọt timolol 0,5%, 2 lần/ngày.

Khi một người bệnh đang dùng đơn độc 1 thuốc chống glôcôm không phải loại thuốc chẹn beta, tiếp tục dùng thuốc này và thêm 1 giọt timolol 0,25% vào mắt bị bệnh, ngày 2 lần. Vào ngày hôm sau ngừng dùng thuốc chống glôcôm đã dùng trước đây và tiếp tục dùng timolol. Nếu cần liều cao hơn, thay bằng 1 giọt timolol 0,5% vào mỗi mắt bị bệnh, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Liều dùng như người lớn, nhưng không nên dùng cho trẻ < 2 tuổi.

Tương tác thuốc

Timolol làm tăng tác dụng của các thuốc: thuốc tác dụng lên thụ thể alpha, beta, thuốc chẹn alpha₁, alpha₂, amifostin, thuốc chống tăng huyết áp, phenothiazin, bupivacain, glycosid tim, fingolimod, insulin, lidocain, mepivacain, methacholin, midodrin, rituximab, sulfonilurê.

Tác dụng của timolol có thể tăng bởi các thuốc sau: abirateron acetat, thuốc ức chế acetylcholinesterase, aminoquinolin (thuốc chống sốt rét), amiodaron, anilidopiperidin opioid, phenothiazin, thuốc chẹn kênh calci (dihydropyridin và non dihydropyridin), thuốc ức chế CYP2D6 mạnh và vừa, darunavir, diazoxid, dipyridamol, disopyramid, dronedaron, floctafenin, thuốc ức chế MAO, pentoxifylin, thuốc ức chế 5-phosphodiesterase, propafenon, propafenon, thuốc tương tự prostacyclin, quinidin, reserpin, thuốc ức chế chọn lọc setoroniin.

Timolol có thể làm giảm tác dụng của thuốc tác dụng lên thụ thể beta₂, theophylin.

Tác dụng của timolol có thể giảm bởi các thuốc: barbiturat, thuốc hạ huyết áp, methylphenidat, thuốc chống viêm không steroid, rifamicin, yohimbin.

Mặc dù dung dịch nhỏ mắt timolol dùng đơn độc ít có hoặc không

có tác dụng trên đồng tử, nhưng nếu dùng phối hợp timolol với epinephrin đôi khi gây giãn đồng tử.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chưa có thông tin về quá liều do dùng thuốc nhỏ mắt timolol. Triệu chứng có thể như quá liều một thuốc chẹn thụ thể beta khác như là co thắt phế quản, hạ huyết áp, nhịp tim chậm và suy tim cấp.

Xử trí: Ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2020.

TINIDAZOL

Tên chung quốc tế: Tinidazole.

Mã ATC: J01XD02, P01AB02.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg; 500 mg.

Dược lực học

Tinidazol là dẫn chất nitroimidazol tương tự metronidazol nhưng thời gian tác dụng kéo dài hơn, có tác dụng kháng động vật nguyên sinh (kháng protozoa) và diệt vi khuẩn, đặc biệt là vi khuẩn kỵ khí. Tinidazol có tác dụng diệt amip gây bệnh ở đường ruột và ngoài ruột như trong áp xe gan do *Entamoeba histolytica* gây ra, đối với cả thể hoạt động và thể không hoạt động. Tinidazol có tác dụng diệt *Trichomonas vaginalis*, *G. duodenalis* (*Giardia lamblia* hoặc *Giardia intestinalis*). Ngoài ra, tinidazol còn tác dụng với các căn nguyên gây nhiễm trùng âm đạo như viêm âm đạo do *Hemophilus vaginalis* (*Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium*) và do các vi khuẩn kỵ khí (như *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Bacteroides* spp. *Atopobium vaginae*...). Thêm vào đó, tinidazol còn có tác dụng với các căn nguyên gây viêm niệu đạo không do lậu cầu (*Chlamydia*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *Ureaplasma*, các vi khuẩn đường ruột). Tinidazol còn có tác dụng với *Helicobacter pylori* nhưng tinidazol không có hoạt tính với phần lớn *Lactobacillus* thường cư trú ở âm đạo và đại tràng.

Cơ chế tác dụng: Nhóm nitro của tinidazol bị khử bởi dịch tiết từ tế bào *Trichomonas* và tạo gốc nitro tự do, gây ra hoạt tính kháng protozoa của thuốc. Tinidazol thâm vào trong tế bào vi khuẩn, giải phóng các nitrit và làm tổn thương DNA của vi khuẩn. Thêm vào đó, thuốc còn gây ra những thay đổi cơ bản trong DNA của vi khuẩn và làm đứt gãy chuỗi DNA trong tế bào. Cơ chế tác dụng của tinidazol đối với *Giardia* và *E. histolytica* chưa được biết rõ.

Kháng thuốc: Chưa có đánh giá khả năng phát triển tính kháng với tinidazol của *Giardia*, *E. histolytica*, hoặc các vi khuẩn có liên quan đến viêm âm đạo do vi khuẩn. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy một số chủng *T. vaginalis* bị giảm nhạy cảm với metronidazol cũng giảm nhạy cảm với tinidazol, tuy nhiên nồng độ tối thiểu gây chết (MLC- minimum lethal concentration) của tinidazol đối với những chủng này lại có thể thấp hơn MLC của metronidazol. Mặc dù tầm quan trọng đối với lâm sàng chưa rõ ràng, *Helicobacter pylori* kháng với tinidazol tăng lên ở một số khu vực trên thế giới, thậm chí một số vùng có tỷ lệ kháng lên tới 87%.

Dược động học

Hấp thu: Tinidazol được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Ở người lớn khỏe mạnh sau khi uống liều 2 g vào lúc đói, nồng độ đỉnh (C_{max}) trong huyết tương trung bình là $47,7 \pm 7,5$ microgam/ml, T_{max} trung bình (thời điểm đạt nồng độ cao nhất sau khi uống) là