

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

$1,6 \pm 0,7$ giờ và $AUC_{0-\infty}$ trung bình là $901,6 \pm 126,5$ microgam/giờ/ml. Nửa đời thải trừ của thuốc là $13,2 \pm 1,4$ giờ. Nồng độ thuốc bão hòa trong huyết tương đạt được sau 2,5 - 3 ngày dùng liều hàng ngày. Thức ăn làm chậm lại T_{max} khoảng 2 giờ và làm giảm C_{max} khoảng 10% so với uống lúc đói nhưng không ảnh hưởng đến AUC và $t_{1/2}$. Người khỏe mạnh uống tinidazol viên nén được nghiền nát trong sirô hương anh đào vào buổi sáng lúc đói không ảnh hưởng đến các thông số dược động học so với uống cả viên lúc đói.

Phân bố: Tinidazol được phân bố rộng rãi vào tất cả các mô và dịch cơ thể và qua được hàng rào máu - não. V_d đạt khoảng 50 lít. Chỉ có 12% tinidazol gắn vào protein huyết tương. Tinidazol qua được hàng rào nhau thai và tiết vào trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: Trước khi được bài tiết, tinidazol được chuyển hóa qua quá trình oxy hóa, hydroxyl hóa và liên hợp ở gan. Tinidazol tồn tại trong huyết tương khi điều trị chủ yếu ở dạng nguyên trạng và một lượng nhỏ chất chuyển hóa 2-hydroxymethyl. Tinidazol được chuyển dạng sinh học chủ yếu thông qua CYP3A4. Chưa có đánh giá về ảnh hưởng của tinidazol đến chuyển hóa các thuốc khác.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của thuốc là 12 - 14 giờ. Tinidazol được thải trừ qua gan và thận. Lượng tinidazol đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng chưa chuyển hóa (khoảng 20 - 25% liều uống). Thuốc được bài tiết trong phân khoảng 12%.

Đối với bệnh nhân suy thận: Dược động học của tinidazol ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận nặng ($Cl_{cr} < 22$ ml/phút) không khác biệt có ý nghĩa so với người khỏe mạnh. Tuy nhiên trong quá trình chạy thận nhân tạo, độ thanh thải tinidazol tăng lên, do đó nửa đời thải trừ giảm từ 12 giờ xuống còn 4,9 giờ. Sau 6 giờ lọc máu, khoảng 43% lượng tinidazol trong cơ thể bị đào thải. Dược động học của tinidazol chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc liên tục hàng ngày và bệnh nhân suy gan.

Chỉ định

Điều trị:

Bệnh do amip: Bệnh amip đường ruột hoặc áp xe gan do amip gây ra do *E. histolytica* ở người lớn và trẻ em từ 1 tháng tuổi.

Nhiễm *Giardia* ở người lớn và trẻ em từ 1 tháng tuổi.

Nhiễm *Trichomonas* sinh dục tiết niệu ở người lớn cả nam và nữ, trẻ em từ 1 tháng tuổi.

Nhiễm khuẩn âm đạo.

Nhiễm khuẩn niệu không do lậu cầu.

Nhiễm *H. pylori* gây loét dạ dày tá tràng.

Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí: Nhiễm khuẩn trong ổ bụng (viêm màng bụng, áp xe); nhiễm khuẩn phụ khoa (viêm nội mạc tử cung, viêm cơ nội mạc tử cung, áp xe vòi - buồng trứng); nhiễm khuẩn huyết; nhiễm khuẩn vết thương sau phẫu thuật; nhiễm khuẩn da và các mô mềm; nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới (viêm phổi, viêm màng phổi mù, áp xe phổi).

Viêm loét lợi cấp.

Dự phòng:

Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật do các vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt các nhiễm khuẩn liên quan tới phẫu thuật đại tràng, dạ dày - ruột và phụ khoa.

Dự phòng nhiễm khuẩn cho các nạn nhân bị xâm hại tình dục.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tinidazol hoặc các dẫn chất nitroimidazol khác.

Ba tháng đầu của thai kỳ.

Người đang cho con bú (không cho con bú trong thời gian đang dùng tinidazol và 3 ngày tiếp theo sau liều dùng cuối cùng).

Tiền sử rối loạn tạo máu.

Người bệnh có các rối loạn thần kinh thực thể.

Thận trọng

Trong thời gian điều trị với tinidazol không nên dùng bia rượu hoặc các chế phẩm có chứa alcol khác vì có thể có phản ứng giống disulfiram (đỏ bừng, co cứng bụng, nôn, tim đập nhanh). Tránh dùng bia rượu hoặc các chế phẩm có alcohol đến 72 giờ sau khi dùng liều tinidazol cuối cùng.

Các thuốc có cấu trúc hóa học tương tự có thể gây ra nhiều rối loạn thần kinh như chóng mặt, mất thăng bằng, rối loạn phối hợp hoặc điều hòa. Nếu trong quá trình điều trị bằng tinidazol, người bệnh có các dấu hiệu thần kinh bất thường phải ngừng điều trị.

Thận trọng với người có tiền sử hoặc có biểu hiện rối loạn tạo máu, có thể bị giảm bạch cầu tạm thời và giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Trong thời gian điều trị bằng tinidazol có thể xuất hiện nhiễm nấm *Candida* âm đạo phải điều trị bằng thuốc chống nấm.

Mặc dù chưa có dữ liệu đánh giá về tính sinh ung thư của tinidazol nhưng tính sinh ung thư đã được ghi nhận ở chuột cống và chuột nhắt khi dùng dài ngày bằng metronidazol. Do tinidazol có cấu trúc tương tự metronidazol nên cũng có tác dụng sinh học tương tự. Sử dụng tinidazol để điều trị dài ngày cần được xem xét cẩn thận.

Nếu chỉ định tinidazol khi không có bằng chứng rõ ràng về nhiễm khuẩn hoặc ngoài các chỉ định dự phòng sẽ không mang lại lợi ích cho bệnh nhân và tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

Mặc dù chưa có dữ liệu về dược động học của tinidazol ở người bị rối loạn chức năng gan, nhưng metronidazol (cũng có cấu trúc nitroimidazol) bị giảm thải trừ ở người suy gan, do đó cần thận trọng trong việc xác định liều sử dụng tinidazol ở bệnh nhân suy gan.

Thời kỳ mang thai

Tinidazol qua hàng rào nhau thai và vào tuần hoàn thai nhi, do đó chống chỉ định dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu. Chưa có bằng chứng tinidazol ảnh hưởng có hại trong giai đoạn sau của thai kỳ, nhưng cần phải cân nhắc giữa lợi ích của việc dùng thuốc với những khả năng gây hại cho bào thai và người mẹ ở ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

Chưa có bằng chứng đánh giá tính an toàn của tinidazol trên phụ nữ mang thai, kể cả thuốc dùng điều trị nhiễm khuẩn âm đạo ở phụ nữ mang thai, do đó không dùng tinidazol điều trị bệnh do *Trichomonas* hoặc nhiễm khuẩn âm đạo ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Tinidazol bài tiết qua sữa mẹ với nồng độ trong sữa tương đương với nồng độ trong huyết thanh. Sau khi uống thuốc 72 giờ có thể vẫn tìm thấy tinidazol trong sữa. Chống chỉ định ở người đang cho con bú và chỉ cho con bú ít nhất sau 3 ngày ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ bệnh nhân dùng tinidazol có ADR khi dùng liều đơn 2 g là 11% và khi dùng đa liều là 13,8% số bệnh nhân.

Thường gặp

Thần kinh: đau đầu (0,7 - 1,3%), mất thăng bằng, chóng mặt (0,5 - 1,1%).

Tiêu hóa: chán ăn (1,5 - 2,5%), nôn (3,2 - 4,5%), tiêu chảy, buồn nôn (3,2 - 4,5%), đau bụng, đầy bụng khó tiêu (1,4 - 1,8%).

Da và tổ chức dưới da: viêm da dị ứng, ngứa.

Toàn thân: mệt mỏi, suy nhược (1,1 - 2,1%).

Hiếm gặp

Máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu có hồi phục.

Thần kinh: trầm cảm.

Hô hấp: co thắt phế quản, khó thở, viêm họng.

Chưa xác định được tần suất

Máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu có hồi phục.

Miễn dịch: quá mẫn với thuốc.

Thần kinh: co giật, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, rối loạn cảm giác, mất điều hòa vận động.

Tim mạch: đánh trống ngực, bốc hỏa.

Tiêu hóa: viêm lưỡi, viêm niêm mạc miệng, lưỡi bản, nhiễm *Candida* miệng, tăng transaminase.

Da và tổ chức dưới da: phù mạch, mày đay.

Thận - tiết niệu: nước tiểu sẫm màu.

Cơ - xương - khớp: đau cơ, đau khớp.

Toàn thân: sốt, bốc hỏa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu thấy các dấu hiệu thần kinh bất thường.

Điều trị các phản ứng giống như của disulfiram chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Mặc dù hầu hết các phản ứng này thường tự hết và không có nguy cơ đe dọa tính mạng, nhưng nên điều trị tại nơi có sẵn các phương tiện và thuốc cấp cứu; vì loạn nhịp và hạ huyết áp nặng đôi khi xảy ra. Có thể xử lý các phản ứng nặng giống như trường hợp sốc. Có thể dùng các dung dịch điện giải hoặc huyết tương để duy trì tuần hoàn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tinidazol thường uống trong hoặc sau khi ăn để làm giảm ADR ở đường tiêu hoá. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

Không dùng đồ uống có chứa cồn trong thời gian điều trị tinidazol và 3 ngày sau liều cuối cùng.

Cách pha chế thành dạng hỗn dịch: đối với những người không nuốt được dạng viên nén, có thể nghiền viên thuốc trong sirô anh đào để uống. Cách làm: nghiền 4 viên tinidazol 500 mg thành bột, sau đó thêm 10 ml sirô anh đào và trộn cho đến khi nhuyễn. Đổ hỗn dịch vào trong lọ có màu nâu, có nắp và chia vạch, thêm sirô anh đào để được thể tích cuối cùng là 30 ml. Hỗn dịch này có thể ổn định ở nhiệt độ phòng trong 7 ngày. Trước khi dùng cần lắc kỹ lọ thuốc.

Liều dùng

Điều trị bệnh amip đường ruột: người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: uống 2 g/lần/ngày trong 3 ngày, trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: 50 - 60 mg/kg/ngày trong 3 ngày liên tiếp.

Điều trị áp xe gan do amip: Người lớn tổng liều (tối đa 12 g) phụ thuộc vào độc lực của *Entamoeba histolytica*. Liều hàng ngày uống 2 g/lần/ngày cùng với bữa ăn trong 3 - 6 ngày liên tiếp. Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: 50 - 60 mg/kg/ngày (tối đa 2 g) uống 1 lần, dùng liên tiếp trong 5 ngày; trẻ 12 - 17 tuổi: 1,5 - 2 g/lần/ngày trong 3 - 6 ngày.

Điều trị nhiễm Giardia: Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Uống một liều duy nhất 2 g. Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: Uống một liều duy nhất 50 - 75 mg/kg (tối đa 2 g), có thể dùng một liều nhắc lại nếu cần thiết.

Điều trị nhiễm Trichomonas sinh dục tiết niệu: Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Uống một liều duy nhất 2 g. Đồng thời cần điều trị tương tự cho cả bạn tình (vợ/chồng). Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: Uống một liều duy nhất 50 - 75 mg/kg (tối đa 2 g), có thể dùng 1 liều nhắc lại nếu cần thiết.

Điều trị nhiễm khuẩn âm đạo: Phụ nữ (không mang thai) uống liều 2 g mỗi ngày một lần vào bữa ăn, trong 2 ngày; hoặc uống liều 1 g mỗi ngày một lần vào bữa ăn, trong 5 ngày.

Nhiễm khuẩn niệu đạo không do lậu cầu thể hay tái phát: Người lớn uống liều duy nhất 2 g và điều trị đồng thời cho bạn tình.

Điều trị nhiễm H. pylori gây loét dạ dày tá tràng: Người lớn uống tinidazol 500 mg/lần \times 2 lần/ngày trong 7 ngày. Phối hợp với các thuốc khác trong phác đồ điều trị *H. pylori*: tinidazol + ức chế bơm proton + clarithromycin hoặc ức chế bơm proton + clarithromycin

+ amoxicilin + tinidazol.

Điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí: Người lớn ngày đầu uống 2 g, sau đó uống 1 g/lần \times 1 lần hàng ngày hoặc 500 mg/lần \times 2 lần/ngày. Thường điều trị trong 5 - 6 ngày, nhưng thời gian điều trị còn tùy thuộc vào kết quả lâm sàng; đặc biệt, khi điều trị triệt để nhiễm khuẩn ở một vài vị trí khó khăn, cần thiết phải kéo dài điều trị trên 7 ngày (cần theo dõi chặt chẽ lâm sàng và xét nghiệm).

Điều trị viêm loét lợi cấp: Người lớn uống một liều duy nhất 2 g tinidazol.

Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật do các vi khuẩn kỵ khí: Uống liều duy nhất 2 g trước phẫu thuật 12 giờ. Không có dữ liệu về tính an toàn cho trẻ em < 12 tuổi.

Dự phòng nhiễm khuẩn cho các nạn nhân bị xâm hại tình dục: Người lớn và trẻ vị thành niên, dùng 1 liều duy nhất 2 g tinidazol phối hợp với ceftriaxon tiêm bắp và azithromycin uống liều thông thường.

Điều chỉnh liều trong quá trình lọc máu/chạy thận nhân tạo: Nếu dùng tinidazol trong quá trình lọc máu, vào ngày người bệnh lọc máu, bổ sung một liều tương đương với 1/2 liều khuyến cáo sau khi kết thúc lọc máu.

Người cao tuổi: Không có khuyến cáo đặc biệt về liều, nhưng cần thận trọng khi lựa chọn liều vì tỷ lệ cao người cao tuổi có suy gan, suy thận, suy tim và các bệnh mắc kèm khác cần điều trị bằng thuốc.

Tương tác thuốc

Cho đến nay chưa có các nghiên cứu chính thức về tương tác của tinidazol với các thuốc khác, nhưng do cấu trúc nitroimidazol nên có các tương tác tương tự metronidazol.

Ảnh hưởng của tinidazol đến các thuốc khác

Warfarin và các thuốc uống chống đông coumarin: tinidazol có thể làm tăng tác dụng của warfarin và các thuốc uống chống đông coumarin do đó làm kéo dài thời gian prothrombin.

Alcohol: nước giải khát có alcohol và các chế phẩm có chứa ethanol, propylen glycol khi dùng kèm tinidazol có thể gây tăng độc tính (đỏ bừng, nhức đầu, co cứng cơ bụng, buồn nôn, hoặc nôn).

Disulfiram khi dùng cùng tinidazol có thể làm tăng độc tính trên hệ TKTW (các triệu chứng tâm thần, lú lẫn).

Lithi: metronidazol làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh. Cho đến nay chưa biết rõ tinidazol có chung tác dụng này với metronidazol hay không, nhưng nếu dùng lithi cùng với tinidazol sau vài ngày điều trị cần đo nồng độ lithi và creatinin huyết thanh để phát hiện độc tính tiềm ẩn của lithi.

Phenytoin, fosphenytoin: khi uống metronidazol cùng với phenytoin dạng tiêm tĩnh mạch làm tăng nửa đời thải trừ và giảm thanh thải phenytoin, nhưng phenytoin dạng uống không thấy bị ảnh hưởng dược động học.

Cyclosporin, tacrolimus khi dùng cùng metronidazol làm tăng nồng độ cyclosporin, tacrolimus. Do đó khi uống tinidazol cùng với các thuốc này cần theo dõi các dấu hiệu ức chế calcineurin liên quan đến độc tính.

Fluorouracil bị giảm thải trừ khi dùng cùng metronidazol, do đó làm tăng ADR mà không tăng tác dụng điều trị, cần tránh phối hợp tinidazol với fluorouracil.

Ảnh hưởng của các thuốc khác tới tinidazol

Các thuốc cảm ứng CYP3A4 (như phenobarbital, rifampicin, phenytoin, fosphenytoin): làm tăng thải trừ tinidazol nên làm giảm nồng độ tinidazol huyết tương.

Các thuốc ức chế CYP3A4 (như cimetidin, ketoconazol): Làm tăng nửa đời thải trừ và giảm thải trừ tinidazol, do đó tăng nồng độ tinidazol trong huyết tương.

Cholestyramin làm giảm sinh khả dụng của metronidazol đến 21%, do đó hạn chế đến mức tối thiểu việc dùng đồng thời tinidazol và

cholestyramin.

Oxytetracyclin đối kháng tác dụng với metronidazol, do đó không dùng phối hợp với tinidazol.

Ảnh hưởng của tinidazol đến xét nghiệm

Tinidazol cũng giống như metronidazol có thể gây nhiễu một số giá trị sinh hóa như AST, ALT, lactat dehydrogenase (LDH), triglycerid, hexokinase glucose.

Tinidazol có thể làm giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính tạm thời, khi tái trị bằng tinidazol cần xét nghiệm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay chưa có thông báo về quá liều cấp với thuốc này.

Triệu chứng: Ngộ độc nặng: Các triệu chứng ức chế hệ TKTW và động kinh hiếm xảy ra. Triệu chứng quá liều do dùng kinh niên thường là chóng mặt, song thị, mất định hướng, mất điều hòa và bệnh thần kinh cảm giác.

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

Ngộ độc nhẹ và vừa: Chỉ cần theo dõi lâm sàng.

Ngộ độc nặng: Có thể rửa dạ dày nếu người bệnh có mặt ngay sau khi uống lượng thuốc lớn quá liều, không bị nôn và không bị ức chế TKTW hoặc các cơn động kinh.

Ngộ độc nặng: Phải đặt ống khí quản qua miệng sớm để bảo vệ đường thông khí trong các trường hợp bị ức chế TKTW hoặc tái diễn động kinh.

Buồn nôn: Cho thuốc chống nôn để kiểm chế.

Nhịp tim nhanh: Tiêm truyền dịch nếu người bệnh không thể dung nạp các chất dịch. Nếu có biểu hiện bồn chồn do phản ứng giống disulfiram, có thể dùng benzodiazepin.

Phản ứng giống disulfiram: Giải quyết hạ huyết áp với dịch truyền tĩnh mạch, dùng thuốc tăng huyết áp tác dụng trực tiếp như epinephrin hoặc norepinephrin. Có thể dùng benzodiazepin cho các triệu chứng kích thích hoặc bồn chồn lo lắng. Fomepizol ức chế alcol dehydrogenase, ngăn chặn tạo acetaldehyd và về lý thuyết có thể có lợi cho việc điều trị các phản ứng giống disulfiram nặng, mặc dù kinh nghiệm về cách điều trị này vẫn còn hạn chế.

Theo dõi người bệnh: Theo dõi dấu hiệu sống và trạng thái tâm thần. Theo dõi các chất điện giải, glucose trong huyết thanh và các enzym gan ở người bệnh có triệu chứng.

Có thể loại tinidazol bằng lọc máu.

Cập nhật lần cuối: 2020.

TIOCONAZOL

Tên chung quốc tế: Tioconazole.

Mã ATC: D01AC07, G01AF08.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm dẫn chất imidazol (tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Mỡ bôi âm đạo: 6%, 6,5%.

Kem bôi âm đạo: 2%.

Dung dịch bôi móng: 283 mg/ml, 28%.

Dạng bôi ngoài: kem, thuốc bôi, thuốc bột 1%, 2%.

Viên đạn đặt âm đạo: 300 mg.

Viên nén đặt âm đạo: 100 mg.

Được lực học

Tioconazol là thuốc chống nấm phổ rộng thuộc nhóm imidazol, được dùng tại chỗ. Thuốc có tác dụng kìm hãm nấm, nhưng cũng có thể diệt nấm ở nồng độ cao. Thuốc ức chế tổng hợp ergosterol hoặc các sterol khác bằng cách ngăn chặn quá trình demethyl hóa

C-14, làm hư hại màng tế bào nấm và làm thay đổi tính thấm của màng, hậu quả là làm thất thoát các thành phần nội bào thiết yếu.

Thuốc có tác dụng diệt nấm ở nồng độ cao là nhờ tác dụng lý hóa trực tiếp đến màng tế bào nấm, cuối cùng là tiêu nấm. Tioconazol có hoạt tính diệt nấm cả ở giai đoạn nấm ngừng phát triển, nhưng mạnh nhất vào giai đoạn nấm phát triển nhanh nhất.

Tioconazol cũng có một số tác dụng kháng khuẩn. Tác dụng kháng khuẩn có thể tương tự tác dụng trực tiếp lý hóa của thuốc đối với nấm và có thể liên quan đến tương tác với acid béo không no có ở màng tế bào vi khuẩn.

Phổ tác dụng:

Nấm: *In vitro*, tioconazol chống phần lớn các chủng *Candida*, nấm ngoài da và các nấm khác, bao gồm *Aspergillus* và *Cryptococcus neoformans*. Ở nồng độ 0,06 - 12,5 microgam/ml thuốc ức chế phần lớn các chủng nhạy cảm như *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* và *C. tropicalis*.

In vitro: Tioconazol có tác dụng với phần lớn nấm ngoài da gây bệnh như *Epidermophyton floccosum*, *E. stockdaleae*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* và *T. tonsurans*. Những vi khuẩn này nhìn chung bị ức chế *in vitro* bởi tioconazol ở nồng độ 0,1 - 6,25 microgam/ml.

Các vi khuẩn, vi sinh vật khác:

Tioconazol có tác dụng trên một vài vi khuẩn Gram dương ưa khí và Gram âm ưa khí, *Trichomonas vaginalis*, *Lymphogranuloma venereum* và *Chlamydia trachomatis*. *In vitro*, ở nồng độ 0,4 - 16 microgam/ml thuốc ức chế *Gardnerella vaginalis*, nồng độ 1 - 8 microgam/ml ức chế *Corynebacterium minutissimum*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis* và một vài Streptococci. Thuốc chống một vài vi khuẩn Gram âm (ở nồng độ 2 - 16 microgam/ml *in vitro*) như *Helicobacter pylori*, *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* và *N. meningitidis*.

Kháng thuốc:

Một số chủng *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. tropicalis* và *C. Parapsilosis* đã kháng với tioconazol hoặc giảm độ nhạy đã được xác định. Nấm kháng tioconazol có thể kháng chéo với thuốc chống nấm nhóm azol khác, như clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol.

Được động học

Một lượng nhỏ tioconazol được hấp thu vào tuần hoàn sau khi đặt thuốc tại âm đạo trong vòng 2 - 8 giờ và không thấy trong huyết tương sau 24 giờ dùng thuốc. Thuốc tồn tại trong dịch âm đạo 24 - 72 giờ sau khi đặt âm đạo liều đơn. Nồng độ có tác dụng ức chế *Candida albicans* được duy trì trong 2 - 3 ngày sau liều đơn 300 mg. Thuốc được đào thải qua nước tiểu và phân. Không thấy tioconazol phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ bệnh nấm âm hộ - âm đạo gây ra bởi *Candida albicans* và các loại *Candida* khác.

Dùng ngoài da để điều trị nấm da lông, lang ben, nấm *Candida*.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc các dẫn chất imidazol chống nấm khác.

Thận trọng

Thuốc chỉ dùng tại chỗ. Không được bôi lên mắt hoặc uống.

Vì thuốc có thể làm hư hại bao cao su và màng ngăn âm đạo, do đó có thể làm mất tác dụng của chúng nên phải tránh sử dụng các biện pháp tránh thai này trong 3 ngày sau khi điều trị.

Thuốc mỡ âm đạo tioconazol có thể được sử dụng trong thời kỳ kinh nguyệt, nhưng nên sử dụng băng vệ sinh thay vì nút âm đạo; một số bác sĩ lâm sàng cho rằng việc sử dụng thuốc mỡ âm đạo bị trì hoãn cho đến khi hết kinh nguyệt.