

vậy có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy. Do đó, không nên dùng cho những đối tượng này.

Cần thận trọng khi kê đơn trimetazidin cho đối tượng bệnh nhân có mức độ nhạy cảm cao như bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, bệnh nhân trên 75 tuổi.

Trimetazidin không được khuyến khích dùng cho phụ nữ mang thai hay cho con bú (xem phần Thời kỳ mang thai và Thời kỳ cho con bú).

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng trimetazidin ở phụ nữ mang thai. Những kết quả nghiên cứu trên động vật chưa khẳng định chắc chắn có hay không tác dụng gây quái thai của trimetazidin. Chưa có đủ bằng chứng lâm sàng để loại trừ nguy cơ gây dị tật thai nhi. Tốt nhất không dùng trimetazidin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có bằng chứng về sự có mặt của trimetazidin trong sữa mẹ, do đó lựa chọn tốt nhất là không nên cho con bú trong suốt thời gian điều trị bằng trimetazidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Thần kinh: chóng mặt, đau đầu

Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Toàn thân: suy nhược.

Ngoài da: mẩn ngứa, mảy đay.

Hiếm gặp

Các rối loạn trên hệ tim mạch: đánh trống ngực, ngoại tâm thu, hồi hộp, tim đập nhanh. Hạ huyết áp động mạch, tụt huyết áp tư thế có thể dẫn đến khó chịu, chóng mặt hoặc ngã, đặc biệt ở các bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp, đờ cứng mắt.

Chưa xác định được tần suất

Thần kinh: triệu chứng Parkinson (run, vận động chậm và khó khăn, tăng trương lực cơ), dáng đi không vững, hội chứng chân không nghỉ, các rối loạn vận động có liên quan khác, thường có thể hồi phục sau khi dừng thuốc; rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, lơ mơ).

Tiêu hóa: táo bón.

Ngoài da: ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), phù mạch.

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu.

Gan mật: viêm gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Uống thuốc vào bữa ăn. Ngừng thuốc và theo dõi khi có các tác dụng phụ của thuốc, xử trí các triệu chứng và hỗ trợ huyết động khi có những dấu hiệu nặng.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Dạng viên nén bao phim 20 mg: Uống 1 viên/lần x 3 lần/ngày, uống cùng bữa ăn.

Dạng viên nén bao phim giải phóng kéo dài 35 mg, uống 1 viên/lần vào buổi sáng và buổi tối, uống cùng bữa ăn.

Nên đánh giá lại lợi ích của việc điều trị sau ba tháng và nên ngừng dùng trimetazidin nếu không có đáp ứng.

Người suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} từ 30 - 60 ml/phút):

Dạng viên nén bao phim 20 mg: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 20 mg/lần x 2 lần/ngày, sáng và tối, uống cùng bữa ăn.

Dạng viên nén bao phim giải phóng kéo dài 35 mg: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 35 mg dùng buổi sáng, uống cùng bữa ăn.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có thể có mức độ nhạy cảm trimetazidin cao hơn bình thường do sự suy giảm chức năng thận theo tuổi tác. Với người suy thận mức trung bình thì xem điều chỉnh liều ở trên. Cần thận trọng khi tính toán liều dùng đối với bệnh nhân cao tuổi (xem thêm phần Chống chỉ định và Thận trọng).

Trẻ em: Mức độ an toàn và hiệu quả của trimetazidin đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được đánh giá. Hiện không có dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Hiện nay chưa thấy có tương tác với thuốc nào được xác định. Trimetazidin không phải là một thuốc gây cảm ứng cũng như không phải là một thuốc gây ức chế enzym chuyển hóa thuốc ở gan và như vậy có nhiều khả năng trimetazidin không tương tác với nhiều thuốc chuyển hóa ở gan.

Dù sao vẫn cần thận trọng theo dõi khi phối hợp với một thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về các trường hợp quá liều với trimetazidin. Điều trị theo triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2021.

TRIMETHOPRIM

Tên chung quốc tế: Trimethoprim.

Mã ATC: J01EA01.

Loại thuốc: Kháng sinh dẫn chất diaminopyrimidin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg.

Hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml.

Dung dịch uống: 50 mg/5 ml (dùng dạng trimethoprim hydroclorid, hàm lượng tính theo trimethoprim).

Dược lực học

Cơ chế tác dụng: Trimethoprim là một kháng sinh dẫn chất diaminopyrimidin, có tác dụng lên chuỗi phản ứng acid folic ở vi khuẩn: Ức chế quá trình khử acid dihydrofolic thành acid tetrahydrofolic do ức chế enzym dihydrofolat-reductase (DHFR). Ngoài ức chế sự tạo thành acid tetrahydrofolic là dạng chuyển hóa có hoạt tính của acid folic, trimethoprim cũng ức chế tổng hợp acid amino, purin, thymidin và DNA là các thành phần thiết yếu của vi khuẩn. Trimethoprim có tác dụng kim khuẩn trong trường hợp thiếu thymine hay thiamin ngoại sinh, sự phát triển của vi khuẩn bị ức chế, khi đó trimethoprim được xem là chất kim khuẩn. Trường hợp khác, khi có mặt methionin, glycin và purin hay nucleotid purin, trimethoprim lại có hoạt tính diệt khuẩn. Trimethoprim ức chế enzym DHFR của ký sinh trùng sốt rét mạnh hơn 2 000 lần enzym này ở người và ức chế DHFR của vi khuẩn mạnh hơn 60 000 lần enzym này trên người.

Phổ tác dụng: Trimethoprim có hoạt tính trên nhiều loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương hiếu khí.

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí: Trimethoprim có hoạt tính *in vitro* đối với các chủng *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus coagulase* âm tính (gồm cả *S. saprophyticus*), *Streptococcus pneumoniae*, liên cầu beta tan huyết nhóm A (*Streptococcus pyogenes*). Một số chủng *Enterococcus* như *E. faecalis* đã kháng trimethoprim.

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: Trimethoprim có hoạt tính *in vitro* đối với hầu hết vi khuẩn trong họ Enterobacteriaceae, bao gồm *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* và *Shigella*. Các vi khuẩn kém nhạy cảm hơn với trimethoprim là *Providencia*, *Serratia* và các chủng *Proteus* khác *P. mirabilis*. Trimethoprim có hoạt tính *in vitro* đối với hầu hết các chủng *Haemophilus influenzae*, gồm cả những chủng kháng ampicilin.

Trimethoprim không có tác dụng đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Nocardia*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Treponema pallidum*, *Brucella abortis*. Trên vi khuẩn kỵ khí, trimethoprim hầu như không có hoạt tính đối với *Bacteroides* và các chủng kỵ khí bắt buộc như *Clostridium*, *Fusobacterium* và *Lactobacillus*.

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng trimethoprim có thể do nhiều cơ chế. Phổ biến nhất là kháng do đột biến ở nhiễm sắc thể, làm tăng sản xuất enzym DHFR hoặc enzym DHFR giảm nhạy cảm với trimethoprim, hoặc tăng hoạt tính của enzym DHFR. Gen kháng thuốc có thể được truyền qua trung gian plasmid, các gen như vậy có thể sát nhập vào nhiễm sắc thể thông qua transposon. Kháng thuốc cũng có thể do vi khuẩn làm giảm tính thấm của thuốc qua thành tế bào (ví dụ *Pseudomonas aeruginosa*).

Moraxella catarrhalis được ghi nhận kháng trimethoprim *in vitro*. Các chủng *Enterobacteriaceae* kháng trimethoprim, đặc biệt là *Escherichia coli*, *Klebsiella* và *Proteus* đã xuất hiện trên lâm sàng. Độ nhạy cảm của các chủng *Klebsiella* và *Proteus in vitro* vốn chỉ ở mức độ trung bình khi khởi đầu điều trị nên rất dễ kháng trong thời gian điều trị. Những chủng *Enterobacteriaceae* và *S. pneumonia* kháng trimethoprim nhưng còn nhạy với các sulfonamid và penicilin đã được ghi nhận. Các chủng *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* và *Salmonella typhi* kháng trimethoprim đã được ghi nhận.

Kháng thuốc có thể xảy ra nhanh hơn khi trimethoprim dùng đơn độc so với khi phối hợp với sulfonamid (như sulfamethoxazol), nhưng điều này chưa được chứng minh rõ ràng.

Tác dụng hiệp đồng: Trimethoprim có tác dụng hiệp đồng *in vitro* mạnh với các sulfonamid trên nhiều chủng vi khuẩn vì cơ chế tác dụng của các thuốc này có tính chất bổ sung lẫn nhau, tác động đến các giai đoạn khác nhau trong chuyển hóa folat. Hiện có nhiều chế phẩm phối hợp cố định liều giữa trimethoprim với nhiều sulfonamid, phổ biến là trimethoprim-sulfamethoxazol với tỷ lệ phối hợp là 1/5. Tác dụng hiệp đồng còn được ghi nhận giữa trimethoprim với rifampicin và các kháng sinh polymyxin.

Được động học

Hấp thu: Trimethoprim được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong máu là 1; 1,6 và 2 microgam/ml sau khi uống từ 1 - 4 giờ một liều 100 mg, 160 mg và 200 mg tương ứng. Khi dùng đa liều, nồng độ đỉnh của thuốc ở trạng thái ổn định cao hơn 50% so với nồng độ đỉnh đạt được khi dùng một liều. Nồng độ đáy ở trạng thái ổn định là 1,2 - 3,2 microgam/ml sau khi uống 160 mg trimethoprim mỗi 12 giờ ở người lớn có chức năng thận bình thường. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu thuốc này, do đó AUC có thể giảm đến 20%.

Phân bố: Tỷ lệ trimethoprim gắn với protein huyết tương khoảng 44 - 46%. Trimethoprim phân bố rộng rãi trong nhiều mô và các dịch cơ thể bao gồm thận, gan, mật, xương, phổi, dịch phế quản, nước bọt, dịch tai giữa, thủy dịch, mô và dịch tuyến tiền liệt, dịch não tủy, tinh dịch và dịch âm đạo. Thể tích phân bố (V_d) của trimethoprim là 0,7 - 1,5 lít/kg, V_d ở trẻ em thấp hơn một chút so với người lớn. Nồng độ trimethoprim trong dịch não tủy khi màng não chưa viêm bằng 20 - 44% và 13 - 34% nồng độ trong huyết thanh ở cùng thời điểm sau khi dùng thuốc này qua đường tĩnh mạch và đường uống. Nồng độ trimethoprim trong dịch não tủy tăng lên khi màng não bị viêm. Nồng độ thuốc ở dịch tai giữa, dịch tuyến tiền liệt và dịch âm đạo lần lượt xấp xỉ 75, 200 và 160% nồng độ thuốc trong huyết thanh ở cùng thời điểm. Trimethoprim đi qua được hàng rào nhau thai, do đó có thể đạt nồng độ trong dịch ối xấp xỉ 80% trong huyết thanh. Trimethoprim bài tiết dễ dàng vào sữa mẹ, đạt nồng độ trong sữa xấp xỉ 120% trong huyết thanh.

Chuyển hóa: Khoảng 10 - 20% lượng trimethoprim trong cơ thể được chuyển hóa ở gan, tạo thành các chất chuyển hóa oxyd và

hydroxyl.

Thải trừ: Trimethoprim được thải trừ nhanh vào nước tiểu thông qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận, 80% được bài tiết dưới dạng không đổi. Khoảng 40 - 60% liều thuốc được đào thải qua thận trong 24 giờ, ở trẻ em tỷ lệ này là khoảng 30%. Chỉ một lượng nhỏ thuốc (dưới 4%) được thải trừ qua phân. Trimethoprim có thể bị thải loại qua lọc máu, nhưng không bị thải loại qua thẩm phân phúc mạc. Nửa đời thải trừ của trimethoprim là 8 - 10 giờ ở người lớn có chức năng thận bình thường; nửa đời thải trừ tăng đến 15 hoặc trên 26 giờ ở người lớn có độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) 10 - 30 hoặc 0 - 10 ml/phút. Ở trẻ em dưới 1 tuổi và 1 - 10 tuổi, nửa đời thải trừ của trimethoprim lần lượt là 7,7 và 5,5 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở người lớn và trẻ em do các chủng nhạy cảm.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp ở người lớn và trẻ em do các chủng nhạy cảm.

Viêm tai giữa cấp ở trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên do các chủng *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* nhạy cảm.

Dự phòng nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái phát ở người lớn và trẻ em.

Chống chỉ định

Quá mẫn với trimethoprim.

Suy gan nặng, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic và các rối loạn tạo máu khác.

Thận trọng

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận: Cần theo dõi chức năng thận, hiệu chỉnh liều khi cần để đề phòng tích lũy và ngộ độc. Giảm sát nồng độ các chất điện giải, đặc biệt khi dùng thuốc kéo dài. Chỉ nên dùng thuốc cho bệnh nhân lọc máu khi có giám sát của chuyên gia y tế. Một số nhà sản xuất khuyến cáo không được dùng trimethoprim cho bệnh nhân có Cl_{cr} dưới 15 ml/phút.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Cần thận trọng khi sử dụng cho người bị bệnh gan nặng vì sự hấp thu và chuyển hóa thuốc bị thay đổi.

Ảnh hưởng lên quá trình tạo máu: Trimethoprim có thể ức chế quá trình tạo máu. Cần thực hiện các xét nghiệm huyết học thường xuyên trên bệnh nhân điều trị kéo dài và bệnh nhân thiếu hụt folat (ví dụ người cao tuổi) để kiểm tra nguy cơ thiếu máu bất sản. Mặc dù trimethoprim có thể tác động lên chuyển hóa folat nhưng hiếm khi ảnh hưởng đến quá trình tạo máu khi dùng ở liều khuyến cáo. Nếu có bất thường trong xét nghiệm máu, có thể dùng acid folic để gây đảo ngược tác dụng này. Người già dễ nhạy cảm với nguy cơ thiếu máu bất sản, do đó nên dùng trimethoprim ở liều thấp. Nếu có bằng chứng về sự thiếu hụt acid folic, nên bổ sung calci folinat và kiểm tra đáp ứng bằng các xét nghiệm huyết học. Ngừng trimethoprim nếu cần.

Ảnh hưởng lên điện giải: Tăng kali huyết đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị trimethoprim, do đó cần giám sát điện giải trên bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết. Những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết bao gồm bệnh nhân suy giảm chức năng thận, đái tháo đường kiểm soát kém, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali, các chế phẩm chứa muối kali, các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (ức chế enzym chuyển angiotensin, chẹn thụ thể renin-angiotensin), hoặc các thuốc gây tăng kali huyết khác (heparin).

Bệnh nhân đã mắc hoặc nghi ngờ rối loạn porphyrin cấp, không nên sử dụng trimethoprim.

Dạng hỗn dịch của trimethoprim có chứa fructose không sử dụng cho bệnh nhân không dung nạp fructose. Dạng viên nén có chứa tá

được lactose nên không sử dụng cho bệnh nhân: không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc giảm hấp thu glucose-galactose.

Tương tác thuốc với phenytoin: Trimethoprim có thể ức chế enzym chuyển hóa phenytoin, ở liều thông thường có thể gây tăng nửa đời thải trừ của phenytoin 51% và giảm tốc độ thanh thải phenytoin 30%. Khi sử dụng phối hợp với phenytoin, cần lưu ý tác dụng và độc tính có thể tăng lên.

Tương tác với các test thử: Trimethoprim có thể ảnh hưởng đến kết quả định lượng nồng độ methotrexat trong huyết thanh do cạnh tranh với protein trong test thử khi enzym được sử dụng là dihydrofolat reductase của vi khuẩn. Kết quả định lượng không bị ảnh hưởng nếu nồng độ methotrexat được đo bằng phương pháp miễn dịch. Trimethoprim có thể ảnh hưởng đến phản ứng Jaffe khi định lượng creatinin, có thể khiến kết quả định lượng cao hơn thực tế.

Không dùng thuốc cho trẻ dưới 6 tuần tuổi. Chưa có bằng chứng về hiệu quả điều trị viêm tai giữa ở trẻ sơ sinh dưới 6 tháng tuổi.

Thời kỳ mang thai

Thí nghiệm trên chuột và thỏ cho thấy dùng trimethoprim liều cao làm tăng tỷ lệ chết thai và dị tật ở con non. Bằng chứng trên người chưa đầy đủ, nhưng một số nghiên cứu quan sát không phát hiện mối liên quan giữa việc sử dụng trimethoprim và những bất thường ở thai và trẻ sau sinh. Tuy nhiên, do trimethoprim có thể tác động lên chuyển hóa acid folic, nên thuốc vẫn có nguy cơ gây hại cho thai, do đó chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi đã cân nhắc lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Trimethoprim được bài tiết vào sữa. Do thuốc có thể tác động lên chuyển hóa acid folic nên không loại trừ khả năng gây hại của thuốc cho trẻ đang bú mẹ khi mẹ dùng thuốc ở liều điều trị. Thận trọng khi sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú, không cần ngừng cho con bú nếu mẹ dùng thuốc trong thời gian ngắn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Chuyển hóa: tăng kali huyết.

Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Da: ngứa, phát ban.

Nhiễm trùng: phát triển quá mức nấm *Monilia*.

Thần kinh: đau đầu.

Ít gặp

Toàn thân: mờ mắt, chóng mặt.

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Rất hiếm gặp

Máu và bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, giảm hồng cầu, suy tủy xương, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu huyết tán, tăng bạch cầu ura acid, ban xuất huyết, tán huyết.

Miễn dịch: mẫn cảm, phản vệ, phù mạch, sốt do thuốc, viêm mạch dị ứng giống ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm nút quanh động mạch, lupus ban đỏ hệ thống.

Chuyển hóa: hạ đường huyết, hạ natri huyết, chán ăn.

Tâm thần: trầm cảm, ảo giác, trạng thái lú lẫn, kích động, lo âu, hành vi bất thường, mất ngủ và gặp ác mộng.

Thần kinh: rối loạn vận động, viêm màng não vô khuẩn, run, mất điều hoà, chóng mặt, thờ ơ, ngất, dị cảm, cảm giác khác thường, co giật, viêm dây thần kinh ngoại biên, chóng mặt, ù tai.

Mắt: viêm màng bồ đào.

Hô hấp: ho, thở nông, khô khè, chảy máu cam.

Tiêu hóa: táo bón, viêm lưỡi, viêm miệng, viêm đại tràng giả mạc, viêm tụy.

Da: bong tróc da, hội chứng Stevens-Johnson, nhạy cảm ánh sáng, hồng ban cố định nhiễm sắc, ban đỏ đa dạng, ban đỏ dạng nút, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Cơ xương: đau khớp, đau cơ.

Thận và tiết niệu: suy thận, tiểu ra máu.

Chưa xác định được tần suất

Máu và bạch huyết: thiếu máu hồng cầu không lồ, thiếu máu do tăng methemoglobin.

Tiêu hóa: đau miệng, rối loạn tiêu hóa.

Gan mật: tăng enzym gan nhóm transaminase, tăng bilirubin, vàng da, ú mật, hoại tử gan.

Da: hội chứng Lyell, ngứa.

Thận và tiết niệu: tăng nồng độ creatinin huyết thanh và nitơ urê trong máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu có biểu hiện ngoại ban, vì có thể là dấu hiệu ban đầu của hội chứng Stevens-Johnson. Ngừng thuốc nếu có dấu hiệu thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ và suy tủy; dùng acid folic hoặc calci folinat để phục hồi công thức máu về bình thường. Viêm màng não vô khuẩn có thể phục hồi nhanh sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc được dùng đường uống. Đối với trẻ dưới 6 tuổi dùng dạng dung dịch hoặc hỗn dịch, không dùng dạng viên nén.

Liều lượng

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn đường hô hấp ở người lớn và trẻ em:

Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: 200 mg mỗi 12 giờ.

Trẻ em 6 - 11 tuổi: 100 mg mỗi 12 giờ.

Trẻ em 6 tháng - 5 tuổi: 50 mg mỗi 12 giờ.

Trẻ em 6 tuần - 5 tháng: 25 mg mỗi 12 giờ.

Thời gian điều trị từ 3 ngày đến 2 tuần tùy thuộc vị trí nhiễm khuẩn và mức độ nặng.

Một số nhà sản xuất khuyến cáo liều dùng của trimethoprim cho nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp tính ở người lớn là 100 mg mỗi 12 giờ hoặc 200 mg mỗi 24 giờ, trong 10 ngày.

Viêm tai giữa cấp ở trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên:

Liều dùng: 10 mg/kg chia 2 lần/ngày, trong 10 ngày.

Dự phòng nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát ở người lớn và trẻ em:

Người lớn và trẻ ≥ 12 tuổi: 100 mg/ngày vào buổi tối.

Trẻ em 6 - 11 tuổi: 50 mg/ngày, uống vào buổi tối.

Trẻ em 6 tháng - 5 tuổi: 25 mg/ngày, uống vào buổi tối.

Trẻ em 6 tuần - 5 tháng: 12,5 mg/ngày, uống vào buổi tối.

Bệnh nhân (người lớn, trẻ em) suy giảm chức năng thận: cần hiệu chỉnh liều theo tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR). Khi eGFR < 30 ml/phút/1,73 m² nhưng nếu eGFR từ 15 - 30 ml/phút/1,73 m² cần giữ nguyên liều trong 3 ngày đầu sau đó giảm nửa liều, khoảng cách liều 12 giờ; nếu eGFR < 15 ml/phút/1,73 m² cần giảm nửa liều, khoảng cách liều 12 giờ.

Một số nhà sản xuất khuyến cáo không được dùng cho người có $Cl_{cr} < 15$ ml/phút.

Tương tác thuốc

Trimethoprim có thể gây tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc: Trimethoprim gây tăng nồng độ phenytoin, digoxin và procainamid trong máu.

Gây tăng tác dụng hạ đường huyết của repaglinid.

Gây tăng tác dụng chống đông của thuốc chống đông như: wafarin và các dẫn chất coumarin khác.

Gây tăng tác dụng đối kháng folat nhưng tăng nguy cơ gây thiếu hụt acid folic của các chất đối kháng folat như methotrexat, pyrimethamin.

Trimethoprim phối hợp với một số thuốc sau có thể gây tăng độc tính:

Với ciclosporin gây tăng nguy cơ độc tính trên thận.

Với thuốc chống co giật gây tăng nguy cơ thiếu hụt acid folic.

Với các chất ức chế tùy xương gây tăng nguy cơ suy tủy xương.

Với các thuốc azathioprin, mercaptopurin gây tăng nguy cơ độc tính trên máu.

Với các thuốc lợi tiểu, đặc biệt các thuốc lợi tiểu thiazid và khi dùng trên người cao tuổi: gây tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.

Trimethoprim phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chế phẩm có chứa muối kali, chất ức chế hệ renin-angiotensin (ức chế enzym chuyển angiotensin, chẹn thụ thể renin-angiotensin) và các thuốc gây tăng kali khác (heparin) đều dẫn đến tăng nồng độ kali trong huyết thanh.

Thuốc làm tăng nồng độ của trimethoprim: dùng đồng thời trimethoprim với dapson có thể gây tăng nồng độ, tác dụng và ADR của cả 2 thuốc.

Thuốc có thể làm giảm nồng độ của trimethoprim: rifampicin.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc cấp

Triệu chứng: Có thể xuất hiện sau khi uống từ 1 g trở lên, bao gồm buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, trầm cảm, suy tủy.

Xử trí: Rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ. Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Lọc máu có hiệu quả tương đối, thẩm phân màng bụng không hiệu quả thải loại trimethoprim.

Ngộ độc mạn

Triệu chứng: Sử dụng trimethoprim ở liều cao và/hoặc kéo dài có thể gây suy tủy, các dấu hiệu là giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Xử trí: Ngừng sử dụng trimethoprim, tiêm tĩnh mạch acid folic để hồi phục lại chức năng tạo máu bình thường.

Cập nhật lần cuối: 2020.

TRIPROLIDIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Triprolidine hydrochloride.

Mã ATC: R06AX07.

Loại thuốc: Kháng histamin thế hệ 1, chất đối kháng thụ thể H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg.

Dung dịch uống: 1,25 mg/ml.

Sirô: 0,25 mg/ml.

Dạng kết hợp: Sirô triprolidin hydroclorid 1,25 mg + pseudoephedrin hydroclorid 30 mg/ml, dung dịch uống triprolidin hydroclorid 1,25 mg + pseudoephedrin hydroclorid 45 mg/ml, viên nén triprolidin hydroclorid 2,5 mg + pseudoephedrin hydroclorid 60 mg.

Dược lực học

Triprolidin hydroclorid, một dẫn chất của propylamin (alkylamin), là một thuốc kháng histamin thế hệ 1. Triprolidin ức chế tác dụng của histamin do ức chế thụ thể H₁, cũng có tác dụng gây buồn ngủ nhẹ và kháng muscarin. Thuốc được coi là tương đối ít gây an thần (ngủ) hơn các kháng histamin truyền thống dẫn xuất từ ethanolamin, phenothiazin và ethylendiamin. Triprolidin có nửa đời thải trừ và thời gian tác dụng ngắn hơn so với đa số các kháng histamin alkylamin khác.

Triprolidin được dùng theo đường uống để điều trị triệu chứng một số bệnh dị ứng và thường được phối hợp với một số thuốc khác để điều trị ho, cảm lạnh.

Ngoài ra triprolidin hydroclorid cũng được dùng bôi ngoài da, tuy

nhiên có nguy cơ gây mẫn cảm.

Dược động học

Sau khi uống, thuốc được hấp thu tốt ở ống tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc. Thuốc được chuyển hóa ở gan. Tác dụng xuất hiện 15 - 60 phút sau khi uống thuốc và kéo dài từ 4 - 6 giờ. Một nửa liều uống được carboxyl hóa và được đào thải theo nước tiểu. Nửa đời của thuốc là 3 - 5 giờ hoặc hơn. Thuốc phân bố được vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị các triệu chứng của dị ứng như mày đay, viêm mũi dị ứng, ngứa. Triprolidin và pseudoephedrin hydroclorid thường được kết hợp để điều trị viêm mũi. Triprolidin cũng có mặt trong nhiều chế phẩm chữa triệu chứng ho và cảm lạnh.

Chống chỉ định

Dị ứng với triprolidin.

Con hen cấp.

Glôcôm góc đóng.

Đang được điều trị bằng thuốc ức chế monoaminoxidase hoặc mới ngừng dùng thuốc này chưa được hai tuần (nếu dùng triprolidin phối hợp với pseudoephedrin).

Trẻ em dưới 4 tháng tuổi.

Thận trọng

Tình trạng buồn ngủ là vấn đề chủ yếu khi dùng thuốc. Cần thận trọng khi dùng cho người điều khiển xe, vận hành máy...

Người bị suy gan nặng hoặc uống rượu khi dùng thuốc sẽ làm tăng nguy cơ gây buồn ngủ.

Cần thận trọng khi dùng triprolidin cho người bị suy thận và phải giảm liều.

Do có tác dụng kháng muscarin nên cần phải thận trọng khi dùng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt, bí tiểu tiện, hẹp môn vị tá tràng. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người bị động kinh do đôi khi gây co giật.

Trẻ nhỏ và người trên 60 tuổi dễ bị các tác dụng phụ của thuốc (ức chế TKTW và hạ huyết áp) và các triệu chứng thường nặng hơn nên khi dùng phải thận trọng.

Cần thận trọng khi dùng dạng phối hợp triprolidin với pseudoephedrin cho người tăng huyết áp, có bệnh tim, cường giáp, đái tháo đường, gây mê bằng thuốc gây mê halogen bay hơi.

Phải ngừng uống triprolidin 4 ngày trước khi làm phản ứng dị ứng bì.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có dị dạng thai hoặc độc lên thai ở một số phụ nữ mang thai dùng triprolidin. Tuy nhiên dữ liệu về tác dụng của thuốc trên phụ nữ mang thai còn ít, chưa đủ để kết luận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết qua sữa mẹ. Chưa có số liệu ghi nhận có ADR đến trẻ bú mẹ khi người mẹ đang cho con bú dùng triprolidin hydroclorid. Có thể dùng thuốc cho mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp hoặc rất thường gặp

Toàn thân: buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi, phối hợp kém.

Ít gặp

Mắt: nhìn mờ.

Tiết niệu: bí tiểu tiện, tiểu tiện ít.

Tiêu hóa: khô miệng, mũi, họng.

Toàn thân: cảm giác tức ngực, đau đầu.

Các tác dụng này là do tác dụng kháng muscarinic của thuốc.

Hiếm gặp hoặc rất hiếm gặp

Máu: giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết.