SỞ Y TẾ QUẢNG BÌNH

BỆNH VIỆN ĐK LỆ THUỶ

**THÔNG TIN THUỐC MỚI NĂM 2021**

**I. DANH MỤC THUỐC MỚI:**

**1. CERAAPIX 1G**

- Thành phần: Cefoperazon 1g

- Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefoperazon là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, có tác dụng diệt khuẩn do ức chế sự tổng hợp thành của tế bào vi khuẩn đang phát triển và phân chia.

Cefoperazon là kháng sinh dùng theo đường tiêm có tác dụng kháng khuẩn tương tự ceftazidim.

Cefoperazon rất vững bền trước các beta - lactamase được tạo thành ở hầu hết các vi khuẩn Gram âm. Do đó, cefoperazon có hoạt tính mạnh trên phổ rộng của vi khuẩn Gram âm, bao gồm các chủng *N. gonorrhoeae* tiết penicilinase và hầu hết các dòng *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Morganella, Providencia, Salmonella, Shigella, và Serratia* spp*.*). Cefoperazon tác dụng chống *Enterobacteriaceae* yếu hơn các cephalosporin khác thuộc thế hệ 3. Cefoperazon thường có tác dụng chống các vi khuẩn kháng với các kháng sinh beta - lactam khác.

Các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm khác gồm có *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis,* và *Neisseria* spp*.* Các chủng *Pseudomonas aeruginosa, Serratia* và *Enterobacter* sau một thời gian tiếp xúc các cephalosporin có thể sinh beta - lactamase tạo ra sự kháng thuốc, mà biểu hiện có thể chậm. In vitro, hầu hết các chủng *Ps. aeruginosa* chỉ nhạy cảm với những nồng độ cao của cefoperazon.

Ngoài ra, cefoperazon còn cho thấy có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương bao gồm hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, Streptococcus* nhóm A, và B, *Streptococcus viridans* và *Streptococcus pneumoniae*. In vitro, cefoperazon có tác dụng phần nào trên một số chủng *Enterococci*. Nhưng nói chung tác dụng của cefoperazon trên các cầu khuẩn Gram dương kém hơn các cephalosporin thế hệ thứ nhất và thế hệ thứ hai.

Cefoperazon có tác dụng trên một số vi khuẩn kị khí bao gồm *Peptococcus, Peptostreptococcus,* các chủng *Clostridium, Bacteroides fragilis*, và các chủng *Bacteroides.* Hoạt tính của cefoperazon, đặc biệt là đối với các chủng *Enterobacteriaceae* và *Bacteroides,* tăng lên với sự hiện diện của chất ức chế beta - lactamase sulbactam nhưng *Ps. aeruginosa* kháng thuốc thì không nhạy cảm với sự kết hợp này.

Không có cephalosporin nào được coi là có tác dụng với các chủng *Enterococcus,* các chủng *Listeria, Chlamydia, Clostridium difficile,* hoặc các chủng *Staph. epidermidis* hoặc *Staph. aureus* kháng methicilin. Cefoperazon không có tác dụng với *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin.

*Dược động học*

Cefoperazon không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải dùng đường tiêm.

Thuốc tiêm cefoperazon là dạng muối natri cefoperazon. Tiêm bắp các liều 1 g hoặc 2 g cefoperazon, nồng độ đỉnh huyết tương tương ứng là 65 và 97 microgam/ml sau 1 đến 2 giờ. Tiêm tĩnh mạch, 15 đến 20 phút sau, nồng độ đỉnh huyết tương gấp 2 - 3 lần nồng độ đỉnh huyết tương của tiêm bắp. Nửa đời của cefoperazon trong huyết tương là khoảng 2 giờ, thời gian này kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở người bệnh bị bệnh gan hoặc đường mật. Cefoperazon gắn kết với protein huyết tương từ 82 đến 93%, tùy theo nồng độ.

Cefoperazon phân bố rộng khắp trong các mô và dịch của cơ thể. Thể tích phân bố biểu kiến của cefoperazon ở người lớn khoảng 10 - 13 lít/ kg, và ở trẻ sơ sinh khoảng 0,5 lít/ kg. Cefoperazon thường kém thâm nhập vào dịch não tủy, nhưng khi màng não bị viêm thì nồng độ thâm nhập thay đổi. Cefoperazon qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp.

Cefoperazon thải trừ chủ yếu ở mật (70% đến 75%) và nhanh chóng đạt được nồng độ cao trong mật. Cefoperazon thải trừ trong nước tiểu chủ yếu qua lọc cầu thận. Ðến 30% liều sử dụng thải trừ trong nước tiểu ở dạng không đổi trong vòng 12 đến 24 giờ; ở người bị bệnh gan hoặc mật, tỷ lệ thải trừ trong nước tiểu tăng. Cefoperazon A là sản phẩm phân hủy ít có tác dụng hơn cefoperazon và được tìm thấy rất ít *in vivo.*

* Chỉ định

Cefoperazon được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn Gram âm, Gram dương nhạy cảm và các vi khuẩn đã kháng các kháng sinh beta - lactam khác.

Cefoperazon được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn sau: Chủ yếu là các nhiễm khuẩn đường mật, đường hô hấp trên và dưới, da và mô mềm, xương khớp, thận và đường tiết niệu, viêm vùng chậu và nhiễm khuẩn sản phụ khoa, viêm phúc mạc và các nhiễm khuẩn trong ổ bụng; nhiễm khuẩn huyết, bệnh lậu.

*Chú thích:* Nói chung không nên dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương khi có thể dùng penicilin hay cephalosporin thế hệ 1.

Mặc dù phần lớn các mẫu phân lập từ lâm sàng của các chủng *Enterococcus* không nhạy cảm với cefoperazon nhưng lại rơi vào đúng trong vùng nhạy cảm trung gian và kháng vừa phải với cefoperazon, trong lâm sàng điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* bằng cefoperazon vẫn có kết quả*,* nhất là các nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn. Cần phải thận trọng khi dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* và phải đủ nồng độ cefoperazon trong huyết thanh.

Có thể dùng cefoperazon làm thuốc thay thế có hiệu quả cho một loại penicilin phổ rộng kết hợp hoặc không kết hợp với aminoglycosid để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* ở những người bệnh quá mẫn với penicilin.

Nếu dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* thì nên kết hợp với một aminoglycosid.

Lưu ý: Cần phải tiến hành làm kháng sinh đồ trước và trong khi điều trị.

* Chống chỉ định

Cefoperazon chống chỉ định với người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

* Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefoperazon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Vì đã thấy có phản ứng chéo quá mẫn (bao gồm sốc phản vệ) xảy ra trong số các người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta - lactam, nên dùng cefoperazon phải thận trọng, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng sốc phản vệ trong lần dùng thuốc đầu tiên, và sẵn sàng mọi thứ để điều trị sốc phản vệ nếu người bệnh trước đây đã dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, với cefoperazon phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.

Sử dụng cefoperazon dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, phải ngừng sử dụng thuốc.

Ðã có báo cáo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng; vì vậy cần phải quan tâm tới việc chẩn đoán bệnh này và điều trị với metronidazol cho người bệnh bị ỉa chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người bệnh có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

* Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt, chuột cống và khỉ không cho thấy tác động có hại cho khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai. Cephalosporin thường được xem là sử dụng an toàn trong khi có thai.

Tuy nhiên, chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ trên người mang thai. Vì các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, chỉ nên dùng thuốc này cho người mang thai nếu thật cần thiết.

* Thời kỳ cho con bú

Cefoperazon bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp. Xem như nồng độ này không có tác động trên trẻ đang bú sữa mẹ, nhưng nên quan tâm khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban.

* Tác dụng không mong muốn (ADR)

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin tạm thời, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sần.

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

Toàn thân: Sốt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu.

Da: Mày đay, ngứa.

Tại chỗ: Ðau tạm thời tại chỗ tiêm bắp, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm truyền.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1000*

Thần kinh trung ương: Co giật (với liều cao và suy giảm chức năng thận), đau đầu, tình trạng bồn chồn.

Máu: Giảm prothrombin huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm đại tràng màng giả.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng nhẹ AST, ALT.

Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê huyết/creatinin, viêm thận kẽ.

Thần kinh cơ và xương: Ðau khớp.

Khác: Bệnh huyết thanh, bệnh nấm *Candida*.

* Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefoperazon. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần xem xét cho dùng các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị với thuốc uống metronidazol. Nếu bị co giật, phải ngừng sử dụng thuốc. Có thể điều trị với thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng.

* Liều lượng và cách dùng

Cefoperazon được sử dụng ở dạng muối natri tiêm bắp sâu hoặc tiêm truyền tĩnh mạch gián đoạn (khoảng 15 - 30 phút) hoặc liên tục. Mặc dù cefoperazon đã được tiêm tĩnh mạch trực tiếp chậm trong vòng 3 - 5 phút, nhưng các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này theo đường tiêm tĩnh mạch, trực tiếp nhanh.

Khi hòa tan cefoperazon ở nồng độ vượt quá 333 mg/ml, cần phải lắc mạnh và lâu. Ðộ tan tối đa xấp xỉ 475 mg/ml.

*Người lớn*: Ðối với các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình, liều thường dùng là 1 - 2 g, cứ 12 giờ một lần. Ðối với các nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng đến 12 g/24 giờ, chia làm 2 - 4 phân liều. Nói chung, liều dùng cho những người bệnh bị bệnh gan hoặc tắc mật không đựơc quá 4 g/24 giờ, hoặc liều dùng cho những người bệnh bị suy cả gan và thận là 2 g/24 giờ; nếu dùng liều cao hơn, phải theo dõi nồng độ cefoperazon trong huyết tương.

Người bệnh suy thận có thể sử dụng cefoperazon với liều thường dùng mà không cần điều chỉnh liều lượng. Nếu có dấu hiệu tích lũy thuốc, phải giảm liều cho phù hợp.

Liệu trình cefoperazon trong điều trị các nhiễm khuẩn do *Streptococcus* tan huyết beta nhóm A phải tiếp tục trong ít nhất 10 ngày để giúp ngăn chặn thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận.

Ðối với người bệnh đang điều trị thẩm phân máu, cần có phác đồ cho liều sau thẩm phân máu.

*Trẻ em:* Mặc dù tính an toàn của cefoperazon ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định dứt khoát, thuốc đã được dùng tiêm tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ em với liều 25 - 100 mg/kg, cứ 12 giờ một lần. Do tính chất độc của benzyl alcol đối với sơ sinh, không được tiêm bắp cho trẻ sơ sinh thuốc pha với dung dịch chứa benzyl alcol (chất kìm khuẩn).

* Tương tác thuốc

Có thể xảy ra các phản ứng giống disulfiram với các triệu chứng đặc trưng như đỏ bừng, ra mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, nôn và nhịp tim nhanh nếu uống rượu trong vòng 72 giờ sau khi dùng cefoperazon.

Sử dụng đồng thời aminoglycosid và một số cephalosporin có thể làm tăng nguy cơ độc với thận. Mặc dù tới nay chưa thấy xẩy ra với cefoperazon, cần theo dõi chức năng thận của người bệnh, đặc biệt là những người suy thận dùng đồng thời cefoperazon và aminoglycosid.

Hoạt tính kháng khuẩn của cefoperazon và aminoglycosid in vitro có thể cộng hoặc hiệp đồng chống một vài vi khuẩn Gram âm bao gồm *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens*; tuy nhiên sự hiệp đồng này không tiên đoán được. Nói chung khi phối hợp các thuốc đó cần xác định in vitro tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với hoạt tính phối hợp của thuốc.

Sử dụng đồng thời với warfarin và heparin, có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của cefoperazon.

* Ðộ ổn định và bảo quản

Bảo quản cefoperazon vô khuẩn ở nhiệt độ dưới 250C và tránh ánh sáng.

Sau khi pha thành dung dịch, không cần phải tránh ánh sáng.

Dung dịch đã pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 5 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh và trong 3 tuần nếu để đóng băng; sau khi để đóng băng, dung dịch tan băng có thể ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 10 ngày nếu để trong tủ lạnh.

* Tương kỵ

Có tương kỵ về vật lý giữa cefoperazon và aminoglycosid. Nếu sử dụng kết hợp cefoperazon và amino-
glycosid, các thuốc này phải dùng riêng rẽ.

* Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm tăng kích thích thần kinh cơ, co giật đặt biệt ở người bệnh suy thận.

Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường của người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Nếu người bệnh phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thẩm phân máu có thể có tác dụng giúp thải loại thuốc khỏi máu, ngoài ra phần lớn các biện pháp là điều trị hỗ trợ hoặc chữa triệu chứng.

2**. GONCAL**

**- Thành phần:**

+ Calci gluconolactat 1,47g

+ Calci carbonate 0,15g

- **Chỉ định**: + Phòng ngừa và điều trị thiếu Calci, tăng nhu cầu canxi( thời kỳ thai nghén, cho con bú, và trẻ trong giai đoạn trưởng thành)

 + Phòng ngừa và hỗ trợ trong điều trị loãng xương do nhiều nguyên nhân khác nhau: người lớn thiếu tuổi hoặc mãn kinh, người lớn điều trị bằng corticiod, cắt dạ dày, người trong giai đoạn phục hồi vận động sau một thời gian bất động kéo dài.

 + Phòng ngừa điều trị còi xương và nhuyễn xương.

 + Phòng ngừa và điều trị tình trạng gọi là” tạng ưu co giật”.

 + Phòng ngừa và giảm sự khoáng hoá xương ở giai đoạn tiền đình và hậu mãn kinh.

* **Liều dùng**: + Người lớn và trẻ trên 10 tuổi: 2-4 viên/ ngày. Trường hợp nặng có thể 8 viên trong những tuần đầu.

 + Trẻ em: 6-12 tuổi: 1-2 viên/ ngày.

**3. RIDLOR**

 - **Thành phần**: CLOPIDOGREL 75mg

 - **Dược lý và cơ chế tác dụng:**

Clopidogrel là một dẫn chất thienopyridin có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự ticlopidin, là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel là tiền chất (prodrug) với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính.

Chuyển hóa sinh học xảy ra qua 2 bước: Clopidogrel bị oxy hóa ban đầu thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính. Con đường chuyển hóa liên quan một số isoenzym cytochrom P450 (ví dụ như CyP3A4, CYp2c19, CYP1A2, cYp2b6).

Clopidogrel là một chất ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP receptor), chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn chọn lọc và không cạnh tranh với ái lực thấp vào vị trí P2Y12 của thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen - tiểu cầu làm ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế giải phóng hạt đặc (chứa ADP, calci và serotonin) tiểu cầu qua trung gian ADP và hạt alfa (chứa fibrinogen và thrombospondin), các hạt này chứa các chất có tác dụng tăng cường ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu tiếp xúc với clopidogrel duy trì ảnh hưởng đến hết đời sống của tiểu cầu (7 - 10 ngày). Không giống như aspirin, clopidogrel và ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu không bất hoạt cyclooxygenase để ngăn chặn tổng hợp prostaglandin và thromboxan A.

Clopidogrel có hiệu quả hơn aspirin để làm giảm nguy cơ các tai biến tim mạch và có độ an toàn tương tự. Tuy vậy, nhiều nhà lâm sàng vẫn chọn aspirin ưu tiên khi điều trị lâu dài kháng tiểu cầu trong bệnh mạch vành vì rẻ và không có chống chỉ định. Do clopidogrel an toàn hơn ticlodipin và có thể dùng 1 lần/ngày (trong khi ticlopidin dùng 2 lần/ngày), nên nhiều nhà lâm sàng ưu tiên dùng clopidogrel hơn ticlopidin.

Khi uống liều hàng ngày clopidogrel 75 mg, tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu xuất hiện trong ngày điều trị đầu tiên và đạt được ức chế 40 - 60% ở mức ổn định khoảng 3 - 7 ngày. Sau khi ngừng thuốc, sự ngưng tập tiểu cầu và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu trong vòng 5 ngày.

* **Dược động học:**

Clopidogrel hấp thu nhanh và không hoàn toàn qua đường uống, lượng hấp thu ít nhất 50% liều uống. Khi uống liều 75mg clopidogrel, nồng độ clopidogrel trong huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau khi uống rất thấp, thường dưới giới hạn định lượng (0,00025 mg/lít). Nồng độ cao nhất của chất chuyển hóa chính trong huyết tương của clopidogrel (dẫn chất acid carboxylic không hoạt tính đối với ngưng tập tiểu cầu) là 3 mg/lít ở thời điểm 1 giờ sau khi uống.

Clopidogrel là tiền chất và được chuyển hóa qua gan, phần lớn thành dẫn chất carboxylic acid là chất chuyển hóa không hoạt tính. Chuyển hóa qua gan bởi isoenzym cytochrome P450 bao gồm CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Chất chuyển hóa có hoạt tính là một dẫn chất thiol, nhưng rất không ổn định nếu tách ra khỏi huyết tương. Clopidogrel và chất chuyển hóa chính gắn với protein huyết tương tỷ lệ cao (98% và 94%).

Clopidogrel và các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu và phân Khoảng 50% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 46% thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa chính là 8 giờ sau khi uống liều đơn và liều lặp lại.

Nghiên cứu dược động học của chất chuyển hóa chính cho thấy sinh khả dụng của clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Dược lý học di truyền: Tính đa hình thái gen của CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học và dược lực học của clopidogrel.

CYP2C19 tham gia vào tạo cả 2 chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học và tác dụng kháng tiểu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi định lượng bằng thực nghiệm ngưng tập tiểu cầu ngoài cơ thể khác nhau tùy theo genotyp của CYP2C19. Các biến thể di truyền của enzym CYP450 khác cũng có thể tác động đến tạo chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Alen CYP2C19\*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ, trong khi đó alen CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3 không có chức năng. Tỷ lệ những người mang alen CYP2C19 giảm chức năng trong quần thể chung phụ thuộc vào chủng tộc. Đa số những người có chuyển hóa kém da trắng (85%), châu Á (99%) có alen giảm chức năng CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3. Các alen khác ít chức năng và cũng ít gặp hơn.

Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém và trung gian có tỷ lệ cao biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) hoặc huyết khối do đặt stent so với người có chuyển hóa mạnh.

* **Chỉ định:**

Dự phòng bậc hai làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ và bệnh lý động mạch ngoại biên. Clopidogrel được lựa chọn thay thế aspirin trong dự phòng các biến cố tim mạch, mạch não ở những bệnh nhân cần dự phòng bằng thuốc kháng tiểu cầu.

Điều trị hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên).

Điều trị hội chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính: Clopidogrel được sử dụng thay thế aspirin ở những bệnh nhân có đau thắt ngực ổn định mạn tính không thể dung nạp aspirin. Những bệnh nhân bệnh mạch vành có triệu chứng với nguy cơ cao dẫn tới biến cố tim mạch nên phối hợp aspirin với clopidogrel.

Các tình trạng vữa xơ động mạch và thiếu máu cơ tim khác: Clopidogrel được khuyến cáo sử dụng như một thuốc chống kết tập tiểu cầu thay thế hoặc phối hợp với aspirin trong dự phòng huyết khối ở bệnh nhân sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành sử dụng tĩnh mạch hiển ghép nối.

Phối hợp với aspirin để dự phòng tái hẹp mạch sau can thiệp mạch qua da và đặt stent mạch vành.

Clopidogrel có thể được lựa chọn trong liệu pháp kháng tiểu cầu ở những bệnh nhân thay van tim nhân tạo mà không thể dùng aspirin hoặc dùng aspirin nhưng có biến chứng huyết khối.

Chống chỉ định

Bệnh nhân được biết dị ứng với clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Biểu hiện cháy máu bệnh lý hoạt động (ví dụ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu nội sọ).

* **Thận trọng**

Do clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật, hoặc chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội nhãn, chảy máu nội sọ. Nếu bệnh nhân cần phẫu thuật, phải ngừng thuốc trước 5 ngày.

Khi nghi có xuất huyết hoặc rối loạn về huyết học trong quá trình điều trị bằng clopidogrel phải xét nghiệm số lượng hồng cầu và các xét nghiệm thích hợp khác.

Xuất huyết giảm tiểu cầu (trong vòng 2 tuần điều trị đầu tiên) đã xảy ra ở một số trường hợp dẫn tới tử vong, trong trường hợp xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu cần thay huyết tương cấp cứu.

Ớ những bệnh nhân có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ, có nguy cơ tái phát cơn thiếu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp với clopidogrel tăng hiệu quả so với dùng clopidogrel đơn thuần mà còn làm tăng nguy cơ chảy máu lớn. Nguy cơ chảy máu tiêu hóa tăng khi sử dụng clopidogrel, do đó phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tổn thương ở đường tiêu hóa có xu hướng chảy máu như bị loét. Trong thời gian điều trị bằng clopidogrel cũng cần thận trọng nếu sử dụng các thuốc khác có nguy cơ gây loét đường tiêu hóa.

Những bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận cũng cần sử dụng thận trọng. Cho đến nay, có rất ít các thông tin liên quan đến tính an toàn của clopidogrel đối với các đối tượng này.

Cần thông báo cho bệnh nhân biết họ dễ bị bầm tím và chảy máu, thời gian chảy máu kéo dài trong thời gian sử dụng clopidogrel. Bệnh nhân cũng cần thông báo cho thầy thuốc và nha sĩ rằng họ đang sử dụng clopidogrel trước khi họ phải phẫu thuật hoặc dùng thuốc khác.

Ớ bệnh nhân đang dùng thuốc kháng tiểu cầu 2 thuốc (clopidogrel và aspirin) sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, có một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ huyết khối muộn trong stent (thường dẫn tới nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong) tăng cao sau khi ngừng clopidogrel, ngay cả ở những bệnh nhân đã điều trị dài ngày. Thời gian điều trị tối ưu 2 thuốc kháng tiểu cầu còn chưa được biết, có thể tiếp tục vô hạn định ở những người có nguy cơ chảy máu thấp. Mặc dù thường khuyến cáo ngừng clopidogrel trước dự định phẫu thuật, nên cân nhắc dựa trên nguy cơ chảy máu của từng bệnh nhân để quyết định.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm trên thỏ và chuột không thấy ảnh hưởng của clopidogrel gây độc tính cho thai nhi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên phụ nữ có thai. Do đó, chỉ sử dụng clopidogrel cho những phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

* **Thời kỳ cho con bú**

Thực nghiệm trên động vật cho thấy clopidogrel và chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa. Cho đến nay, chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng clopidogrel tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

* **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Chảy máu là ADR thường gặp nhất của clopidogrel, chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu và tính nhạy cảm của bệnh nhân.

Rất thường gặp, 3/100 < ARD < 10/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa có thể đến 27%, có thể gặp đau bụng, nôn, chán ăn, viêm dạ dày, táo bón.

Tim mạch: Đau ngực (8%), phù mạch (4%), tăng huyết áp (4%). Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (3 - 8%), chóng mặt (2 - 6%), mệt mỏi (3%), đau mỏi người (6%).

Da: Ngứa (4%), ban đỏ (3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (4%).

Tiết niệu: Nhiễm khuấn tiết niệu (3%).

Huyết học: Chảy máu (lớn 4%, nhỏ 5%), ban đỏ (5%), chảy máu cam (3%).

Gan: Bất thường chức năng gan (< 3%).

Cơ và xương: Đau khớp (6%), đau lưng (6%).

Hô hấp: Khó thở (5%), viêm mũi (4%), viêm phế quản (4%), nhiễm trùng hô hấp trên (9%).

Hội chứng giả cúm (8%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 3/100

Tim mạch: Rung nhĩ, suy tim, nhịp nhanh, ngất.

Thần kinh: Sốt, mất ngủ, chóng mặt, lo âu.

Da: Chàm.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng uric máu, goute.

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu tiên hóa, nôn.

Tiết niệu: Viêm bàng quang.

Huyết học: Thiếu máu, chảy máu.

Thần kinh cơ xương: Chuột rút, đau dây thần kinh, yếu cơ.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.

Các ADR này ít gặp nhưng trầm trọng, có thể đe dọa tính mạng: Suy gan cấp, mất bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, phát ban, phù mạch, thiếu máu, tăng bilirubin máu, co thắt phế quản, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, chảy máu màng phổi, viêm gan, viêm phổi kẽ, chảy máu nội sọ, hoại tử thiếu máu cục bộ, chảy máu nội nhãn, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc, viêm mạch, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi định kỳ các thông số các dấu hiệu thiếu máu, hemoglobin, hematocrit trong quá trình điều trị bằng clopidogrel.

Thay huyết tương cấp cứu trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu.

* **Liều lượng và cách dùng:**

Liều được tính theo clopidogrel, phải chú ý đến dược lý học di truyền ở người chuyển hóa kém.

Liều uống hàng ngày ở người lớn là 75 mg/ngày.

Sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ; bệnh lý động mạch ngoại biên: 75 mg/ngày, uống 1 lần.

Hội chứng mạch vành cấp:

Đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân được lựa chọn can thiệp mạch vành qua da, liều nạp ban đầu 300 mg trước khi can thiệp ít nhất 2 giờ, sau đó 75 mg/ngày (phối hợp với 75 - 325 mg aspirin/ngày). Nếu bệnh nhân không thể dùng aspirin thì dùng liều đầu tiên clopidogrel 300 - 600 mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, sau đó là 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân điều trị bảo tồn thì uống clopidogrel 75 mg/ngày (phối hợp với aspirin 75 mg - 162 mg/ngày). Thời gian điều trị < 28 ngày, thường là cho đến khi ra viện. Có thể dùng 1 liều đầu tiên 300 - 600 mg/ngày nếu bệnh nhân có chỉ định can thiệp mạch vành. Sau can thiệp mạch vành, bệnh nhân tiếp tục uống 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Đặt stent động mạch vành ở bệnh nhân không có nguy cơ cao chảy máu hoặc có vấn đề về dung nạp clopidogrel: Thời gian điều trị lý tưởng là 12 tháng sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, liều điều trị hàng ngày. Thời gian điều trị tối thiểu 1 tháng nếu đặt stent kim loại trần, 3 tháng với đặt stent giải phóng sirolimus và 6 tháng nếu stent giải phóng paclitaxel. Nếu ngừng thuốc điều trị sớm có thể dẫn tới huyết khối trong stent và nhồi máu cơ tim (gây nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong).

Hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận, người già là không cần thiết.

Liều dùng cho trẻ em: Chưa có thông tin về liều tối ưu cho trẻ em, các thông tin về liều ở trẻ em rất hạn chế, cần có các nghiên cứu tiếp tục. Nghiên cứu cho thấy trẻ < 24 tháng dùng 0,2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần/ngày có hiệu quả tương đương như người lớn dùng liều thông thường. Đối với trẻ em > 2 tuổi, chưa có liều tối ưu được khuyến cáo, tuy nhiên không được dùng liều cao hơn của người lớn, có thể dùng liều ban đầu 1 mg/kg, sau đó hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng.

* **Tương tác thuốc**

Tương tác dược động học:

Các thuốc ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi cytochrom P450 có thể gây tương tác dược động học, do clopidogrel ức chế chuyển hóa của isoenzym CYP2C19 làm tăng nồng độ các thuốc sau: phenytoin, tamoxifen, tolbutamid, warfarin, torsemid, fluvastatin, thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc ức chế CYP2C19 (ví dụ omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin) có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương của clopidogrel và làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

**4. CROCIN**

**- Thành phần**: Cefixim 200mg dạng viên nang

* **Dược lý và cơ che tác dụng**

Cefixim là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, dùng theo đường uống. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế diệt khuấn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác: Gắn vào các protein đích (protein gắn penicilin), gây ức chế quá trình tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn. Cơ chế kháng cefixim của vi khuấn là giảm ái lực của cefixim đối với protein đích hoặc giảm tính thấm của màng tế bào vi khuấn đối voi thuốc

 Cefixim có độ bền vững cao với sự thủy phân của beta-lactamase mã hóa bởi gien nằm trên plasmid và chromosom. Tính bền vững với beta-lactamase của cefixim cao hơn cefaclor, cefoxitin, cefuroxim, cephalexin, cephradin.

*Phổ kháng khuẩn:*

Vi khuấn ưa khí Gram dương:

Cầu khuấn ưa khí gram dương: Streptococcus pyogenes (liên cầu khuấn tán huyết beta nhóm A), S. agalactiae (liên cầu khuấn nhóm B) và liên cầu khuấn nhóm C, F và G; một số chủng S. pneumoniae tuy tác dụng kém hơn so với một vài cephalosporin uống khác (như cefdinir, cefpodoxim, cefprozil, cefuroxim); các chủng S. pneumoniae kháng penicilin được coi là kháng cefixim. Đa số liên cầu khuấn nhóm D và S. viridans thường coi là kháng cefixim. Cefixim không có tác dụng in vitro đối với tụ cầu tiết hoặc không tiết penicilinase bao gồm Staphylococcus aureus, S. epidermidis và S. saprophyticus, Staphylococcus kháng methicilin. Trực khuấn ưa khí Gram dương: Corynebacterium, Listeria monocytogenes thường kháng cefixim.

Vi khuấn ưa khí gram âm: Cefixim có tác dụng đối với Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae tiết hoặc không tiết penicilinase. Thuốc cũng có tác dụng in vitro đối với N. gonorrhoeae kháng penicilin qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc kháng tetracyclin qua trung gian plasmid.

Cefixim có tác dụng in vitro đối với đa số H. influenzae tiết hoặc không tiết beta-lactamase và H. parainfluenzae. Cefixim có tác dụng tốt hơn cefaclor, cephalexin, cefuroxim, hoặc amoxicilin kết hợp với kali clavulanat đối với H. influenzae tiết beta-lactamase, nhưng tác dụng bằng hoặc kém hơn chút ít so với ciprofloxacin, ceftriaxon hoặc co-trimoxazol. Cefixim in vitro cũng tác dụng đối với các chủng H. influenzae kháng nhiều thuốc (ampicilin, cloramphenicol, tetracyclin, co-trimoxazol, cefaclor và/hoặc erythromycin). Tuy vậy, một số chủng H. influenzae không tiết beta-lactamase nhưng kháng ampicilin và cephalosporin thế hệ 2 cũng giảm nhạy cảm với cefixim.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với Moraxella catarrhalis, kể cả khi kháng ampicilin, cefaclor, cephalexin.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với đa số Enterobacteriaceae quan trọng về lâm sàng. In vitro, cefixim có tác dụng đối với nhiều chủng E. Coli, Citrobacter freundii, K. pneumoniae và P. mirabilis kháng các kháng sinh khác (aminoglycosid, tetracyclin, ampicilin, amoxicilin, cefaclor, cephalexin), Salmonella typhi kháng ampicilin, cloramphenicol và/hoặc co-trimoxazol).

Nhiều chủng Pseudomonas kháng cefixim.

Vi khuấn kỵ khí: Đa số các chủng Bacteroides fragilis, các Bacteroides spp. khác, đa số các chủng Clostridium (bao gồm C. difficile) kháng cefixim.

*Chlamydia và Mycoplasma: Chlamydia trachomatis và*

*Ureaplasma urealyticum kháng cefixim.*

Xoắn khuấn (Spirochetes): Cefixim có một vài tác dụng đối với Borrelia burgdorferi là nguyên nhân gây bệnh Lyme (nồng độ 0,8 microgam/ml).

*Kháng thuốc*

Cefixim bền vững cao, không bị thủy phân do nhiều beta-lactamase qua trung gian plasmid và nhiễm sắc thể, nhưng thuốc bị thủy phân do một số beta-lactamase của Enterobacter, Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris và Pseudomonas cepacia, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Flavobacterium và Bacteroides fragilis.

Tụ cầu kháng cefixim là do thuốc có ái lực yếu đối với PBP2 của vi khuấn. Enterococcus và Listeria monocytogenes kháng thuốc là do thuốc có ái lực kém đối với các PBP của vi khuấn. Citrobacter freundii và Enterobacter kháng cefixim là do các yếu tố ngăn cản thuốc thấm vào vi khuẩn và do tiết ra các beta-lactamase. Pseudomonas và Acinetobacter kháng thuốc là do các yếu tố thấm qua màng tế bào vi khuấn.

Cefixim kích thích sản xuất beta-lactamase ở một số chủng Morganella morganii, nhưng thuốc vẫn tác dụng in vitro đối với các chủng đó sau khi giải phóng các beta-lactamase đó.

Một số cephalosporin thế hệ 3 vẫn còn có tác dụng với Staphylococci, cefixim thường không có tác dụng trên các vi khuẩn này. Cefixim không có hoạt tính in vitro trên Staphylococci (tiết hoặc không tiết beta-lactamase) như Staphylococcus aureus, S. epidermidis, và S. saprophyticus. Giống như các cephalosporin khác, cefixim không có hoạt tính trên Staphylococci kháng oxacilin (kháng methicilin). Hầu hết các chủng Staphylococci, Enterococci và Listeria spp. không còn nhạy cảm với cefixim. Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa và Bacteroides spp. đã kháng cefixim. Cefixim có hoạt tính in vitro hạn chế trên các vi khuẩn kỵ khí; hầu hết các chủng Clostridia (gồm C. difficile) đã kháng thuốc.

*Các vi khuẩn ưa khí Gram - âm như Achromobacter xylosoxidans và Flavobacterium meningosepticum đã kháng cefixim.*

*Với Chlamydia và Mycoplasma: Cefixim không có hoạt tính với Chlamydia trachomatis và Ureaplasma urealyticum.*

*Dược động học*

Sau khi uống một liều đơn cefixim, chỉ có 30 - 50% liều được hấp thu qua đường tiêu hoá, bất kể uống trước hoặc sau bữa ăn, tuy tốc độ hấp thu có thể giảm khi uống cùng bữa ăn. Thuốc ở dạng hỗn dịch uống được hấp thu tốt hơn dạng viên. Sự hấp thu thuốc tương đối chậm. Khi uống liều đơn cefixim, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 2 - 3 microgam/ml (đối với liều 200 mg), 3,7 - 4,6 microgam/ml (đối với liều 400 mg) và đạt sau khi uống 2 - 6 giờ. Ớ người khỏe mạnh dùng liều 100 mg - 2 g dưới dạng nang, dung dịch uống hoặc hỗn dịch, nồng độ đỉnh huyết thanh và AUC tăng khi liều tăng nhưng không tỷ lệ thuận với liều; hấp thu qua đường tiêu hóa giảm khi tăng liều. Ớ trẻ em dùng liều 4 - 8 mg/kg cũng cho thấy nồng độ cefixim huyết thanh không tỷ lệ thuận với liều. Cefixim không tích lũy trong huyết thanh hoặc nước tiểu ở người có chức năng thận bình thường sau khi uống nhiều liều, ngày uống 1 - 2 lần/ngày. Ớ người cao tuổi, dùng liều 400 mg ngày uống 1 lần trong 5 ngày, cho thấy nồng độ cefixim đỉnh trong huyết thanh cao hơn 20 - 26% và AUC cao hơn 40 - 42% so với người 18 - 35 tuổi, tuy vậy không có ý nghĩa lâm sàng. Nửa đời trong huyết tương thường khoảng 3 đến 4 giờ và có thể kéo dài khi bị suy thận. Khoảng 65% cefixim trong máu gắn với protein huyết tương. Nửa đời huyết thanh của cefixim không phụ thuộc vào dạng thuốc và không phụ thuộc vào liều.

Thông tin về sự phân bố của cefixim trong các mô và dịch của cơ thể còn hạn chế. Sau khi uống, thuốc được phân bố vào mật, đờm, amiđan, niêm mạc xoang hàm, mủ tai giữa, dịch vết bỏng, dịch tuyến tiền liệt. Hiện nay chưa có số liệu đầy đủ về nồng độ thuốc trong dịch não tủy. Thuốc qua được nhau thai và có thể đạt nồng độ tương đối cao ở mật, nước tiểu. Khoảng 20% liều uống (hoặc 50% liều hấp thu) được đào thải ở dạng không biến đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Có tới 60% liều uống đào thải không qua thận. Không có bằng chứng về chuyển hóa nhưng có thể một phần thuốc được đào thải từ mật vào phân. Thuốc không loại được bằng thẩm tách máu.

* **Chỉ định**

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm tai giữa cấp, viêm họng, viêm đường hô hấp dưới, bệnh lậu, viêm phổi... Cụ thể chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn như dưới đây: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng nhạy cảm E. coli hoặc Proteus mirabilis và một số giới hạn trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các trực khuẩn Gram - âm khác như Citrobacter spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp.;

Một số trường hợp viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do các Enterobacteriaceae nhạy cảm, nhưng kết quả điều trị kém hơn so với các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Viêm tai giữa cấp do Haemophilus influenzae (kể cả các chủng tiết beta-lactamase), Moraxella catarrhalis (kể cả các chủng tiết beta- lactamase), Streptococcus pyogenes.

*Viêm họng và amidan do Streptococcus pyogenes.*

*Viêm phế quản cấp và mạn doStreptococcus pneumoniae hoặc Haemophilus influenzae hoặc Moraxella catarrhalis.*

Viêm phổi nhẹ đến vừa, kể cả viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Thuốc còn được dùng điều trị bệnh lậu chưa có biến chứng do Neisseria gonorrhoeae (kể cả các chủng tiết beta-lactamase); bệnh thương hàn do Salmonellatyphi (kể cả chủng đa kháng thuốc); bệnh lỵ do Shigella nhạy cảm (kể cả các chủng kháng ampicilin). Nếu chưa biết Salmonella hoặc Shigella có nhảy cảm với thuốc, thuốc thường được lựa chọn là một fluoroquinolon hoặc 1 cephalosporin tiêm thế hệ 3 (như ceftriaxon, cefotaxim).

* **Chống chỉ định**

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với cefixim hoặc với các kháng sinh nhóm cephalosporin khác, người có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc dị ứng với thành phần khác của chế phẩm thuốc.

* **Thận trọng**

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefixim cần điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh đối với penicilin và các cephalosporin khác do có sự quá mẫn chéo giữa các kháng sinh nhóm beta-lactam, bao gồm: Penicilin, cephalosporin và cephamycin.

Cần thận trọng khi dùng cefixim ở người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa và viêm đại tràng, nhất là khi dùng kéo dài, vì có thể có nguy cơ làm phát triển quá mức các vi khuẩn kháng thuốc. Đặc biệt là Clostridium difficile ở ruột làm ỉa chảy nặng, cần phải ngừng thuốc và điều trị bằng các kháng sinh khác (metronidazol, vancomycin...). Ngoài ra, ỉa chảy trong 1 - 2 ngày đầu chủ yếu là do thuốc, nếu nhẹ không cần ngừng thuốc. Cefixim còn làm thay đổi vi khuẩn chí ở ruột.

Giống như các kháng sinh khác, dùng cefixim dài ngày có thể khiến các loài vi khuẩn chí ruột sinh sản quá mức dẫn đến bội nhiễm hoặc nhiễm khuẩn trầm trọng các vi khuẩn không nhạy cảm. Bội nhiễm vi khuẩn Gram dương đã xảy ra ở bệnh nhân dùng cefixim điều trị viêm tai giữa hoặc nhiễm khuẩn đường niệu. Do vậy, cần phải theo dõi cẩn thận người bệnh dùng cefixim để kịp thời điều trị thích hợp nếu có bội nhiễm xảy ra.

Liều và/hoặc số lần dùng thuốc cần phải giảm ở những người bệnh suy thận, bao gồm cả những người bệnh đang lọc máu do nồng độ cefixim trong huyết tương ở người suy thận cao hơn và kéo dài hơn so với những người bệnh có chức năng thận bình thường.

Đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi, cho đến nay chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu lực của cefixim.

Dạng hỗn dịch có chứa natri benzoat, phải dùng rất thận trọng đối với trẻ sơ sinh, do acid benzoic (của benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (> 99 mg/ kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc gây tử vong [Hội chứng thở ngáp cá (Gasping syndrome)] ở trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật và in vitro đã cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Đối với người cao tuổi: Nhìn chung không cần điều chỉnh liều, trừ khi có suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/ phút).

* **Thời kỳ mang thai**

Cho đến nay, chưa có dữ liệu đầy đủ nghiên cứu về sử dụng cefixim ở phụ nữ mang thai, trong lúc chuyển dạ và đẻ. Vì vậy, chỉ sử dụng cefixim cho những trường hợp này khi thật cần thiết.

* **Thời kỳ cho con bú**

Hiện nay, chưa khẳng định chắc chắn cefixim có phân bố vào sữa ở phụ cho con bú hay không. Cefixim nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú một cách thận trọng và có thể tạm ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

* **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Các tác dụng không mong muốn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác. Cefixim thường dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn thường thoáng qua, mức độ nhẹ và vừa. Ước tính tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn có thể tới 50% số người bệnh dùng thuốc nhưng chỉ 5% số người bệnh cần phải ngừng thuốc. Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Có thể tới 30% người lớn dùng viên nén cefixim bị rối loạn tiêu hóa, nhưng khoảng 20% biểu hiện nhẹ, 5 - 9% biểu hiện vừa và 2 - 3% ở mức độ nặng. Triệu chứng hay gặp là ỉa chảy và phân nát (27%), đau bụng, nôn, buồn nôn, đầy hơi, ăn không ngon, khô miệng. Rối loạn tiêu hóa thường xảy ra ngay trong 1 - 2 ngày đầu điều trị và đáp ứng với các thuốc điều trị triệu chứng, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Hệ thần kinh: Đau đầu (3 - 16%), chóng mặt, bồn chồn, mất ngủ, mệt mỏi, cơn động kinh (dưới 2%).

Quá mẫn (7%): Ban đỏ, mày đay, sốt do thuốc.

Tác dụng khác: Tăng nồng độ amylase máu (1,5 - 5%), tuy nhiên không có sự tương quan giữa tăng nồng độ amylase máu và tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa người bệnh.

*Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100*

Tiêu hóa: la chảy nặng do Clostridium difficile và viêm đại tràng giả mạc.

Toàn thân: Phản vệ, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, bạch cầu, bạch cầu ưa acid thoáng qua; giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit.

Gan: Viêm gan và vàng da; tăng tạm thời AST, ALT, phosphatase kiềm, bilirubin và LDH.

Thận: Suy thận cấp, tăng nitrogen phi protein huyết và nồng độ creatinin huyết tương tạm thời.

Trường hợp khác: Viêm và nhiễm nấm Candida âm đạo.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1 000*

Huyết học: Thời gian prothrombin kéo dài.

Toàn thân: Co giật.

* **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu quá mẫn xảy ra, nên ngừng thuốc; trường hợp quá mẫn nặng, cần điều trị hỗ trợ (dùng epinephrin, thở oxygen, kháng histamin, corticosteroid).

Nếu có co giật, ngừng cefixim và dùng thuốc chống co giật.

Khi bị ỉa chảy do C. difficile và viêm đại tràng màng giả, nếu nhẹ chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng metronidazol.

* **Liều lượng và cách dùng Cách dùng:**

Trong trường hợp viêm tai giữa cấp tính, chỉ nên dùng cefixim dạng hỗn dịch, không nên dùng cefixim dạng viên nén.

Pha hỗn dịch uống: Thêm lượng nước thích hợp vào lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch có chứa 100 hoặc 200 mg cefixim/5 ml. Chia lượng nước cần thêm làm 2 phần bằng nhau để thêm vào bột 2 lần. Sau mỗi lần thêm, lộn ngược lọ thuốc và lắc đều. Hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi dùng.

Liều lượng:

Người lớn: Liều thường dùng ở người lớn 200 - 400 mg/ngày có thể dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Để điều trị lậu không biến chứng do Neisseria gonorrhoeae (kể cả những chủng tiết beta-lactamase): Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất, phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với Chlamydia do có khả năng bị nhiễm cùng lúc). Liều cao hơn (800 mg/lần) cũng đã được dùng để điều trị bệnh lậu.

Với người lớn bị bệnh lậu lan tỏa, điều trị khởi đầu bằng tiêm ceftriaxon, cefotaxim, ceftizoxim hoặc spectinomycin và sau khi bệnh đã bắt đầu được cải thiện thì tiếp tục điều trị thêm như khởi đầu trong vòng 24 – 48 giờ , sau đó đổi sang uống cefixim, liều 400 mg/lần, uống 2 lần/ngày và trong tối thiểu 1 tuần.

Khi có suy thận cần điều chỉnh liều cho phù hợp.

Trẻ em: Trẻ em trên 12 tuổi hoặc cân nặng trên 50 kg dùng liều như người lớn.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi đến 12 tuổi có thể dùng liều 8 mg/kg/ngày dạng hỗn dịch, có thể dùng 1 lần trong ngày hoặc chia 2 lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ. Chưa xác minh được tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Điều trị lậu không biến chứng do Neisseria gonorrhoeae cho trẻ em 8 tuổi hoặc lớn hơn với cân nặng bằng hoặc trên 45 kg: Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất), phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với Chlamydia do có khả năng bị nhiễm cùng lúc. Bệnh thương hàn: Trẻ em 6 tháng đến 16 tuổi dùng liều 5 - 10 mg/kg, hai lần/ngày, trong 14 ngày; nếu chỉ dùng thuốc trong 7 ngày, tỷ lệ cao không khỏi bệnh hoặc tái phát đã được báo cáo.

Thời gian điều trị: Tuỳ thuộc loại nhiễm khuấn, nên kéo dài thêm 48 - 72 giờ sau khi các triệu chứng nhiễm khuấn đã hết. Thời gian điều trị thông thường cho nhiễm khuấn đường tiết niệu không biến chứng và nhiễm khuấn đường hô hấp trên là từ 5 - 10 ngày (nếu do Streptococcus nhóm A tan máu beta phải điều trị ít nhất 10 ngày để phòng thấp tim hoặc viêm cầu thận); nhiễm khuấn đường hô hấp dưới và viêm tai giữa: 10 - 14 ngày.

*Liều dùng với người bệnh suy thận*

Không cần điều chỉnh liều với người bệnh có độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút. Với người bệnh có độ thanh thải creatinin < 60 ml/ phút, liều và/hoặc số lần đưa thuốc phải thay đổi tùy theo mức độ suy thận. Người lớn có độ thanh thải creatinin 21 - 60 ml/phút dùng liều cefixim 300 mg/ngày, nếu độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, dùng liều cefixim 200 mg/ngày. Do cefixim không mất đi qua thấm tách máu nên những người bệnh chạy thận nhân tạo và lọc màng bụng không cần bổ sung liều cefixim.

* **Tương tác thuốc**

Probenecid làm tăng nồng độ đỉnh và AUC của cefixim, giảm độ thanh thải của thận và thể tích phân bố của thuốc.

Các thuốc chống đông như warfarin khi dùng cùng cefixim làm tăng thời gian prothrombin và có thể kèm theo chảy máu.

Carbamazepin uống cùng cefixim làm tăng nồng độ Carbamazepin trong huyết tương.

Nifedipin khi uống cùng Cefixim làm tăng sinh khả dụng của Cefixim, biểu hiện bằng tăng nồng độ đỉnh và AUC.

Hoạt lực của cefixim có thể tăng khi dùng cùng với các tác nhân gây acid uric niệu.

Cefixim có thể gây giảm hoạt lực của vaccin thương hàn.

* **Độ ổn định và bảo quản**

Bảo quản thuốc viên và bột khô để pha hỗn dịch trong lọ nút kín ở nhiệt độ 20 - 25 oC. Hỗn dịch khi đã pha, có thể để ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh đến 14 ngày, không để đông băng, sau khoảng thời gian trên, bỏ phần hỗn dịch không dùng hết. Lắc kỹ hỗn dịch trước khi dùng.

* **Quá liều và xử trí**

Khi quá liều cefixim, có thể có triệu chứng co giật. Do không có thuốc điều trị đặc hiệu nên chủ yếu điều trị triệu chứng. Khi có triệu chứng quá liều, phải ngừng thuốc ngay và xử trí như sau: Rửa dạ dày, có thể dùng thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng. Do thuốc không loại được bằng thấm phân nên không chạy thận nhân tạo hay lọc màng bụng.

**4. QUANCARDIO**

**- Thành phần**: mỗi viên hoàn có:

 + Cao khô Đan Sâm: 3,5mg

 + Cao khô Tam Thất: 0,343mg

 + borneol: 0,2mg

* **Chỉ định**: Phòng ngừa rối loạn nhịp tim, đau thắt ngực, thiếu máu cơ tim, sau nong mạch vành hoặc sau phẫu thuật bắc cầu động mạch.

Điều trị cholesterol máu cao, làm chậm tiến triển vữa xơ động mạch.

* **Liều dùng**: Ngậm dưới lưỡi hoặc uống sau ăn.

+ Liều điều trị: mỗi lần 10 viên, ngày 03 lần. Mỗi đợt điều trị kéo dài 8 tuần.

+ Liều dự phòng: Mỗi lần 10 viên, ngày 02 lần.

**5. HOÀN AN THẦN**

 **- Thành phần:** Đăng tâm thảo 0,6g; Táo nhân 2g; Thảo quyết minh 1,5g; Tâm sen 1g. Tá dược vừ đủ 01 viên hoàn.

 **- Công dụng:** Dưỡng tâm an thần. Chỉ định trong các trường hợp: Mất ngủ do suy nhược cơ thể, các trường hợp lo lắng, căng thẳng, khó ngủ, giấc ngủ không sâu dẫn đến mệt mỏi.

 **- Liều dùng- cách dùng**:

Ngày dùng 2 lần, mỗi lần 01 hoàn uống trước bữa ăn. Đợt dùng 2- 4 tuần.

* **Chống chỉ định**: Không dùng cho các trường hợp mẫn cảm với thuốc, không dùng cho người vận hành máy móc, lái tàu xe, không dùng cho người trầm cảm.

**6. ASTEMIX**

 **- Thành phần**: Húng chanh 500mg, Núc nác 125mg , Cineol 0.883mg/ml. Chai 60ml dạng cao lỏng.

 **- Chỉ định**: Hổ trợ điều trị ho, viêm họng, viêm phế quản, suyễn.

 - **Liều dùng**: Trẻ sơ sinh đến dưới 2 tuổi: Uống mỗi lần 2-5ml x 3 lần/ ngày

 Trẻ từ 2- 6 tuổi: uống mỗi lần 5- 10ml x 3 lần/ ngày

 Trẻ em trên 6 tuổi: Uống mỗi lần 15ml x 3 lần/ ngày.

**II. DANH MỤC CÁC THUỐC BIỆT DƯỢC THAY THẾ**

 *( Có phụ lục danh mục kèm theo)*