

Bảng 2: Hiệu chỉnh liều cefazolin trên trẻ em (> 1 tháng tuổi) có suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng	Khoảng cách giữa các liều
40 - 70	60% liều thông thường	12 giờ/lần
20 - 40	25% liều thông thường	12 giờ/lần
5 - 20	10% liều thông thường	24 giờ/lần

Thăm tách máu

Liều duy trì được khuyến cáo đối với người bệnh sau thăm tách máu.

Thăm phân phúc mạc:

Liều duy trì khuyến cáo 500 mg mỗi 12 giờ đối với người bệnh sau thăm phân phúc mạc. Không cần thiết hiệu chỉnh liều trên đối tượng bệnh nhi.

Tương tác thuốc

Tương tác cefazolin với probenecid có thể làm giảm đào thải cefazolin qua ống thận, nên phối hợp này có thể kéo dài thời gian duy trì nồng độ cefazolin trong máu từ đó giúp giảm số lần dùng thuốc.

Tương tự các cephalosporin có cấu trúc mạch nhánh N-methyl-thiotetrazol, cefazolin có thể gây phản ứng giống kiểu phản ứng giữa disulfiram với rượu và làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông kháng vitamin K như warfarin.

Dùng đồng thời với thuốc chống đông (warfarin, heparin) có thể gây tăng nguy cơ chảy máu. Do đó, người bệnh dùng các thuốc này cần được giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc INR trong suốt quá trình điều trị. Hiệu chỉnh liều thuốc chống đông nếu cần. Cân nhắc thay thế cefazolin bằng một cephalosporin không có đặc tính làm giảm hoạt tính prothrombin.

Có thể ngăn cản sự chuyển hóa của vitamin K₁, gây thiếu hụt vitamin K₁. Có thể cần bổ sung vitamin K₁ khi sử dụng cefazolin.

Tương tác làm tăng nguy cơ độc tính trên thận của các aminoglycosid và thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid. Cần giám sát chặt chẽ chức năng thận khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

Cefazolin có thể làm giảm hoạt lực vắc xin bệnh tả. Tránh dùng đồng thời hoặc dùng vắc xin trên người bệnh đã điều trị kháng sinh trong vòng 14 ngày trước đó.

Cefazolin có thể làm giảm hoạt lực vắc xin thương hàn. Liều kháng sinh cuối cùng và liều vắc xin nên cách xa nhau ít nhất 24 giờ.

Tương kỵ

Cefazolin natri tương kỵ với các aminoglycosid (kanamycin, amikacin, gentamicin) và nhiều thuốc khác như atracurium besylat, calci gluconat, cimetidin hydroclorid, colistin, erythromycin, tetracyclin, oxytetracyclin, polymyxin B.

Không trộn lẫn thuốc cùng với các chất khác ngoại trừ các dung môi đã được khuyến cáo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau đầu, choáng váng, tê bì, kích thích, run giật cơ, động kinh.

Xử trí: Cần được cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh. Trường hợp người bệnh bị co giật, cần ngừng thuốc ngay lập tức, điều trị chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng. Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Theo dõi cẩn thận và duy trì trong phạm vi cho phép các biểu hiện sống của người bệnh, như hàm lượng khí - máu, các chất điện giải trong huyết thanh... Trường hợp quá liều trầm trọng, có thể tiến hành thăm tách máu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

CEFDINIR

Tên chung quốc tế: Cefdinir.

Mã ATC: J01DD15.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 300 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml; 250 mg/5 ml.

Dược lực học

Cefdinir là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 dùng đường uống. Tương tự các kháng sinh beta-lactam khác, thuốc có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế tổng hợp mucopeptid của vách tế bào vi khuẩn. Mặc dù cơ chế tác dụng của các cephalosporin chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, nhóm thuốc này có khả năng gắn thuận nghịch với một số enzym liên quan đến quá trình tổng hợp vách và phân chia tế bào (được gọi chung là các PBP - protein liên kết với penicilin). Kết quả dẫn đến những khiếm khuyết trên vách tế bào, làm cho tế bào vi khuẩn kém ổn định dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Cuối cùng, tác dụng diệt khuẩn thường gây ra do sự ly giải tế bào thông qua các enzym tự ly giải của vi khuẩn như peptidoglycan hydroxylase.

Cefdinir bền vững trong sự có mặt của nhiều loại enzym beta-lactamase do các vi khuẩn Gram âm và Gram dương tiết ra (SHV-1, TEM-1, TEM-2, HMS-1, OXA-1, OXA-2, OXA-3). Tuy nhiên, một số beta-lactamase hoạt phổ rộng di truyền qua trung gian plasmid có thể thủy phân vòng beta-lactam của kháng sinh này (TEM-3, TEM-5, AND TEM-9).

Phổ tác dụng

Cefdinir có phổ tác dụng rộng trên các vi khuẩn Gram dương và Gram âm. So với các cephalosporin thế hệ 1 và 2, cefdinir có phổ tác dụng rộng hơn trên các vi khuẩn Gram âm hiếu khí. Thuốc cũng có hoạt tính *in vitro* trên liên cầu, tụ cầu và cầu khuẩn ruột (enterococci) mạnh hơn so với cephalixin, cefaclor và có thể mạnh hơn so với các cephalosporin thế hệ 3 dùng đường uống khác như cefixim và cefpodoxim.

Các vi khuẩn thường nhạy cảm:

Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* và *S. epidermidis* nhạy cảm với methicilin, *Streptococcus pneumoniae*, *S. agalactiae*, liên cầu nhóm Viridans.

Vi khuẩn Gram âm: *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Xu hướng đề kháng

Các cơ chế đề kháng chủ yếu của vi khuẩn với cefdinir bao gồm sinh beta-lactamase, thay đổi các enzym đích (PBP) và giảm tính thấm của kháng sinh. Cefdinir thường bị kháng bởi các vi khuẩn sau: *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., các chủng liên cầu kháng penicilin và tụ cầu kháng methicilin. Các chủng *H. influenzae* không sinh beta-lactamase và không nhạy cảm với ampicilin thường kháng cefdinir.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi dùng cefdinir dạng viên nang hoặc hỗn dịch uống, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau 2 - 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nang phụ thuộc liều: 21% với liều 300 mg và 16% với liều 600 mg. Sinh khả dụng của hỗn dịch uống khoảng 25%. Thức ăn có thể làm giảm nhẹ sinh khả dụng của thuốc, đặc biệt với dạng hỗn dịch uống. Tuy nhiên, ảnh hưởng của thời điểm dùng thuốc so với bữa ăn được xem là không có ý nghĩa lâm sàng.

Phân bố: Cefdinir liên kết với protein huyết tương khoảng

60 - 70% và không phụ thuộc liều. Thể tích phân bố trung bình của thuốc ở người lớn và trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi lần lượt là 0,35 lít/kg và 0,67 lít/kg. Thuốc có khả năng phân bố vào dịch vết bỏng, dịch tai giữa, mô xoang, niêm mạc phổi và dịch lót biểu mô màng phổi với nồng độ trong khoảng 15 - 48% so với nồng độ thuốc trong huyết tương. Chưa xác định được khả năng thấm của thuốc qua hàng rào máu - não.

Chuyển hóa và thải trừ: Cefdinir hầu như không bị chuyển hóa. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận với nửa đời thải trừ trung bình khoảng 1,7 - 1,8 giờ. Sau khi uống viên nang cefdinir liều 300 mg hoặc 600 mg, Tỷ lệ thuốc được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu lần lượt là 18,4% và 11,6% so với liều dùng ban đầu. Thành thải của thuốc giảm trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Nửa đời thải trừ của thuốc tăng khoảng 2 lần trên các bệnh nhân có thanh thải creatinin trong khoảng 30 - 60 ml/phút và tăng khoảng 5 - 6 lần trên các bệnh nhân có thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút. Cefdinir bị loại bỏ bởi thẩm tách máu với tỷ lệ khoảng 63% sau 4 giờ thẩm tách.

Chỉ định

Cefdinir được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình do các vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm:

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng gây ra bởi *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh beta-lactamase) và *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm với penicilin).

Đợt bùng phát nhiễm khuẩn trong viêm phế quản mạn gây ra bởi *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh beta-lactamase) và *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm với penicilin).

Viêm xoang hàm cấp do *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh beta-lactamase) và *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm với penicilin).

Viêm họng và viêm amidan do *Streptococcus pyogenes*.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm chưa biến chứng do *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng sinh beta-lactamase) và *Streptococcus pyogenes*.

Viêm tai giữa cấp do *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (bao gồm các chủng sinh beta-lactamase) và *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm với penicilin).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cefdinir hoặc bất kỳ kháng sinh cephalosporin nào khác.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị, cần kiểm tra kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân với cefdinir, các cephalosporin khác, penicilin và các thuốc khác. Do có thể xuất hiện phản ứng dị ứng chéo giữa các cephalosporin và penicilin, cần thận trọng khi sử dụng cefdinir trên các bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin và nên tránh sử dụng cefdinir nếu bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng quá mẫn tức thì do penicilin. Cần ngừng thuốc nếu xuất hiện phản ứng dị ứng.

Sử dụng cefdinir kéo dài có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các chủng vi sinh vật không nhạy cảm. Trong trường hợp nghi ngờ bội nhiễm, cần áp dụng biện pháp điều trị thích hợp.

Tiêu chảy do *Clostridium difficile* đã được ghi nhận với hầu hết các kháng sinh, bao gồm cefdinir và có thể xuất hiện trong thời gian lên tới 2 tháng sau khi sử dụng thuốc. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng này có thể dao động từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng đe dọa tính mạng. Cần cân nhắc chẩn đoán phân biệt tiêu chảy và viêm đại tràng do *Clostridium difficile* trên tất cả các bệnh nhân có triệu chứng tiêu chảy sau khi sử dụng cefdinir. Thuốc cũng cần được sử

dụng thận trọng trên các bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng.

Để giảm nguy cơ xuất hiện các vi khuẩn kháng thuốc, chỉ nên sử dụng cefdinir trong điều trị hoặc dự phòng các nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc có nghi ngờ cao là do các chủng vi khuẩn nhạy cảm gây ra.

Cần giảm liều dùng hàng ngày trên các bệnh nhân suy giảm chức năng thận do nồng độ cefdinir trong huyết tương có thể tăng cao kéo dài trên các bệnh nhân này (xem thêm mục Liều lượng và cách dùng).

Dạng hỗn dịch uống có chứa saccharose và cần thận trọng khi sử dụng trên bệnh nhân đái tháo đường. Tùy thuộc vào nhà sản xuất, hỗn dịch uống sau hoàn nguyên có thể chứa 1,37 - 2,86 g saccharose mỗi 5 ml.

Hiệu quả và tính an toàn của cefdinir chưa được xác định trên trẻ em dưới 6 tháng tuổi. Mặc dù các tác dụng không mong muốn gặp phải trên bệnh nhi tương tự như trên người lớn, tần suất xuất hiện tiêu chảy (17%) và phát ban (8%) trên trẻ em \leq 2 tuổi cao hơn so với người lớn và trẻ em $>$ 2 tuổi (tần suất tương ứng là 4% và 1%).

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột cống và trên thỏ cho thấy cefdinir không gây dị tật thai nhi. Trên người, chưa có báo cáo về ảnh hưởng bất lợi của thuốc đối với thai nhi. Tuy nhiên, do chưa có các nghiên cứu lâm sàng tin cậy trên phụ nữ mang thai, chỉ nên sử dụng cefdinir trong thai kỳ nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Sau khi uống một liều đơn 600 mg cefdinir, thuốc không được phát hiện trong sữa mẹ. Tuy nhiên, chưa xác định được nguy cơ xuất hiện các phản ứng có hại trên trẻ nhỏ khi sử dụng thuốc trên người mẹ đang cho con bú. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên đối tượng này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Thần kinh: đau đầu.

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

Khác: bội nhiễm nấm *Candida* âm đạo, viêm âm đạo.

Ít gặp

Da: phát ban, nhiễm nấm *Candida* trên da, ngứa.

Huyết học: giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin.

Thần kinh: chóng mặt, mất ngủ, ngủ gà.

Tiêu hóa: đầy bụng, khó tiêu, nôn, chán ăn, táo bón, khô miệng, xét nghiệm chức năng gan bất thường (tăng AST).

Khác: suy nhược, khí hư ở phụ nữ.

Hiếm gặp

Phản ứng dị ứng: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng phản vệ.

Thận: viêm thận kẽ.

Tiêu hóa: viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, viêm gan cấp, viêm gan kịch phát, vàng da, suy gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện phản ứng dị ứng nghiêm trọng trong khi dùng cefdinir, cần ngừng thuốc ngay và áp dụng các biện pháp can thiệp thích hợp khi có chỉ định như tiêm adrenalin, corticosteroid, duy trì thông khí, oxy (cấp cứu theo phác đồ của Bộ Y tế).

Cần thận trọng khi xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng cefdinir do nguy cơ mắc viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile*. Trong trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ mắc viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, có thể cần ngừng cefdinir và áp dụng các biện pháp can thiệp thích hợp như bù nước, điện giải, bổ sung protein, điều trị kháng sinh (với metronidazol hoặc vancomycin đường uống), can thiệp ngoại khoa khi có chỉ định.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Cefdinir được dùng theo đường uống. Thời điểm dùng thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn. Tuy nhiên, nếu sử dụng đồng thời với các antacid chứa muối nhôm hoặc magesi, các chế phẩm bổ sung sắt hoặc multivitamin chứa sắt, cần uống cefdinir tại thời điểm 2 giờ trước khi dùng các chế phẩm này.

Dạng bột pha hỗn dịch uống cần được hoàn nguyên tại thời điểm dùng thuốc bằng cách thêm một lượng nước xác định vào lọ thuốc để thu được hỗn dịch chứa 125 hoặc 250 mg cefdinir mỗi 5 ml. Cần lắc kỹ lọ thuốc trước mỗi lần sử dụng.

Liều dùng

Liều thường dùng đối với các trường hợp nhiễm khuẩn nhạy cảm: *Người lớn và trẻ em ≥ 13 tuổi*: 600 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia làm hai lần mỗi ngày. Chế độ liều 2 lần/ngày được khuyến cáo cho viêm phổi mắc phải tại cộng đồng và nhiễm khuẩn da và mô dưới da chưa biến chứng. Thời gian điều trị thông thường là 10 ngày đối với hầu hết các nhiễm khuẩn. Chế độ liều cụ thể cho từng loại nhiễm khuẩn như sau:

Loại nhiễm khuẩn	Liều	Độ dài đợt điều trị
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng	300 mg mỗi 12 giờ	10 ngày
Đợt bùng phát nhiễm khuẩn trong viêm phế quản mạn	300 mg mỗi 12 giờ, hoặc 600 mg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Viêm xoang hàm cấp	300 mg mỗi 12 giờ, hoặc 600 mg mỗi 24 giờ	10 ngày 10 ngày
Viêm amidan/viêm họng	300 mg mỗi 12 giờ, hoặc 600 mg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô dưới da chưa biến chứng	300 mg mỗi 12 giờ	10 ngày

Trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi: 14 mg/kg/ngày, dùng một lần hoặc chia làm 2 lần/ngày. Chế độ liều cụ thể cho từng loại nhiễm khuẩn như sau:

Loại nhiễm khuẩn	Liều	Độ dài đợt điều trị
Viêm tai giữa cấp	7 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 14 mg/kg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Viêm xoang hàm cấp	7 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 14 mg/kg mỗi 24 giờ	10 ngày 10 ngày
Viêm amidan/viêm họng	7 mg/kg mỗi 12 giờ, hoặc 14 mg/kg mỗi 24 giờ	5 - 10 ngày 10 ngày
Nhiễm khuẩn da và mô dưới da chưa biến chứng	7 mg/kg mỗi 12 giờ	10 ngày

Hiệu chỉnh liều trên người lớn suy giảm chức năng thận:

Không cần hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 ml/phút trở lên. Liều khuyến cáo trên người trưởng thành có thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút là 300 mg/lần/ngày và trên trẻ em có thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút/1,73 m² là 7 mg/kg (tối đa 300 mg)/lần/ngày.

Đối với các bệnh nhân thẩm tách máu dài hạn, chế độ liều khuyến

cáo trên người lớn là 300 mg một lần mỗi hai ngày và trên trẻ em là 7 mg/kg (tối đa 300 mg) một lần mỗi hai ngày. Ngoài ra, cần bổ sung thêm một liều cefdinir (300 mg đối với người lớn và 7 mg/kg đối với trẻ em) ngay sau mỗi lần thẩm tách.

Tương tác thuốc

Antacid: Có thể làm giảm mức độ hấp thu cefdinir. Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời cefdinir và antacid, cần uống hai thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Probenecid: Sử dụng đồng thời với probenecid đường uống gây ức chế bài tiết cefdinir tại ống thận, do đó làm tăng nồng độ và giảm tốc độ thải trừ của thuốc trong huyết tương.

Sắt và các chế phẩm chứa sắt: Sử dụng đồng thời cefdinir và các sản phẩm bổ sung sắt hoặc các chế phẩm chứa sắt có thể làm giảm mức độ hấp thu cefdinir. Trong trường hợp phải sử dụng đồng thời cefdinir với sắt hoặc các chế phẩm chứa sắt, cần uống cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Thuốc tránh thai đường uống: Cefdinir có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời do cefdinir có thể gây rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột, dẫn đến giảm tái hấp thu thuốc tránh thai trong chu kỳ gan ruột của thuốc này. Tuy nhiên, các bằng chứng từ một nghiên cứu hồi cứu quy mô lớn không phát hiện ảnh hưởng của các kháng sinh đường uống, bao gồm các cephalosporin, đến tỷ lệ thất bại của biện pháp tránh thai bằng thuốc tránh thai đường uống.

Warfarin: Có thể làm tăng nguy cơ chảy máu do cefdinir có thể gây rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột có vai trò tổng hợp vitamin K. Nếu có thể, nên thay thế cefdinir bằng một kháng sinh khác với nguy cơ gây chảy máu thấp. Trong trường hợp phải sử dụng đồng thời, cần giám sát thường xuyên chỉ số INR, đặc biệt khi bắt đầu và khi ngừng sử dụng kháng sinh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chưa có thông tin liên quan đến quá liều cefdinir trên người. Các dấu hiệu và triệu chứng sau khi quá liều các kháng sinh beta-lactam bao gồm: buồn nôn, nôn, đau thượng vị, tiêu chảy và co giật.

Xử trí: Thẩm tách máu có thể loại bỏ thuốc khỏi cơ thể. Do đó, có thể sử dụng phương pháp này trong trường hợp xuất hiện độc tính nghiêm trọng do thuốc, đặc biệt trên các bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Cập nhật lần cuối: 2017.

CEFDITOREN PIVOXIL

Tên chung quốc tế: Cefditoren pivoxil.

Mã ATC: J01DD16.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg.

(Liều lượng tính theo cefditoren, 245 mg cefditoren pivoxil tương đương với 200 mg cefditoren).

Dược lực học

Phổ tác dụng

Cefditoren pivoxil là một kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin thế hệ 3 được sử dụng theo đường uống dùng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính hoặc đợt cấp của viêm phế quản mạn tính, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra, bao gồm: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm với penicilin,