

cao và sẵn có yếu tố nguy cơ, có nguy cơ xảy ra bệnh lý não (có thể hồi phục), kích thích quá mức TKTW, múa giật và co rút cơ như đã được mô tả với các kháng sinh beta-lactam khác.

**Xử trí:** Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng, có thể kết hợp với thái cefotaxim bằng thẩm tách máu.

**Cập nhật lần cuối:** 2018.

### CEFOTIAM

**Tên chung quốc tế:** Cefotiam.

**Mã ATC:** J01DC07.

**Loại thuốc:** Kháng sinh cephalosporin thế hệ 2.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm cefotiam hydroclorid tương đương cefotiam 0,25 g, 0,5 g, 1 g.

Viên nén cefotiam hexetil hydroclorid tương đương cefotiam 100 mg, 200 mg.

#### Dược lực học

Cefotiam là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ beta-lactam trong nhóm cephalosporin thế hệ 2, có phổ tác dụng rộng đối với vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tác dụng và sử dụng tương tự như cefamandol. Thuốc được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch dưới dạng hydroclorid nhưng liều lượng được tính theo dạng base. Cefotiam hexetil là một tiền thuốc, khi uống, cefotiam hexetil được thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng ra cefotiam có hoạt tính. Cơ chế tác dụng của cefotiam là do ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn. Phổ tác dụng của các kháng sinh beta-lactam liên quan đến đặc tính của kháng sinh gắn vào các protein gắn penicilin nằm trên màng tế bào vi khuẩn. Cefotiam có ái lực mạnh đối với protein 1 và 3 gắn penicilin, là các protein cần thiết cho tế bào vi khuẩn phát triển và phân chia. Cefotiam bền vững đối với nhiều beta lactamase nhưng tương đối kém hơn so với một số cephalosporin thế hệ 3 và không có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*. Do vậy, thuốc không được khuyến cáo để điều trị theo kinh nghiệm những nhiễm khuẩn do lây truyền trong bệnh viện.

**Phổ tác dụng:** Các nồng độ tới hạn phân chia các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm vừa và các chủng kháng thuốc: S (nhạy cảm) ≤ 1 mg/lít và R (kháng) > 2 mg/lít.

Các chủng nhạy cảm: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin, *Streptococcus* nhóm A, B, C và G, các *Streptococcus* khác (0 - 28%), *Streptococcus pneumoniae* (10 - 40%); Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*; vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*.

Các chủng kháng: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* kháng methicilin; vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas*, *Serratia*; vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*.

#### Dược động học

**Hấp thu:** Cefotiam hexetil bị thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng cefotiam có hoạt tính. Sinh khả dụng của cefotiam khi dùng đường uống khoảng 45%, không phụ thuộc vào liều và không thay đổi do thức ăn. Sinh khả dụng khi dùng đường tiêm bắp khoảng 60 - 86%.

**Phân bố:** Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 2,2 mg/lít hoặc 3,4 mg/lít trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 giờ tùy theo uống 200 mg hoặc 400 mg. Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ -

thời gian tỷ lệ với liều. Sau khi tiêm bắp 1 g cefotiam, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 16 mg/lít, 1 giờ sau khi tiêm. Nửa đời huyết tương là 1 giờ. Sau khi dùng thuốc liên tiếp, không có hiện tượng tích lũy thuốc trong cơ thể.

Thể tích phân bố của cefotiam sau khi tiêm tĩnh mạch là 0,5 lít/kg (khoảng 35 - 40 lít), cao gấp 2 hoặc 3 lần thể tích phân bố của các cephalosporin tiêm khác, cho thấy thuốc dễ dàng phân bố vào các mô và dịch trong cơ thể như: Xương, da, mật, thận, tai, mũi họng và đờm. Trong phổi, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng của đợt điều trị: Uống 200 mg/lần, cách 12 giờ/lần trong 48 giờ, nồng độ cefotiam là 0,1 - 0,46 microgam/g. Sau khi uống 400 mg/lần, cách 12 giờ/lần, trong 48 giờ, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,24 - 0,35 microgam/g và 5 - 6 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,14 - 0,45 microgam/g.

Trong viêm xoang, cefotiam tập trung trong mù ở xoang. Sau 2 lần uống 200 mg/lần, cách nhau 12 giờ, nồng độ cefotiam trong xoang bằng 117%, 196%, và 188% nồng độ trong huyết tương tương ứng vào giờ thứ 2, thứ 3 và thứ 4.

**Chuyển hóa và thải trừ:** Sau khi hấp thu, chất chuyển hóa chính do thủy phân cefotiam hexetil là cefotiam. Chất này có hoạt tính và hầu như không chuyển hóa. Đào thải qua lọc cầu thận và do ống thận tiết. Hệ số thanh thải của thận là 250 ml/phút, 30 - 35% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Cyclohexanol giải phóng trong thành ruột khi thủy phân cefotiam hexetil được chuyển hóa thành cyclohexanediol, chất này được đào thải qua thận. Trường hợp suy thận, suy gan, người cao tuổi, sinh khả dụng không thay đổi. Ở người cao tuổi, hệ số thanh thải thận hơi thấp hơn so với người trẻ, nhưng những thay đổi về dược động này không cần phải điều chỉnh liều.

Ở người suy gan hoặc suy thận nặng, cefotiam đào thải chậm và cyclohexanediol lại đào thải chậm hơn. Có thể loại trừ bằng thẩm phân máu, khoảng 44% liều dùng được thấy trong dịch thẩm phân. Không thẩm phân màng bụng được vì chỉ 6% của liều 1 g cefotiam được thấy trong dịch thẩm phân trong 5 giờ thẩm phân liên tục.

#### Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm:

**Dạng uống**

Viêm xoang cấp tính.

Viêm họng do liên cầu khuẩn beta tan huyết nhóm A.

Viêm tai giữa cấp (sau khi loại trừ đợt cấp của viêm tai giữa mạn tính).

Đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

**Dạng tiêm**

Nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng do vi khuẩn nhạy cảm, viêm đường mật, dự phòng nhiễm khuẩn do phẫu thuật.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút).

Suy gan.

#### Thận trọng

Phải ngừng điều trị khi thấy có dấu hiệu dị ứng. Phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng với các kháng sinh beta lactam khác khi kê đơn cephalosporin vì có thể xảy ra phản ứng dị ứng chéo. 5 - 10% trường hợp có dị ứng chéo với penicilin. Việc sử dụng kháng sinh cephalosporin cho bệnh nhân dị ứng penicilin phải rất thận trọng và giám sát y tế chặt chẽ ngay từ khi dùng liều đầu tiên. Không được dùng cho bệnh nhân có tiền sử dị ứng tức thời với kháng sinh cephalosporin khác.

Rất hiếm xảy ra viêm đại tràng giả mạc. Nếu xảy ra, phải ngừng thuốc ngay và cho điều trị thích hợp.

Các kháng sinh cephalosporin có thể gây dương tính giả với test Coombs hoặc khi xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp dùng glucose oxidase.

#### Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng và trên động vật, chỉ sử dụng thuốc khi thật cần thiết.

#### Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa ít, số lượng rất thấp so với liều điều trị. Do đó, có thể cho bú khi dùng thuốc này. Tuy nhiên, phải ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc nếu thấy trẻ bú mẹ bị ỉa chảy, nhiễm nấm *Candida* hoặc phát ban trên da.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Da: dị ứng ở da.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, khó tiêu, ỉa chảy.

Máu: biểu hiện nhất thời, chủ yếu tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính.

Gan: tăng AST, ALT, phosphatase kiềm và creatinin huyết.

Thận: chức năng thận bị thay đổi khi dùng kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi dùng kết hợp với aminosid và thuốc lợi tiểu.

Miễn dịch: phản ứng phản vệ.

Tại chỗ tiêm: đau chỗ tiêm, viêm tĩnh mạch huyết khối.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc và dùng các thuốc chống dị ứng khi cần.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Đường uống

Cách dùng: Nuốt viên thuốc với một cốc nước to trước bữa ăn để tránh các ADR trên tiêu hóa.

Liều lượng: Liều tính theo cefotiam 400 - 800 mg/ngày, chia làm 2 lần, cách nhau 12 giờ.

Viêm họng, viêm xoang hàm trên cấp tính, viêm tai giữa cấp tính: 200 mg/lần, 2 lần/ngày vào buổi sáng và tối trong 5 ngày.

Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: 400 mg/lần, 2 lần/ngày vào buổi sáng và tối trong 7 đến 14 ngày.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Nếu độ thanh thải creatinin > 20 ml/phút, không cần điều chỉnh liều; tuy nhiên không được vượt quá 400 mg/24 giờ.

##### Đường tiêm

Cách dùng: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng: Tiêm cefotiam hydroclorid ở người lớn: Liều thông thường tính theo cefotiam: Có thể đến 6 g/ngày chia làm nhiều lần, cách 6 giờ tiêm 1 lần.

#### Tương tác thuốc

Vấn đề đặc biệt về chỉ số INR: Có nhiều trường hợp tác dụng của thuốc chống đông máu tăng khi dùng cùng với thuốc kháng sinh. Rất khó phân biệt phần nào là do bệnh lý nhiễm khuẩn và phần nào là do thuốc điều trị đã gây ra mất cân bằng chỉ số INR. Một số kháng sinh đã biết có nhiều liên quan đến chỉ số INR như: fluoroquinolon, macrolid, cyclin, co-trimoxazol và một số cephalosporin.

#### Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, co giật.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

## CEFOXITIN

Tên chung quốc tế: Cefoxitin.

Mã ATC: J01DC01.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 2.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Cefoxitin được dùng dưới dạng cefoxitin natri. Hàm lượng được quy đổi theo khối lượng cefoxitin: 1 g cefoxitin tương đương với 1,05 g cefoxitin natri.

Bột pha tiêm: Lọ chứa 1 g hoặc 2 g cefoxitin; túi dịch truyền đóng sẵn 1 g hoặc 2 g bột đông khô cefoxitin kèm 50 ml dextrose 4% hoặc 2,2%.

#### Dược lực học

Cefoxitin là kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ hai. 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.

#### Phổ tác dụng

Cefoxitin có phổ kháng khuẩn đặc trưng của các cephalosporin thế hệ 2. Nhìn chung, hoạt tính kháng khuẩn *in vitro* của thuốc trên các cầu khuẩn Gram dương yếu hơn so với các cephalosporin thế hệ 1 và một số cephalosporin thế hệ 2 khác. Tuy nhiên, thuốc có thể duy trì tác dụng trên một số chủng vi khuẩn Gram âm (đặc biệt là *Escherichia coli*, *Klebsiella* và *Proteus*) đã kháng với các cephalosporin thế hệ 1. Khác với các cephalosporin thế hệ 2 hiện tại, cefoxitin có hoạt tính *in vitro* chống lại một số chủng vi khuẩn kỵ khí *Bacteroides fragilis*.

Các vi khuẩn nhạy cảm:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus epidermidis* nhạy cảm với methicilin, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium* spp., *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp..

#### Xu hướng đề kháng

Các cơ chế đề kháng chủ yếu của vi khuẩn với cefoxitin bao gồm sinh beta-lactamase, thay đổi các enzym đích (PBP) và giảm tính thấm của kháng sinh. So với các cephalosporin thế hệ 1, cefoxitin bền vững hơn đối với các beta-lactamase của tụ cầu và phần lớn các beta-lactamase sinh ra bởi các vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gram âm. Các chủng *Serratia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* và *Enterococcus faecalis* thường đề kháng với cefoxitin.

#### Dược động học

Hấp thu: Cefoxitin hầu như không được hấp thu qua đường tiêu hóa và phải được sử dụng theo đường tiêm. Sau khi tiêm bắp một liều đơn 1 g cefoxitin, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được sau 20 - 30 phút với trị số trung bình khoảng 22 - 24 microgam/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn 1 g trong thời gian 3 phút trên người trưởng thành có chức năng thận bình thường, nồng độ cefoxitin trong huyết thanh trung bình khoảng