

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

110 - 125 microgam/ml sau 5 phút và giảm xuống dưới 1 - 2 microgam/ml sau 4 giờ.

Phân bố: Cefoxitin liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 50 - 80%. Thuốc có khả năng phân bố rộng trong các mô và dịch cơ thể bao gồm dịch cổ trướng, dịch màng phổi, dịch khớp và dịch mắt. Thuốc thấm kém vào dịch não tủy, ngay cả khi màng não bị viêm. Cefoxitin dễ thấm qua hàng rào nhau thai, có thể tạo ra nồng độ thuốc trong máu thai nhi tương đương với nồng độ trong huyết tương người mẹ. Một lượng nhỏ thuốc cũng được khuếch tán vào sữa.

Chuyển hóa và thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc tại cầu thận và bài tiết tại ống thận. Trên người có chức năng thận bình thường, khoảng 85% liều được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu sau 6 giờ. Chỉ khoảng 2% liều dùng được chuyển hóa tại gan thành chất chuyển hóa descarbamylcefoxitin không có hoạt tính. Nửa đời thải trừ của cefoxitin trong huyết tương khoảng 0,7 - 1,1 giờ. Trên các bệnh nhân suy thận nặng, nửa đời thải trừ của thuốc có thể lên tới 13 - 23 giờ.

Chỉ định

Cefoxitin được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, bao gồm viêm phổi và áp xe phổi do các chủng vi khuẩn nhạy cảm như: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae* và *Bacteroides* spp..

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu do các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm. Nhiễm khuẩn ổ bụng, bao gồm viêm phúc mạc và áp xe trong ổ bụng do các chủng nhạy cảm của *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *E. coli* và *Klebsiella* spp..

Nhiễm khuẩn da và mô mềm do các chủng tụ cầu nhạy cảm (kể cả các chủng sinh penicillinase) và các chủng vi khuẩn nhạy cảm khác.

Nhiễm khuẩn xương khớp do *S. aureus* sinh hoặc không sinh penicillinase.

Nhiễm khuẩn phụ khoa, bao gồm viêm nội mạc tử cung, viêm mô tế bào vùng chậu và bệnh viêm hố chậu.

Bệnh lậu: Lựa chọn thay thế trong các trường hợp nhiễm lậu cầu ở hệ thống tiết niệu - sinh dục và hậu môn - trực tràng.

Nhiễm khuẩn huyết do các chủng nhạy cảm: *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. và *Bacteroides* spp..

Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật đường tiêu hóa, ổ bụng, cắt tử cung qua đường âm đạo, mổ lấy thai.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cefoxitin 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 cefoxitin, các cephalosporin, 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 cefoxitin trên các bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin. Thuốc này cũng nên được sử dụng một cách thận trọng trên các bệnh nhân có tiền sử gặp các phản ứng dị ứng khác, đặc biệt là dị ứng thuốc.

Cần định kỳ kiểm tra chức năng thận, chức năng gan và các thông số huyết học khi sử dụng dài ngày cefoxitin.

Sử dụng cefoxitin 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 cefoxitin và có thể xuất hiện trong thời

gian lên tới 2 tháng sau khi ngừng 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 cefoxitin. 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 cefoxitin trong điều trị hoặc dự phòng các nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc nghi ngờ khả năng cao có thể 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 thuốc trong huyết tương có thể tăng cao kéo dài trên các bệnh nhân này (xem thêm mục Liều lượng và cách dùng).

Hiệu quả và tính an toàn của cefoxitin chưa được xác định trên trẻ em dưới 3 tháng tuổi. Trên trẻ em ≥ 3 tháng tuổi, liều cao của cefoxitin có liên quan đến tăng nguy cơ xuất hiện biến cố tăng bạch cầu ưa eosin và tăng nồng độ AST huyết thanh.

Sử dụng cefoxitin có thể gây dương tính giả test Coombs hoặc các xét nghiệm glucose niệu với thuốc thử dùng chất khử mà không dùng phương pháp enzym.

Thời kỳ mang thai

Các kháng sinh cephalosporin nói chung được xem là an toàn khi sử dụng trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cefoxitin không gây dị tật thai nhi và không gây ảnh hưởng bất lợi rõ rệt đến sự phát triển của bào thai. Tuy nhiên, do chưa có các nghiên cứu lâm sàng tin cậy trên phụ nữ mang thai, chỉ nên sử dụng cefoxitin trong thai kỳ nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ cefoxitin có thể được bài tiết vào sữa mẹ. Điều này được xem là ít có ý nghĩa lâm sàng do thuốc không có khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên, về mặt lý thuyết, lượng thuốc bài tiết vào sữa mẹ có thể gây thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột của trẻ, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Phản ứng tại nơi tiêm: đau, cứng, ban đỏ, viêm tĩnh mạch huyết khối. Dương tính với test Coombs trực tiếp.

Hiếm gặp

Huyết học: thiếu máu (bao gồm thiếu máu tan huyết), giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, suy tủy, kéo dài thời gian prothrombin.

Gan: vàng da, tăng AST, ALT và phosphatase kiềm.

Phản ứng dị ứng: ban đỏ hoặc ban dạng dát sần, ngứa, mày đay, viêm da tróc vảy, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phù mạch, phản ứng phản vệ.

Thận: tăng creatinin và BUN huyết thanh, viêm thận kẽ, suy thận cấp. Tiêu hóa: viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Khác: hạ huyết áp, nhược cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện phản ứng dị ứng nghiêm trọng trong khi dùng cefoxitin, 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).

Cần thận trọng khi xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng

cefoxitin 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 cefoxitin 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

Cefoxitin có thể được dùng theo đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Để tiêm tĩnh mạch, hoàn nguyên lọ bột pha tiêm chứa 1 hoặc 2 g cefoxitin với 10 ml nước cất pha tiêm. Dung dịch sau hoàn nguyên có thể sử dụng để tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 3 - 5 phút.

Để truyền tĩnh mạch liên tục hoặc ngắt quãng, hoàn nguyên lọ bột pha tiêm chứa 1 hoặc 2 g cefoxitin với 10 ml nước cất pha tiêm, dung dịch nước muối sinh lý hoặc dung dịch dextrose 5%. Tiếp tục pha loãng dung dịch sau hoàn nguyên trong 50 ml đến 1 lít dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Đối với dạng túi dịch truyền đông sẵn 1 hoặc 2 g cefoxitin kèm 50 ml dung dịch tiêm truyền dextrose 4% (cho 1 g cefoxitin) hoặc 2,2% (cho 2 g cefoxitin), thuốc cần được hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất và sử dụng theo đường truyền tĩnh mạch.

Để tiêm bắp, hoàn nguyên mỗi gam cefoxitin với 2 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch lidocain 0,5% hoặc 1%. Cần tiêm bắp sâu trong một cơ lớn, như góc phần tư phía trên, bên ngoài của cơ mông.

Liều lượng

Liều điều trị thường dùng:

Người lớn: 1 - 2 g mỗi 6 - 8 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh, liều dùng có thể tăng lên tới 12 g mỗi ngày trong các nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng.

Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên: 80 - 160 mg/kg mỗi ngày, chia làm 4 - 6 lần/ngày, tối đa 12 g/ngày.

Trẻ sơ sinh: 90 - 100 mg/kg/ngày, chia 3 lần/ngày.

Viêm hô hấp: *Người lớn,* tiêm bắp liều duy nhất 2 g cefoxitin, kết hợp với uống liều đơn 1 g probenecid và doxycyclin liều 100 mg, uống 2 lần/ngày trong 14 ngày, có thể kèm thêm metronidazol 500 mg, uống 2 lần/ngày trong 14 ngày; hoặc tiêm tĩnh mạch cefoxitin liều 2 g mỗi 6 giờ, kết hợp với doxycyclin 100 mg hai lần mỗi ngày (dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch), có thể chuyển sang dùng doxycyclin đơn độc (đường uống) với liều như trên sau 24 - 48 giờ kể từ khi các triệu chứng lâm sàng được cải thiện, tổng thời gian điều trị là 14 ngày.

Bệnh lậu: *Người lớn,* tiêm bắp liều đơn 2 g cefoxitin kết hợp với một liều 1 g probenecid đường uống và liều đơn 1 g azithromycin đường uống.

Dự phòng phẫu thuật:

Người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 2 g cefoxitin tại thời điểm 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật, có thể lặp lại liều này mỗi 6 giờ sau đó nhưng thường không dùng kháng sinh kéo dài quá 24 giờ kể từ liều đầu tiên; đối với mô lấy thai, tiêm tĩnh mạch 2 g cefoxitin ngay sau khi kẹp dây rốn, có thể dùng thêm hai liều 2 g cefoxitin tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch tại thời điểm 4 giờ và 8 giờ sau liều đầu tiên; *trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên,* tiêm bắp hoặc tĩnh mạch một liều 30 - 40 mg/kg tại thời điểm 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật, có thể lặp lại liều này mỗi 6 giờ sau đó nhưng thường không dùng kháng sinh kéo dài quá 24 giờ kể từ liều đầu tiên.

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

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
30 - 50	1 - 2 g mỗi 8 - 12 giờ
10 - 29	1 - 2 g mỗi 12 - 24 giờ
5 - 9	0,5 - 1 g mỗi 12 - 24 giờ
< 5	0,5 - 1 g mỗi 24 - 48 giờ
Thăm tách máu	Liều nạp: 1 - 2 g sau mỗi lần thăm tách, sau đó dùng liều duy trì theo thanh thải creatinin của bệnh nhân

Hiệu chỉnh liều trên trẻ em suy giảm chức năng thận (thực hiện theo nguyên tắc tương tự như đối với người lớn suy giảm chức năng thận):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
30 - 50	20 - 40 mg/kg mỗi 8 giờ
10 - 29	20 - 40 mg/kg mỗi 12 giờ
5 - 9	20 - 40 mg/kg mỗi 24 giờ
< 5	50% liều thường dùng mỗi 24 - 48 giờ

Tương tác thuốc

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

Các thuốc có độc tính trên thận: Sử dụng đồng thời cefoxitin với các thuốc có độc tính trên thận như kháng sinh aminoglycosid, colistin, polymycin B hoặc vancomycin có thể gây tăng độc tính trên thận của một số cephalosporin, có thể bao gồm cefoxitin.

Tương kỵ

Cefoxitin tương hợp với dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% hoặc 10%, dung dịch dextrose trong nước muối sinh lý, dung dịch Ringer lactat, dung dịch manitol 5% hoặc 10%.

Tương tự như với hầu hết các kháng sinh beta-lactam khác, không trộn lẫn cefoxitin với các kháng sinh aminoglycosid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chưa có thông tin liên quan đến quá liều cefoxitin trên người. Tuy nhiên, độc tính nghiêm trọng hiếm khi xuất hiện sau khi sử dụng liều cao các cephalosporin. 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: Thăm 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.

CEFPIROM

Tên chung quốc tế: Cefpirome.

Mã ATC: J01DE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc dùng dưới dạng muối cefpirom sulfat. Hàm lượng và liều lượng biểu thị theo cefpirom base.

Lọ bột đông khô vô khuẩn để pha tiêm: 0,5 g, 1 g, 2 g.

1,19 g cefpirom sulfat tương đương với khoảng 1,0 g cefpirom base.