

Chỉ định	Liều*	Tần suất dùng**
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng	50 - 80 mg/kg	1 lần/ngày
Nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng (bao gồm viêm bể thận)		
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng		
Viêm phổi bệnh viện		
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng	50 - 100 mg/kg (tối đa 4 g)	1 lần/ngày
Nhiễm khuẩn xương khớp		
Bệnh nhân giảm bạch cầu bị sốt nghi ngờ do vi khuẩn		
Viêm màng não	80 - 100 mg/kg (tối đa 4 g)	1 lần/ngày
Viêm màng trong tim	100 mg/kg (tối đa 4 g)	

\* Với nhiễm khuẩn huyết: Dùng liều cao nhất trong giới hạn.

\*\* Với liều >2 g nên chia 2 lần/ngày (mỗi 12 giờ).

Viêm tai giữa cấp: Tiêm bắp 1 liều đơn 50 mg/kg ceftriaxon.

Dự phòng nhiễm khuẩn trong các phẫu thuật: Dùng liều đơn 50 - 80 mg/kg trước phẫu thuật.

Giang mai: 75 - 100 mg/kg, 1 lần/ngày, tối đa 4 g/ngày, dùng trong 10 - 14 ngày. Thời gian điều trị phụ thuộc vào phác đồ của từng nơi.

Bệnh Lyme (giai đoạn sớm (giai đoạn II) và muộn (giai đoạn III): 50 - 80 mg/kg/lần/ngày trong 14 - 21 ngày. Thời gian điều trị phụ thuộc vào phác đồ của từng nơi.

Trẻ sơ sinh 0 - 14 ngày tuổi:

Chỉ định	Liều*	Tần suất dùng
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng	20 - 50 mg/kg	1 lần/ngày
Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng		
Nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng (bao gồm viêm bể thận)		
Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng		
Viêm phổi bệnh viện		
Nhiễm khuẩn xương khớp		
Bệnh nhân giảm bạch cầu bị sốt ở nghi ngờ do vi khuẩn	50 mg/kg	1 lần/ngày
Viêm màng trong tim		
Viêm màng não		

\* Với nhiễm khuẩn huyết: Dùng liều cao nhất trong giới hạn

Không dùng quá liều tối đa 50 mg/kg.

Viêm tai giữa cấp: Tiêm bắp 1 liều đơn 50 mg/kg ceftriaxon.

Dự phòng nhiễm khuẩn trong các phẫu thuật: Dùng liều đơn 20 - 50 mg/kg trước phẫu thuật.

Giang mai: 50 mg/kg, 1 lần/ngày, tối đa 4 g/ngày, dùng trong 10 - 14 ngày. Thời gian điều trị phụ thuộc vào phác đồ của từng nơi.

#### Tương tác thuốc

Cloramphenicol: Khi phối hợp với ceftriaxon, *in vitro* có tính đối kháng. Khả năng độc với thận của các cephalosporin có thể bị tăng bởi gentamicin, colistin, furosemid.

Không giống như nhiều loại cephalosporin khác, probenecid không ảnh hưởng độ thanh thải qua thận của ceftriaxon.

Tránh dùng đồng thời ceftriaxon với các muối calci (tiêm truyền) và dung dịch tiêm Ringer lactat.

Ceftriaxon có thể làm tăng tác dụng của các thuốc đối kháng vitamin K.

Hiệu lực của ceftriaxon có thể tăng khi dùng đồng thời với các tác nhân gây acid uric niệu.

Ceftriaxon có thể giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

#### Tương kỵ

Dây truyền hoặc bơm tiêm phải được tráng rửa cẩn thận bằng dung dịch natri clorid 0,9% giữa các lần tiêm ceftriaxon và các thuốc khác như vancomycin để tránh tạo tủa.

Không nên pha lẫn ceftriaxon với các dung dịch thuốc kháng khuẩn khác.

Ceftriaxon không được pha với các dung dịch có chứa calci và không được pha lẫn với các aminoglycosid, amsacrin, vancomycin hoặc fluconazol.

#### Quá liều và xử trí

Trong những trường hợp quá liều, không thể làm giảm nồng độ thuốc bằng thẩm phân máu hoặc thẩm tách màng bụng. Không có thuốc giải độc đặc trị, chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Cập nhật lần cuối: 2018.

## CEFUROXIM

Tên chung quốc tế: Cefuroxime.

Mã ATC: J01DC02, S01AA27.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thuốc và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Cefuroxim axetil: Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml; 250 mg/5 ml.

Viên nén, viên bao film: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

Cefuroxim natri: Dạng bột pha tiêm: Lọ 750 mg, 1,5 g và 7,5 g.

#### Được lực học

Cefuroxim là một kháng sinh cephalosporin, bán tổng hợp, thế hệ 2. Dạng thuốc tiêm là dạng muối natri, dạng thuốc uống là ester acetyloxyethyl của cefuroxim. Cefuroxim axetil là tiền thuốc, bản thân chưa có tác dụng kháng khuẩn, vào trong cơ thể bị thủy phân dưới tác dụng của enzym esterase thành cefuroxim mới có tác dụng. Cũng như các cephalosporin khác, cefuroxim là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian. Cefuroxim diệt vi khuẩn bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicillin-binding protein, PBP), là các protein thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, do đó ức chế giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Vì vậy, thành tế bào vi khuẩn yếu đi và tế bào vi khuẩn bị phân hủy.

#### Phổ kháng khuẩn

Giống như các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác (cefaclor, cefamandol, cefprozil), cefuroxim có hoạt tính *in vitro* trên vi khuẩn Gram âm tốt hơn các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1, nhưng phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm lại hẹp hơn so với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3. Do có nhóm methoxyimino bảo vệ vòng beta-lactam nên cefuroxim bền vững hơn dưới tác động thủy phân của beta-lactamase và cephalosporinase so với các cephalosporin thế hệ 1 và cefamandol, do đó có tác dụng tốt hơn trên các chủng vi khuẩn tiết ra beta-lactamase như *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*.

Cefuroxim không có tác dụng trên một số vi khuẩn kỵ khí như *Bacteroides fragilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*.

Đối với vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *In vitro*, cefuroxim nồng độ 0,5 - 1 microgam/ml ức chế hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus*

(bao gồm chủng sinh penicilinase và không sinh penicilinase) và nồng độ 1 - 2 microgam/ml có tác dụng ức chế các chủng *Staphylococcus epidermidis*. Các chủng tụ cầu kháng nhóm penicillin bền vững với penicilinase (methicilin, oxacilin) cũng kháng với cefuroxim. Cefuroxim cũng có hoạt tính cao trên các chủng *Streptococcus* (liên cầu tan máu nhóm alpha và beta) ở nồng độ 0,05 - 0,5 microgam/ml. Phần lớn các chủng *Enterococci*, bao gồm *E. faecalis* đều kháng lại cefuroxim. *Listeria monocytogenes* cũng kháng lại cefuroxim.

Đối với các vi khuẩn hiếu khí Gram âm: Cefuroxim có tác dụng trên hầu hết các cầu khuẩn và trực khuẩn ái khí Gram âm, bao gồm cả các vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae*: *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* và *Shigella*. Đa số các chủng *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Legionella*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Serratia* đều đã kháng lại cefuroxim.

Cefuroxim có hoạt tính cao trên *Haemophilus influenzae* (kể cả các chủng đã kháng lại ampicilin), *H. parainfluenzae* và *Moraxella catarrhalis*. Cefuroxim cũng có tác dụng tốt trên *Neisseria gonorrhoeae* và *N. meningitidis*.

Đối với vi khuẩn kỵ khí: Cefuroxim có hoạt tính *in vitro* ở nồng độ 0,5 - 16 mg/ml đối với *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Pepto-streptococcus*, *Propionibacterium*. Cefuroxim có hoạt tính trên một số chủng *Clostridium* nhưng không tác dụng trên *C. difficile*. Đa số các chủng *Bacteroides fragilis* đều đã đề kháng lại cefuroxim.

Cefuroxim còn có tác dụng với vi khuẩn *Borrelia burgdorferi* gây bệnh Lyme.

**Cơ chế kháng thuốc:** Vi khuẩn kháng lại cefuroxim chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta-lactamase hoặc làm giảm tính thấm của cefuroxim qua màng tế bào vi khuẩn. Mặc dù cefuroxim có khả năng chống lại sự thủy phân của beta-lactamase nói chung nhưng vẫn bị thủy phân bởi beta-lactamase sinh ra từ các vi khuẩn *B. fragilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Serratia*. Cefuroxim không có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa* mặc dù bền vững với beta-lactamase do vi khuẩn này sinh ra nhưng không thấm được vào thành tế bào vi khuẩn.

### Dược động học

**Hấp thu:** Sau khi uống, cefuroxim axetil được hấp thu qua đường tiêu hóa và nhanh chóng bị thủy phân ở niêm mạc ruột và trong máu để tạo thành cefuroxim vào hệ tuần hoàn. Sinh khả dụng đường uống của cefuroxim axetil thay đổi, phụ thuộc vào dạng bào chế và sự có mặt của thức ăn trong ống tiêu hóa. Thuốc được hấp thu tốt nhất khi uống trong bữa ăn. Sinh khả dụng sau khi uống viên nén cefuroxim axetil lúc đói vào khoảng 37% và đạt 52% nếu uống ngay trong bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn. Nồng độ đỉnh của cefuroxim trong huyết tương thay đổi tùy theo dạng viên hay hỗn dịch. Sự hấp thu thuốc tăng lên khi uống thuốc cùng với sữa.

Sau khi uống hỗn dịch có chứa 250 mg cefuroxim axetil, nồng độ đỉnh 4 - 6 microgam/ml ở thời điểm khoảng 3 giờ và đạt 71% nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc viên. Do đó, thuốc viên và hỗn dịch uống cefuroxim axetil không thể thay thế nhau theo tương quan mg/mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương 27 microgam/ml đạt được vào khoảng 45 phút sau khi tiêm bắp 750 mg và nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50 microgam/ml đạt được vào khoảng 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch 750 mg. Sau liều tiêm khoảng 8 giờ, vẫn đo được nồng độ điều trị trong huyết tương.

**Phân bố:** Khoảng 33% đến 50% lượng cefuroxim trong máu liên kết với protein huyết tương. Cefuroxim phân bố rộng rãi đến các

tổ chức và dịch trong cơ thể, xâm nhập vào cả tổ chức tuyến tiền liệt, vào được dịch màng phổi, đờm, dịch tiết phế quản, xương, mật, dịch ri viêm, dịch màng bụng, hoạt dịch và thủy dịch. Thế tích phân bố biểu kiến ở người lớn khỏe mạnh nằm trong khoảng từ 9,3 - 15,8 lít/1,73 m<sup>2</sup>. Một lượng nhỏ cefuroxim có thể đi qua hàng rào máu - não trong trường hợp màng não không bị viêm. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy khi viêm màng não trong trường hợp màng não bị viêm. Thuốc qua nhau thai và có bài tiết qua sữa mẹ.

**Chuyển hóa:** Cefuroxim không bị chuyển hóa và được thải trừ ở dạng không biến đổi cả theo cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ. Trong trường hợp suy thận, nửa đời thải trừ kéo dài hơn, dao động từ 1,9 đến 16,1 giờ tùy thuộc vào mức độ suy thận. Nửa đời thải trừ của cefuroxim cũng kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, tỷ lệ nghịch với số tuần tuổi của trẻ và đạt giá trị tương đương với giá trị ở người trưởng thành sau 3 - 4 tuần tuổi. Thuốc đạt nồng độ cao trong nước tiểu. Sau khi tiêm, hầu hết liều sử dụng thải trừ trong vòng 24 giờ, phần lớn thải trừ trong vòng 6 giờ. Probenecid ức chế thải trừ cefuroxim qua ống thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương tăng cao và kéo dài hơn. Cefuroxim chỉ thải trừ qua mật với lượng rất nhỏ.

Thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc có thể loại trừ được cefuroxim trong hệ tuần hoàn.

### Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn thể nhẹ đến vừa ở đường hô hấp do vi khuẩn nhạy cảm gây ra: Viêm tai giữa (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* kể cả chủng sinh beta-lactamase hay do *S. pyogenes*), viêm xoang cấp, viêm amidan (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*), viêm họng tái phát (do *S. pyogenes*, liên cầu beta tan máu nhóm A), đợt kịch phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp có bội nhiễm (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.

Điều trị bệnh lậu không có biến chứng.

Điều trị bệnh Lyme do *Borrelia burgdorferi*: Thể thần kinh thời kỳ đầu, thể ban đỏ loang, thể viêm tim, viêm khớp.

Điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn tiết niệu - sinh dục, nhiễm khuẩn máu và viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm.

Điều trị dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật tim mạch và các phẫu thuật lồng ngực khác, phẫu thuật xương khớp, phẫu thuật tiêu hóa và phẫu thuật sản phụ khoa.

### Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin, tiền sử quá mẫn nhanh (phản ứng phản vệ) với penicilin.

### Thận trọng

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

Các thuốc cefuroxim tiêm cần sử dụng thận trọng ở người có tiền sử dị ứng, nhất là dị ứng thuốc.

Tương tự các kháng sinh nói chung, cefuroxim chỉ sử dụng để điều trị và dự phòng các bệnh nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn được dự kiến là nhạy cảm với cefuroxim, cần khuyến bệnh nhân về tầm quan trọng của điều trị đủ liệu trình và không dùng cefuroxim điều trị bệnh do virus để làm giảm nguy cơ xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc. Nên lựa chọn kháng sinh dựa trên xét nghiệm kháng sinh đồ, trong trường hợp không có dữ liệu kháng sinh đồ cần dựa vào các thông tin về kháng kháng sinh ở địa phương.

Dùng cefuroxim dài ngày có thể làm các chủng không nhạy cảm

phát triển quá mức. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm nghiêm trọng trong khi đang điều trị cefuroxim, phải xem xét thay đổi kháng sinh.

Viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile* có thể xảy ra khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần lưu tâm chẩn đoán bệnh này. Cần thông báo cho người bệnh có thể bị tiêu chảy nặng do dùng kháng sinh kéo dài. Nếu bị tiêu chảy trong khi dùng kháng sinh thì phải ngừng thuốc và thông báo cho bác sĩ. Nên hết sức thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng.

Những người bị bệnh phenylketon niệu (bệnh di truyền thiếu hụt phenylalanin hydroxylase) và những người phải hạn chế lượng phenylalanin cần phải thận trọng khi dùng chế phẩm cefuroxim có chứa aspartam (vì khi uống vào trong đường tiêu hóa sẽ chuyển hóa thành phenylalanin).

Thận trọng khi sử dụng các chế phẩm cefuroxim có chứa dextrose cho những người đái tháo đường hoặc những người không dung nạp carbohydrat do bất kỳ nguyên nhân nào.

Mặc dù cefuroxim ít gây biến đổi chức năng thận, nhưng nên kiểm tra thận khi điều trị bằng cefuroxim, nhất là ở bệnh nhân nặng đang dùng liều tối đa kháng sinh. Nên thận trọng khi cho người bệnh dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh, vì có thể có tác dụng bất lợi đến chức năng thận. Đã ghi nhận tăng nhiễm độc thận khi dùng đồng thời các kháng sinh aminoglycosid và cephalosporin.

Nên giảm liều hoặc giảm tần suất đưa liều cefuroxim tiêm ở người suy thận tạm thời hoặc mạn tính, vì ở những người này với liều thường dùng, nồng độ kháng sinh trong huyết thanh cũng có thể cao và kéo dài. Nguy cơ tác dụng bất lợi nghiêm trọng có thể tăng lên ở những người suy thận. Những người cao tuổi thường có giảm chức năng thận, do đó cần tính liều điều trị cẩn trọng và theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị bằng cefuroxim.

Một số cephalosporin (trong đó có cefuroxim) có khả năng gây động kinh, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm mà không được hiệu chỉnh giảm liều kháng sinh. Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện co giật nên ngừng thuốc và sử dụng các thuốc điều trị động kinh thích hợp.

Cephalosporin có thể gây giảm hoạt độ prothrombin, nên cần theo dõi thời gian prothrombin khi sử dụng cefuroxim ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận hoặc chức năng gan, bệnh nhân dinh dưỡng kém, bệnh nhân mới hoàn thành một đợt trị liệu chống nhiễm trùng hoặc những người có tiền sử phải điều trị thuốc chống đông. Khi cần thiết có thể dùng vitamin K để điều trị.

Độ an toàn và hiệu quả của cefuroxim axetil và cefuroxim natri trên bệnh nhi nhỏ hơn 3 tháng tuổi chưa được thiết lập.

#### Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột nhắt và thỏ không thấy có dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai do thuốc cefuroxim. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đầy đủ và đối chứng về sử dụng cefuroxim ở phụ nữ mang thai.

Sử dụng cefuroxim để điều trị viêm thận - bể thận ở người mang thai không thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc với thuốc trong tử cung người mẹ. Chỉ nên sử dụng cefuroxim cho phụ nữ trong khi thời kỳ mang thai khi thật sự cần thiết.

#### Thời kỳ cho con bú

Cefuroxim bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Nguy cơ gây ADR (trên hệ vi khuẩn chí ở đường tiêu hóa, tác động trực tiếp, khả năng làm ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi có sốt) trên trẻ bú mẹ còn chưa được đánh giá đầy đủ, khả năng tích lũy kháng sinh ở trẻ là có thể xảy ra. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho

con bú sau khi cân nhắc kỹ nguy cơ và lợi ích, đồng thời phải theo dõi sát trẻ trong quá trình điều trị bằng kháng sinh cho mẹ.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính tỷ lệ ADR khoảng 3% số bệnh nhân điều trị.

##### Thường gặp

Tại chỗ: đau rất tại chỗ tiêm, viêm tĩnh mạch huyết khối tại nơi tiêm truyền.

Tiêu hóa: tiêu chảy.

Da: ban da dạng sẩn.

##### Ít gặp

Toàn thân: phản ứng phản vệ, nhiễm nấm *Candida*.

Máu: tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn.

Da: mào đay, ngứa.

##### Hiếm gặp

Toàn thân: sốt

Máu: thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: viêm đại tràng giả mạc.

Da: hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Gan: vàng da ứ mật, tăng AST, ALT, phosphatase kiềm, LDH và nồng độ bilirubin huyết thanh thoáng qua.

Tiết niệu - sinh dục: suy thận cấp và viêm thận kẽ. Tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thoáng qua cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhân. Nhiễm khuẩn tiết niệu, đau thận, đau niệu đạo hoặc chảy máu, tiểu tiện khó, viêm âm đạo, nhiễm nấm *Candida* âm đạo, ngứa và kích ứng âm đạo cũng đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng cefuroxim axetil đường uống.

TKTW: Co cơ giật (khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận), đau đầu, kích động. Mất thính lực mức độ vừa và nặng cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhi dùng cefuroxim natri tiêm để điều trị viêm màng não.

Bộ phận khác: Đau khớp.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefuroxim; trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, sử dụng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid). Chuẩn bị phương tiện cấp cứu quá mẫn khi điều trị cefuroxim cho bệnh nhân.

Khi bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng, cần phải truyền dịch và điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng kháng *Clostridium difficile* (metronidazol hoặc vancomycin dùng đường uống). Cần thận trọng kiểm tra tiền sử sử dụng thuốc trong trường hợp nghi viêm đại tràng màng giả do bệnh có thể xuất hiện muộn sau 2 tháng, thậm chí muộn hơn sau khi đã ngừng phác đồ điều trị kháng sinh.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Cách dùng

Cefuroxim axetil dùng theo đường uống có thể ở dạng thuốc viên hay hỗn dịch. Cefuroxim natri dùng theo đường tiêm. Lưu ý: Không có tương đương sinh học giữa dạng viên nén và dạng hỗn dịch uống nên không thể thay thế hai dạng này cho nhau dựa trên quy đổi mg/mg. Thuốc nên được dùng trong bữa ăn để tăng sinh khả dụng. Đối với trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi không có khả năng nuốt được viên nén, nên dùng dạng bột pha hỗn dịch thay vì nghiền viên nén và trộn lẫn với thức ăn, hoa quả. Trong trường hợp không có dạng bột pha hỗn dịch, có thể ngâm viên thuốc vào 60 - 90 ml nước hoa quả hoặc sữa (ở nhiệt độ phòng) cho tan ra và khuấy đều

trước khi uống. Sau khi ngâm viên thuốc nên uống trong vòng 2 giờ. Cho đến nay, chưa có thông tin về độ ổn định của thuốc trong thời gian dài sau khi ngâm viên nén với nước hoa quả. Bột pha hỗn dịch nên được pha ngay trước khi sử dụng bằng cách thêm nước vừa đủ (theo hướng dẫn của nhà sản xuất) vào chai để được hỗn dịch có chứa 125 mg hoặc 250 mg cefuroxim trong 5 ml. Hỗn dịch cần được lắc đều trước mỗi lần sử dụng và lọ đựng cần được đậy kín lại sau mỗi lần lấy thuốc.

Cefuroxim natri có thể dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trực tiếp, truyền tĩnh mạch ngắt quãng và tiêm truyền tĩnh mạch liên tục. Tiêm bắp: Pha 3 ml nước cất pha tiêm vào lọ 750 mg cefuroxim để đạt nồng độ 220 mg/ml. Hỗn dịch này cần được lắc đều trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn như mông hoặc cơ đùi.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: Hòa bột pha tiêm bằng 8 ml hoặc 16 ml nước cất pha tiêm tương ứng với lọ bột chứa 750 mg và 1,5 g cefuroxim natri để được dung dịch tiêm có nồng độ 90 mg/ml. Dung dịch này có thể tiêm chậm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào dây truyền dịch chứa dịch truyền tĩnh mạch tương hợp trong thời gian ít nhất là 5 phút.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng và truyền tĩnh mạch liên tục: Có thể pha lọ 750 mg hoặc 1,5 g cefuroxim natri với 50 hoặc 100 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% (tùy theo hướng dẫn của nhà sản xuất) để thêm vào túi truyền dịch hoặc chai truyền thủy tinh hoặc nhựa PVC có chứa dung môi tương hợp. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng thường kéo dài trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 60 phút. Có chế phẩm của nhà sản xuất kèm theo dung dịch pha truyền tĩnh mạch 50 ml dextrose 4,1% cho lọ 750 mg và dextrose 2,9% cho lọ 1,5 g cefuroxim.

Lọ thuốc hàm lượng lớn 7,5 g cefuroxim phải được pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất và không dùng cho truyền tĩnh mạch trực tiếp. Chế phẩm bảo quản đông lạnh có chứa cefuroxim pha sẵn đã đông chỉ dùng để truyền tĩnh mạch ngắt quãng hoặc truyền tĩnh mạch liên tục; rã đông ở nhiệt độ phòng (25 °C) hoặc trong tủ lạnh (5 °C), không rã đông bằng cách nhúng vào nước ấm hoặc lò vi sóng.

### Liều lượng

#### Người lớn:

Liều uống thông thường: 250 mg/lần, 2 lần/ngày, gấp đôi liều cho nhiễm khuẩn hô hấp dưới nặng hoặc nghi ngờ viêm phổi. Liều tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 750 mg cho mỗi 6 - 8 giờ, trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể tăng liều lên đến 1,5 g cho mỗi 6 - 8 giờ.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm không biến chứng, nhiễm khuẩn tai mũi họng (viêm họng, viêm tai giữa, viêm xoang): Uống 250 mg hoặc 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày.

Nhiễm khuẩn hô hấp dưới: Uống 250 mg hoặc 500 mg, 12 giờ một lần trong 10 ngày với đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính, trong 5 - 10 ngày với viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm:

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng cho bệnh nhân ngoại trú: Uống 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 - 14 ngày. Nếu chưa có kết quả của kháng sinh đồ, cefuroxim phải dùng phối hợp với các kháng sinh khác.

Nhiễm khuẩn tiết niệu không biến chứng: Uống 250 mg hoặc 500 mg, 12 giờ một lần trong 7 - 10 ngày.

Bệnh lậu cổ tử cung hoặc niệu đạo không có biến chứng hoặc bệnh lậu trực tràng không có biến chứng: Tiêm 1 liều duy nhất 1 g cefuroxim natri.

Bệnh Lyme thể ban đỏ loang, thể thần kinh thời kỳ đầu (không có viêm màng não), thể lympho: Uống 500 mg, 12 giờ một lần, trong 14 - 21 ngày. Lyme thể viêm tim dùng cefuroxim tiêm tĩnh mạch (đối với bệnh nhân nhập viện) hoặc uống (đối với bệnh nhân ngoại

trú) trong 14 - 21 ngày. Lyme thể viêm khớp điều trị trong 28 ngày: Dùng dạng uống nếu không có triệu chứng thần kinh, dùng dạng tiêm tĩnh mạch nếu phối hợp thể thần kinh.

Viêm màng não do chùng vi khuẩn nhạy cảm: Cefuroxim không phải là lựa chọn ưu tiên cho viêm màng não. Có thể dùng cho trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên, tiêm tĩnh mạch liều 200 - 240 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ, cứ 6 - 8 giờ một lần. Người lớn không quá 3 g/lần cho mỗi 8 giờ.

Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật: Liều duy nhất 1,5 g tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 giờ trước phẫu thuật cho những phẫu thuật thông thường. Nếu thời gian phẫu thuật lớn hơn 4 giờ hoặc bệnh nhân có mất máu nhiều, trong suốt thời gian phẫu thuật, cứ 3 - 4 giờ một lần có thể lặp lại liều trên. Với phẫu thuật mở tim hở, dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó cứ 12 giờ lặp lại 1 lần cho đến khi đạt tổng liều 6 g. Trong các phẫu thuật sạch - nhiễm và phẫu thuật nhiễm (như cắt tử cung qua ngã âm đạo), dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch ngay trước phẫu thuật (trong vòng 30 - 60 phút trước khi rạch da) và nếu phẫu thuật kéo dài thì sau mỗi 8 giờ thêm 750 mg cefuroxim natri tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Nói chung, sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc.

#### Trẻ em:

Cefuroxim axetil dùng đường uống được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Dạng tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch cefuroxim natri chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Thời gian điều trị trung bình thường kéo dài 10 ngày. Đường uống (cefuroxim axetil):

Trẻ em từ 3 tháng - 1 tuổi: 10 mg/kg/lần (tối đa 125 mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 2 - 12 tuổi: 15 mg/kg/lần (tối đa 250 mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 12 - 17 tuổi: 250 mg/lần, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp dưới nặng hoặc khi nghi ngờ viêm phổi. Liều dùng có thể giảm xuống 125 mg/lần, 12 giờ một lần trong trường hợp nhiễm trùng tiết niệu dưới.

Đường tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (cefuroxim natri):

Trẻ sơ sinh cho đến 7 ngày tuổi: 50 mg/kg/lần, 12 giờ một lần.

Trẻ sơ sinh từ trên 8 đến 28 ngày tuổi: 50 mg/kg/lần, 8 - 12 giờ một lần (trẻ cân nặng từ 2 kg trở xuống), 12 giờ 1 lần cho trẻ < 1 kg, 8 giờ 1 lần cho trẻ > 2 kg.

Trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên: 75 - 100 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (tối đa 2,25 - 4,5 g/ngày) cho thể nhiễm trùng nhẹ hoặc vừa. Có thể dùng liều lên đến 100 - 200 mg/kg/ngày (tối đa 3 - 6 g/ngày), chia 3 - 4 lần trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Điều trị bệnh Lyme: Trẻ em từ 12 tuổi trở lên uống 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần (tối đa 500 mg/lần); người lớn 500 mg/lần, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 14 - 21 ngày (đối với thể nhẹ khu trú thời kỳ đầu như ban đỏ loang, không có biểu hiện dấu hiệu thần kinh hoặc blocc nhĩ - thất); 28 ngày đối với thể khớp không biến chứng, không có biểu hiện dấu hiệu bệnh lý thần kinh.

Kháng sinh dự phòng phẫu thuật: Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 1,5 g) tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp tiếp đến 3 liều 30 mg/kg/lần (tối đa 750 mg), 8 giờ một lần cho các phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao.

Trong tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn, nên cân nhắc chuyển sử dụng đường tiêm (cefuroxim natri) sang đường uống (cefuroxim axetil) nếu tình trạng nhiễm khuẩn của bệnh nhân đã đi vào ổn định (48 - 72 giờ sau khi sử dụng kháng sinh tiêm).

Lưu ý: Nên nuôi cấy vi khuẩn, làm kháng sinh đồ trước và trong

quá trình điều trị. Cần phải tiến hành thử chức năng thận khi có chỉ định.

#### *Trường hợp suy thận:*

Không cần giảm liều cefuroxim dùng đường tiêm cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 20 ml/phút. Bệnh nhân có độ thanh thải < 20 ml/phút, cần hiệu chỉnh liều bằng cách giảm liều dùng một lần hoặc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng cefuroxim natri. Người lớn, độ thanh thải creatinin 10 - 20 ml/phút, dùng liều 750 mg, 12 giờ một lần; độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, dùng liều 750 mg một lần trong 24 giờ.

Người bệnh đang lọc máu: Dùng liều 750 mg vào cuối mỗi lần lọc máu. Người bệnh đang thẩm phân phúc mạc chu kỳ và đang lọc máu động mạch - tĩnh mạch chu kỳ, liều thích hợp thường là 750 mg/lần, ngày hai lần.

Với trẻ em bị suy thận, hiệu chỉnh liều cần tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc, dựa trên nguyên tắc hiệu chỉnh như ở người lớn bị suy thận.

Cho đến nay cefuroxim axetil dùng đường uống chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu lực ở bệnh nhân suy thận, những bệnh nhân suy thận dùng cefuroxim natri hiệu chỉnh liều theo hướng dẫn trên.

#### **Tương tác thuốc**

Tăng nồng độ cefuroxim: Probenecid làm giảm độ thanh thải cefuroxim ở thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương và nửa đời thải trừ của cefuroxim tăng lên 30%, AUC tăng 50% khi uống cùng với probenecid.

Tăng độc tính: Cefuroxim dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu mạnh (như furosemid) có thể làm tăng độc tính đối với thận, tương tự như với các cephalosporin. Giảm tác dụng của estrogen và progesteron: Cefuroxim axetil dùng đường uống có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn chí ở ruột, làm giảm tái hấp thu estrogen, do đó có thể làm giảm tác dụng của các thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và progesteron.

Gây nhiễu kết quả xét nghiệm: Khi dùng cefuroxim, test Coombs dương tính giả, glucose niệu dương tính giả, xác định nồng độ glucose huyết bằng phương pháp ferricyanid cho kết quả âm tính giả.

#### **Tương kỵ**

Không nên dùng dung dịch tiêm natri bicarbonat để pha loãng cefuroxim.

Kháng sinh aminoglycosid (gentamicin, kanamycin, netilmicin, streptomycin, amikacin, tobramycin) tương kỵ với cefuroxim vì vậy không trộn lẫn cefuroxim natri với các kháng sinh này trong bất cứ túi/chai dịch truyền nào, đồng thời cũng không truyền đồng thời trên 1 dây truyền dịch hoặc qua 2 dây truyền khác nhau qua vị trí chữ Y.

Filgrastim, fluconazol, protamin, rapacuronium cũng đã được báo cáo là tương kỵ với cefuroxim axetil.

#### **Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Buồn nôn, nôn, và ỉa chảy. Tuy nhiên, có thể gây phản ứng tăng kích thích thần kinh - cơ và cơn co giật, nhất là ở người suy thận.

*Xử trí:* Cần quan tâm đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch. Nếu 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. Lọc máu có thể loại bỏ thuốc khỏi máu, nhưng phần lớn việc điều trị là hỗ trợ hoặc điều trị triệu chứng.

*Cập nhật lần cuối:* 2017.

## CELECOXIB

**Tên chung quốc tế:** Celecoxib.

**Mã ATC:** M01AH01, L01XX33.

**Loại thuốc:** Thuốc chống viêm không steroid ức chế chọn lọc COX-2.

#### **Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg.

#### **Dược lực học**

Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid, ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), có các tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế tác dụng của celecoxib được coi là ức chế sự tổng hợp prostaglandin, chủ yếu thông qua tác dụng ức chế isoenzym cyclooxygenase-2 (COX-2), dẫn đến làm giảm sự tạo thành các prostaglandin. Khác với phần lớn các thuốc chống viêm không steroid có trước đây, celecoxib không ức chế isoenzym cyclooxygenase-1 (COX-1) với các nồng độ điều trị ở người. COX-1 là một enzym có ở hầu hết các mô, bạch cầu đơn nhân to và tiểu cầu. COX-1 tham gia vào quá trình tạo cục máu đông (như thúc đẩy tiểu cầu ngưng tập) duy trì hàng rào niêm mạc dạ dày và chức năng thận (như duy trì tưới máu thận). Do không ức chế COX-1 nên celecoxib ít có nguy cơ gây các tác dụng phụ (thí dụ xuất huyết, viêm loét dạ dày, kéo dài thời gian chảy máu), nhưng có thể gây các tác dụng phụ ở thận tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Celecoxib có thể làm tăng nguy cơ huyết khối mạch máu ở một số bệnh nhân vì thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin (một chất kháng huyết khối) và không tác động đến thromboxan A<sub>2</sub> (một chất dễ gây huyết khối). Ngoài ra, celecoxib còn có thể ngăn chặn tăng sinh tế bào ung thư đại tràng và làm giảm kích thước polyp đại trực tràng.

#### **Dược động học**

*Hấp thu:* Celecoxib hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Uống celecoxib với thức ăn có nhiều chất béo làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương so với uống lúc đói khoảng 1 - 2 giờ và làm tăng 10 - 20% AUC. Có thể dùng celecoxib khi ăn hoặc xa các bữa ăn.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc thường đạt ở 3 giờ sau khi uống một liều duy nhất 200 mg lúc đói và trung bình bằng 705 nanogram/ml. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 5 ngày; không thấy có tích lũy. Ở người trên 65 tuổi, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC tăng 40 và 50%, tương ứng, so với người trẻ; AUC của celecoxib ở trạng thái ổn định tăng 40 hoặc 180% ở người suy gan nhẹ hoặc vừa, tương ứng, và giảm 40% ở người suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận 35 - 60 ml/phút) so với ở người bình thường.

*Phân bố:* Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 400 lít (khoảng 7,14 lít/kg) như vậy thuốc phân bố nhiều vào mô. Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, 97% celecoxib gắn với protein huyết tương. Celecoxib có khả năng phân bố vào sữa mẹ.

*Chuyển hóa:* Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu trong gan bởi isoenzym CYP450 2C9 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý như các thuốc ức chế enzym COX-1 và COX-2.

*Thải trừ:* Nửa đời thải trừ trong huyết tương của celecoxib sau khi uống lúc đói là 11 giờ và hệ số thanh thải trong huyết tương khoảng 500 ml/phút. Nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài ở người suy thận là 13,1 giờ và suy gan là 11 giờ hoặc 13,1 giờ. Celecoxib thải trừ khoảng 27% trong nước tiểu và 57% trong phân, dưới 3% liều được thải trừ không thay đổi.

#### **Chỉ định**

Điều trị triệu chứng thoái hóa khớp ở người lớn.