

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
TRUNG TÂM DI&ADR QUỐC GIA

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 188 /TTT
V/v thông tin liên quan đến
thuốc chứa cefoxitin

Hà Nội, ngày 14 tháng 4 năm 2023

Kính gửi: Cục Quản lý Khám, chữa bệnh

Phúc đáp công văn số 378/KCB-NV ngày 31/03/2023 của Cục Quản lý Khám, chữa bệnh gửi Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia), trong đó, đề nghị Trung tâm cung cấp thông tin về thuốc chứa cefoxitin từ (1) Tờ hướng dẫn sử dụng của biệt dược gốc hoặc thông tin tham chiếu và (2) Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của các Hiệp hội chuyên môn nghề nghiệp uy tín của Việt Nam và thế giới, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã tiến hành rà soát, tổng hợp và xin gửi các thông tin trên đến Cục Quản lý Khám, chữa bệnh để Quý Cục có quyết định quản lý phù hợp.

Xin trân trọng cảm ơn!

Nơi nhận:

- Như trên;
- Hiệu trưởng (để b/c);
- Lưu TTT.

GIÁM ĐỐC



Nguyễn Hoàng Anh

PHỤ LỤC 1. THÔNG TIN VỀ THUỐC CHỨA CEFOXITIN

(Đính kèm theo công văn số ~~158~~/TTT ngày ~~14~~ tháng ~~4~~ năm 2023 của Trung tâm ĐI & ADR Quốc gia gửi Cục Quản lý Khám, chữa bệnh về việc cung cấp thông tin về thuốc chứa cefoxitin)

1. Thông tin về cefoxitin trong tờ hướng dẫn sử dụng của biệt dược gốc hoặc thông tin tham chiếu

1.1. Thông tin về chỉ định

Thuốc chứa cefoxitin đều được cấp phép và hiện đang sử dụng ở các nước tham chiếu của Việt Nam về đăng ký thuốc như Anh, Hoa Kỳ, Pháp, Canada, Australia.

Tại Anh, cefoxitin được cấp phép để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với cefoxitin, khi không phù hợp để sử dụng các kháng sinh khác thường được ưu tiên kê đơn hơn trong các nhiễm khuẩn đó. Cụ thể, các chỉ định của cefoxitin được đề cập bao gồm nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp và viêm thận - bể thận. Cefoxitin cũng có thể đem lại lợi ích trong một số nhiễm khuẩn ổ bụng và phụ khoa. Cefoxitin không được chỉ định điều trị viêm màng não. Trong tờ hướng dẫn sử dụng của cefoxitin được phê duyệt ở Anh không đề cập đến chỉ định kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật [1].

Tại Hoa Kỳ, một số biệt dược của cefoxitin vẫn đang được cấp phép lưu hành nhưng không có thông tin của tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc này được đăng tải trên trang web của Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (US.FDA). Thông tin về chỉ định của biệt dược gốc của cefoxitin (Mefoxin, nhà sản xuất Mylan Institutional LLC.) được trình bày trong Bảng 1 [2]. Thông tin này được cập nhật lần cuối vào 09/03/2017. Hiện nay, biệt dược Mefoxin đã ngừng lưu hành tại Hoa Kỳ vì lý do không liên quan đến hiệu quả và an toàn của thuốc.

Tờ hướng dẫn sử dụng được phê duyệt tại Pháp, Australia và Canada tương đối tương đồng với thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng được phê duyệt tại Hoa Kỳ. Chỉ có một số điểm khác biệt nhỏ như sau: tại Australia, có thêm chỉ định điều trị viêm nội tâm mạc gây ra bởi vi khuẩn nhạy cảm với cefoxitin [3]. Tại Pháp, có thêm chỉ định dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật đầu - cổ và tai - mũi - họng, đặc biệt khi mở đường hầu họng [4].

Bảng 1. Chỉ định được cấp phép của cefoxitin tại Hoa Kỳ (cập nhật đến 2017)

Điều trị	Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật
Các nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với cefoxitin bao gồm: <ul style="list-style-type: none">▪ Nhiễm khuẩn hô hấp dưới: bao gồm cả viêm phổi và áp xe phổi do <i>Streptococcus pneumoniae</i> và các chủng Streptococci khác (ngoại trừ <i>Enterococcus</i>)	<ul style="list-style-type: none">▪ Phẫu thuật tiêu hóa (không nhiễm trùng)▪ Phẫu thuật cắt tử cung qua đường âm đạo, qua ổ bụng▪ Mổ lấy thai

Điều trị	Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật
<p><i>faecalis</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> (kể cả chủng sinh penicillinase), <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> và <i>Bacteroides</i> spp..</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nhiễm khuẩn tiết niệu: gây ra bởi <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Proteus vulgaris</i> và <i>Providencia</i> spp. (bao gồm cả <i>P. rettgeri</i>). ▪ Nhiễm khuẩn ổ bụng: bao gồm cả viêm phúc mạc và áp xe trong ổ bụng, gây ra bởi <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp. (bao gồm cả <i>B. fragilis</i>) và <i>Clostridium</i> spp. ▪ Nhiễm khuẩn phụ khoa: bao gồm viêm nội mạc tử cung, viêm mô tế bào vùng chậu và bệnh viêm vùng chậu gây ra bởi <i>Escherichia coli</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (bao gồm cả các chủng sinh penicillinase), <i>Bacteroides</i> spp. (bao gồm cả <i>B. fragilis</i>), <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptococcus niger</i>, <i>Peptostreptococcus</i> spp. và <i>Streptococcus agalactiae</i>. ▪ Nhiễm khuẩn huyết: gây ra bởi <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i> (bao gồm cả các chủng sinh penicillinase), <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. và <i>Bacteroides</i> spp. (bao gồm cả <i>B. fragilis</i>) ▪ Nhiễm khuẩn xương khớp: gây ra bởi <i>S. aureus</i> (bao gồm cả các chủng sinh penicillinase). ▪ Nhiễm khuẩn da và mô mềm: gây ra bởi <i>S. aureus</i> (bao gồm cả các chủng sinh penicillinase), <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i> và các chủng Streptococci khác (ngoại trừ <i>Enterococcus faecalis</i>), <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp. (bao gồm cả <i>B. fragilis</i>), <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptococcus niger</i> và <i>Peptostreptococcus</i> spp. 	

Tại Việt Nam, các chỉ định của cefoxitin trong Dược thư Quốc gia Việt Nam 3 (2023) được trình bày trong Bảng 3 [5].

Bảng 3. Chỉ định của cefoxitin trong Dược thư Quốc gia Việt Nam 3

Điều trị	Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật
<p>Các nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với cefoxitin bao gồm:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nhiễm khuẩn hô hấp dưới, bao gồm viêm phổi và áp xe phổi do các chủng vi khuẩn nhạy cảm như: <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phẫu thuật tiêu hóa, ổ bụng ▪ Cắt tử cung qua đường âm đạo ▪ Mổ lấy thai.

Điều trị	Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật
<p><i>aureus</i>, <i>Esherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> và <i>Bacteroides</i> spp..</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nhiễm khuẩn 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 <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>E. coli</i> và <i>Klebsiella</i> 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 <i>S. aureus</i> 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: <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. và <i>Bacteroides</i> spp. 	

1.2. Thông tin về cách dùng, liều dùng

1.2.1. Cách dùng

Cefoxitin có thể được sử dụng theo đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch. Thông tin về cách sử dụng thuốc thống nhất giữa các tài liệu [1], [2], [3], [4], [5], [6]:

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.

Để tiêm tĩnh mạch, hoàn nguyên mỗi gam cefoxitin với tối thiểu 10 ml nước cất pha tiêm, NaCl 0,9% hoặc Glucose 5%. Dung dịch sau hoàn nguyên có thể sử dụng để tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 3 - 5 phút. Dung dịch sau khi hoàn nguyên ở trên có thể tiếp tục pha loãng dung dịch trong 50 ml đến 1 lít dung dịch NaCl 0,9% hoặc Glucose 5% để truyền tĩnh mạch ngắt quãng hoặc truyền tĩnh mạch liên tục.

1.2.2. Liều dùng ở người lớn

1.2.2.1. Liều điều trị

Liều dùng và cách dùng của cefoxitin ở người lớn tương đối tương đồng giữa các tờ hướng dẫn sử dụng được phê duyệt tại các nước. Theo đó, liều dùng cefoxitin phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Liều thường dùng của cefoxitin ở người lớn là 1 - 2 g

mỗi 6 - 8 giờ, có thể tăng lên tới 12 g mỗi ngày trong các nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng [4], [5]. Bảng 3 trình bày chế độ liều cụ thể của cefoxitin được phê duyệt ở Hoa Kỳ, Australia và Canada [2], [3], [6].

Bảng 3. Liều dùng cefoxitin theo mức độ nặng của nhiễm khuẩn

Loại nhiễm khuẩn	Liều dùng	Tổng liều trong ngày
Nhiễm khuẩn không phức tạp	1 g mỗi 6 - 8 giờ	3 - 4 g
Nhiễm khuẩn trung bình - nặng hoặc nhiễm khuẩn nặng	2 g mỗi 6 - 8 giờ	6 - 8 g
Nhiễm khuẩn cần chế độ liều cao	2 g mỗi 4 giờ hoặc 3 g mỗi 6 giờ	12 g

Riêng tại Anh, chỉ đề cập đến chế độ liều 2g mỗi 4 - 6 giờ và tổng liều tối đa cho phép của thuốc trong ngày vẫn là 12g [1].

1.2.2.1. Liều dự phòng

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 2 g cefoxitin tại thời điểm 30 - 60 phút trước [2], [3], [4], [5], [6]. Liều lặp lại được khuyến cáo khác nhau giữa các nước. Ở Pháp, liều lặp lại 1 g cách nhau mỗi 2 giờ cho đến khi đóng vết mổ. Thời gian sử dụng cefoxitin không quá 48 giờ [4]. Ở Australia và Hoa Kỳ, liều lặp lại 2 g cách nhau mỗi 6 giờ kể từ liều đầu tiên trong không quá 24 giờ [2], [3].

Đối với mổ 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 [2], [3], [6].

1.2.3. Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận

Thuốc thải trừ qua thận, do đó, cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận và bệnh nhân thẩm tách máu. Ở những bệnh nhân này, nên sử dụng một liều nạp 1 - 2 g, sau đó, liều duy trì được hiệu chỉnh theo chức năng thận của bệnh nhân. Ở bệnh nhân thẩm tách máu, bổ sung 1 liều nạp sau mỗi lần lọc máu. Hướng dẫn hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận này của cefoxitin khá tương đồng giữa các nước. Thông tin chi tiết được trình bày trong Bảng 4 [1], [2], [3], [4], [5], [6].

Bảng 4. Hiệu chỉnh liều cefoxitin theo chức năng thận ở bệnh nhân người lớn

Mức độ suy thận	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Suy thận nhẹ	50 - 30	1 - 2g mỗi 8 - 12 giờ
Suy thận trung bình	29 - 10	1 - 2g mỗi 12 - 24 giờ
Suy thận nặng	9 - 5	0,5 - 1g mỗi 12 - 24 giờ
Thẩm tách máu	< 5	0,5 - 1g mỗi 24 - 48 giờ

Ngoài ra, riêng tờ hướng dẫn sử dụng của cefoxitin tại Australia có đề cập đến việc sử dụng cefoxitin trong điều trị bệnh lậu không biến chứng, với liều đơn 2 g tiêm bắp kết hợp với 1 g probenecid đường uống [3].

1.2.4. Liều dùng ở bệnh nhân nhi

Việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân nhi rất khác nhau giữa các nước. Thông tin về việc cấp phép sử dụng thuốc ở đối tượng bệnh nhân nhi được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Tình hình cấp phép sử dụng cefoxitin cho bệnh nhân nhi ở các nước

Nước cấp phép	Đối tượng bệnh nhân nhi được cấp phép	TLTK
Pháp	Không cấp phép sử dụng cho tất cả các bệnh nhân nhi	[4]
Anh	Trẻ em từ 11 tuổi trở lên (liều tương tự người lớn)	[1]
Hoa Kỳ	Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên	[2]
Australia	Bệnh nhân nhi, không bao gồm trẻ sơ sinh sinh non	[3]
Canada	Toàn bộ bệnh nhân nhi, bao gồm cả trẻ sơ sinh sinh non	[6]

Tổng hợp thông tin về liều dùng cho bệnh nhân nhi được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Liều dùng của cefoxitin theo chức năng thận ở bệnh nhân nhi

Đối tượng	Liều dùng (đường dùng)	TLTK
Trẻ sơ sinh sinh non > 1500g	20 - 40 mg/kg mỗi 12 giờ (IV)	[6]
Trẻ sơ sinh 0 - 1 tuần tuổi	20 - 40 mg/kg mỗi 12 giờ (IV)	[3], [6]
Trẻ sơ sinh 1 - 4 tuần tuổi	20 - 40 mg/kg mỗi 8 giờ (IV)	[3], [6]
Hoặc trẻ sơ sinh (không chia theo tuần tuổi)	90 - 100 mg/kg/ngày chia 3 lần	[5]
Trẻ 1 tháng tuổi trở lên	20 - 40 mg/kg mỗi 6 - 8 giờ (IM hoặc IV), có thể tăng lên 200 mg/kg với nhiễm khuẩn nặng	[3], [6]
Hoặc từ 3 tháng trở lên	80 - 160 mg/kg/ngày chia 4 - 6 lần, tối đa 12 g/ngày	[2], [5]

Trong trường hợp dự phòng phẫu thuật, không có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng cefoxitin để dự phòng nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhi. Tuy nhiên, cần nhắc trên hiệu quả và độ an toàn ở đối tượng này, có thể cân nhắc sử dụng mức liều 30 - 40 mg/kg. Ở trẻ sơ sinh, có thể sử dụng một liều 30 - 40 mg/kg trước khi rạch da 1 giờ và bổ sung thêm một liều sau 8 - 12 giờ [2], [3].

Trong trường hợp bệnh nhân nhi suy thận, tần suất giảm liều tương tự như ở người lớn [2], [3], [6]. Hướng dẫn chi tiết về hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân nhi suy thận trong Dược thư Quốc gia Việt Nam 3 được trình bày trong bảng 7 [5].

Bảng 7. Hiệu chỉnh liều cefoxitin theo chức năng thận ở bệnh nhân nhi suy 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

2. Thông tin về cefoxitin trong các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của các Hiệp hội chuyên môn uy tín của Việt Nam và thế giới

2.1. Nhiễm khuẩn hô hấp dưới

Theo Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng trên bệnh nhân người lớn của Hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS)/ Hiệp hội Bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (IDSA) năm 2019, phác đồ khuyến cáo điều trị viêm phổi cộng đồng là kháng sinh β -lactam phối hợp macrolid hoặc fluoroquinolon hô hấp đơn trị liệu đối với viêm phổi mức độ nhẹ. Trong trường hợp viêm phổi mức độ nặng, khuyến cáo phối hợp fluoroquinolon kết hợp β -lactam. Tuy nhiên các β -lactam được khuyến cáo bao gồm các cephalosporin thế hệ 3, 4 hoặc carbapenem, penicilin có phổ trên trực khuẩn mũ xanh, cefoxitin không có mặt trong khuyến cáo mới này [7]. Tương tự, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi mắc phải cộng đồng ở người lớn của Bộ Y tế năm 2020 cũng không đề cập đến cefoxitin [8].

Đối với viêm phổi liên quan thở máy, viêm phổi bệnh viện, các chủng vi khuẩn gây bệnh phân lập được thường là các vi khuẩn Gram âm như *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* (trong viêm phổi bệnh viện sớm), *S. maltophilia*, *Elizabethkingia* sp. (trong viêm phổi liên quan thở máy muộn) và vi khuẩn Gram dương như *S. aureus* kháng methicillin (MRSA). Các chủng này đã kháng lại với cefoxitin hoặc không nằm trong phổ tác dụng của cefoxitin, vì vậy cefoxitin không được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của IDSA năm 2016 [9] cũng như của Hội hội sức cấp cứu chống độc Việt Nam, Hội Hô hấp Việt Nam năm 2017 [10].

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi do lao không điển hình cập nhật năm 2020 của Hội Lồng ngực Hoa Kỳ, Hội Hô hấp Châu Âu, Hội Vi sinh lâm sàng và bệnh truyền nhiễm Châu Âu, Hội Truyền Nhiễm Hoa Kỳ (ATS/ERS/ESCMID/IDSA) khuyến cáo cefoxitin là một trong số ít các kháng sinh đường tiêm (tigecyclin, imipenem, cefoxitin và amikacin) được sử dụng phối hợp điều trị viêm phổi do vi khuẩn *Mycobacterium abscessus* kháng thuốc với liều 2 - 4 g/lần, tiêm/truyền 2 - 3 lần/ngày (tối đa 12 g/ngày) [11].

2.2. Nhiễm khuẩn ổ bụng

Trong hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng của Hội Ngoại Khoa Hoa Kỳ (SIS) và IDSA năm 2010, cefoxitin là một trong số lựa chọn được khuyến cáo sử dụng trong phác đồ kháng sinh kinh nghiệm điều trị nhiễm trùng ổ bụng mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ đến trung bình, do thuốc có phổ tác dụng trên cả vi khuẩn Gram âm, Gram dương và các vi khuẩn kỵ khí [12]. Năm 2017, hướng dẫn cập nhật của Hội Ngoại Khoa Hoa Kỳ không còn khuyến cáo sử dụng cefoxitin một cách thường quy trong phác đồ kháng sinh kinh nghiệm điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng mắc phải tại cộng đồng (mức độ 2B). Lý do của sự thay đổi này liên quan đến việc không có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đối chứng nào được công bố sau năm 2000 đánh giá về hiệu quả của kháng sinh này. Rà soát các bằng chứng trước đó ghi nhận 8 thử nghiệm (hầu hết được xuất bản trước năm 1996) đánh giá

cefoxitin trong nhiễm khuẩn ổ bụng cho thấy, không nghiên cứu nào chứng minh được sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả lâm sàng giữa cefoxitin với các kháng sinh khác [13]. Trong hướng dẫn của Hội Phẫu thuật Cấp cứu Thế giới, Liên minh Toàn cầu về Nhiễm khuẩn trong Phẫu thuật, Hội Nhiễm khuẩn phẫu thuật - Châu Âu, Hội Nhiễm khuẩn sau phẫu thuật Thế giới và Hội Phẫu thuật Chấn thương Hoa Kỳ (WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST) năm 2021, cefoxitin không được đề cập trong các lựa chọn kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng [14].

Theo Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015, cefoxitin không có mặt trong hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa như viêm phúc mạc, viêm tụy cấp có nhiễm khuẩn, áp xe gan, nhiễm khuẩn đường mật [15].

2.3. Nhiễm khuẩn da và mô mềm

Trong Hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm của IDSA năm 2014, cefoxitin được khuyến cáo dùng điều trị nhiễm khuẩn do động vật cắn với liều 1 g mỗi 6 - 8 giờ do kháng sinh còn phổ tác dụng và tỷ lệ nhạy cảm ở mức độ cao trên các chủng thường gây bệnh trên những bệnh này: *Staphylococcus aureus* còn nhạy cảm với methicillin (MSSA), *Eikenella corrodens*, *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Staphylococcus intermedius* và một số chủng kỵ khí. Cefoxitin không có mặt trong khuyến cáo điều trị các trường hợp khác như viêm mô tế bào, áp xe, hoại tử cân cơ... Tương tự, cefoxitin cũng không được đề cập trong các lựa chọn kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm của WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST năm 2022 [16].

Theo Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015, cefoxitin không có mặt trong hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn da mô mềm như nốt, viêm nang lông, viêm mô tế bào [15]. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu của Bộ Y tế năm 2015 cũng không đề cập đến cefoxitin [17].

2.4. Nhiễm khuẩn phụ khoa

Trong Hướng dẫn điều trị viêm vùng chậu của Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) năm 2021, cefoxitin được khuyến cáo sử dụng đồng thời với doxycyclin để điều trị viêm vùng chậu trong phác đồ kháng sinh tĩnh mạch ban đầu, với liều 2 g mỗi 6 giờ hoặc 12 giờ, để bao phủ các tác nhân gây bệnh viêm vùng chậu thường gặp bao gồm *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Streptococci* và các trực khuẩn Gram âm đường ruột (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., và *Proteus* spp.). Ở bệnh nhân có viêm vùng chậu mức độ nhẹ đến trung bình, có thể điều trị ngoại trú, phác đồ được khuyến cáo bao gồm tiêm bắp liều đơn kháng sinh cephalosporin tác dụng kéo dài kết hợp với doxycyclin và metronidazol. Trong đó, cefoxitin liều đơn 2 g nằm trong các kháng sinh cephalosporin được lựa chọn do có phổ kháng khuẩn trên vi khuẩn kỵ khí tốt nhưng cần phối hợp với probenecid 1 g đường uống để kéo dài thời gian tác dụng. Trước đây, cefoxitin cũng được khuyến cáo trong điều trị bệnh lậu đường niệu sinh dục và hậu môn trực tràng không biến

chúng. Tuy nhiên, hiện nay phác đồ 2 g cefoxitin tiêm bắp liều đơn (+ 1 g probenecid đường uống) không còn được khuyến cáo do không có ưu thế vượt trội trên nhiễm khuẩn niệu sinh dục so với phác đồ ceftriaxon 500 mg tiêm bắp liều đơn [18].

Trong Hướng dẫn điều trị bệnh viêm vùng chậu của Ủy ban Châu Âu phòng chống các bệnh lây truyền qua đường tình dục năm 2017, các kháng sinh cephalosporin có phổ kháng khuẩn trên *N. gonorrhoeae* có thể cân nhắc đưa vào phác đồ trong trường hợp không có tất cả các phác đồ ưu tiên khác. Cefoxitin có phổ kháng khuẩn trên *N. gonorrhoeae*, tuy nhiên, không được đề cập trực tiếp đến trong hướng dẫn này [19].

Trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa của Bộ Y tế năm 2015, cefoxitin không được đề cập trong các lựa chọn kháng sinh điều trị viêm phần phụ [20]. Trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục của Bộ Y tế năm 2013, cefoxitin không được đề cập trong các lựa chọn kháng sinh điều trị bệnh lậu [21]. Trong Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015, cefoxitin cũng không có mặt trong hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn sản phụ khoa và các bệnh lây truyền qua đường tình dục [15].

2.5. Nhiễm khuẩn tiết niệu

Theo Hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu của Hội Nội học Châu Âu (EAU) năm 2023, ở bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp cần nhập viện điều trị kháng sinh tĩnh mạch ban đầu, có thể lựa chọn phác đồ bao gồm cephalosporin thế hệ hai phối hợp với aminoglycosid. Tương tự, để điều trị viêm thận - bể thận không phức tạp ở bệnh nhân nội trú cần sử dụng kháng sinh tĩnh mạch ban đầu, một kháng sinh cephalosporin phổ rộng cũng có thể được cân nhắc. Tuy nhiên, trong cả hai trường hợp trên, đều không được đề cập trực tiếp đến kháng sinh cephalosporin nào. Việc lựa chọn kháng sinh còn tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh, tình hình dịch tễ/ đề kháng và các yếu tố thuộc về người bệnh (ví dụ: tiền sử dị ứng) [22]. Trong Hướng dẫn của Hội Nội học Hoa Kỳ/Hội Nội học Canada/Hiệp hội tiết niệu, Y học vùng chậu nữ và Tái tạo niệu sinh dục (AUA/CUA/SUFU) năm 2022, cefoxitin cũng như các kháng sinh cephalosporin khác không nằm trong phác đồ đầu tay điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu không phức tạp tái phát ở nữ giới [23].

Trong Hướng dẫn sử dụng kháng sinh và Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh thận - tiết niệu của Bộ Y tế năm 2015, kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 đường tiêm có thể được lựa chọn trong trường hợp viêm thận - bể thận nặng nhưng không đề cập trực tiếp đến cefoxitin [15], [24].

2.6. Nhiễm khuẩn xương khớp

Trong Hướng dẫn điều trị viêm tủy đốt sống tự nhiên của IDSA năm 2015, phác đồ kháng sinh kinh nghiệm cần bao phủ các vi khuẩn *Staphylococci* (bao gồm cả MRSA), *Streptococci* và các trực khuẩn Gram âm. Theo đó, phác đồ được khuyến cáo thường bao

gồm vancomycin và một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4. Vì vậy, cefoxitin không có mặt trong hướng dẫn này [26].

Trong Hướng dẫn điều trị viêm khớp nhiễm khuẩn của Hội Bệnh nhiễm khuẩn xương khớp của Châu Âu (EBJIS) năm 2023 cũng không đề cập trực tiếp đến cefoxitin. Theo đó, phác đồ điều trị kinh nghiệm cần được cân nhắc dựa trên tình hình dịch tễ/đề kháng tại cơ sở; kết quả nhuộm Gram (Gram âm hay Gram dương), hình thái vi khuẩn (trực khuẩn hay cầu khuẩn) và các yếu tố nguy cơ nhiễm MRSA và yếu tố nguy cơ nhiễm trực khuẩn Gram âm đa kháng thuốc [27].

Trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp của Bộ Y tế năm 2014, cefoxitin không có mặt trong phác đồ điều trị viêm khớp nhiễm khuẩn và viêm xương tủy nhiễm khuẩn. Trong các nhiễm khuẩn này, nếu nghi ngờ nhiễm vi khuẩn Gram âm đường ruột, phác đồ được khuyến cáo thường là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4 [28]. Khuyến cáo tương tự được đưa ra trong Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015 [15].

2.7. Nhiễm khuẩn huyết

Đồng thuận quốc tế về xử trí nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn của Tổ chức Surviving Sepsis Campaign năm 2021 chỉ đưa ra nguyên tắc sử dụng kháng sinh nói chung trong điều trị nhiễm khuẩn huyết mà không đề cập đến phác đồ cũng như loại kháng sinh cụ thể. Theo đó, phác đồ kháng sinh kinh nghiệm điều trị nhiễm khuẩn huyết có thể định hướng dựa trên nguy cơ nhiễm MRSA và nguy cơ nhiễm vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc của bệnh nhân, sau đó căn cứ vào các kết quả vi sinh - lâm sàng để lên thang/xuống thang hay thay đổi phác đồ kháng sinh phù hợp [25].

Trong Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015, cefoxitin cũng không có mặt trong hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn huyết [15].

2.8. Dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật

Trong Hướng dẫn của Hội Dược sĩ Bệnh viện Hoa Kỳ (ASHP) về kháng sinh dự phòng năm 2013, cefoxitin được khuyến cáo trong dự phòng nhiễm khuẩn trong các phẫu thuật đường mật (bao gồm cả phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi), phẫu thuật cắt ruột thừa để điều trị viêm ruột thừa không biến chứng, phẫu thuật liên quan đến ruột non có tắc ruột, phẫu thuật đại trực tràng, phẫu thuật cắt tử cung (qua đường âm đạo hoặc qua đường bụng) và phẫu thuật tiết niệu thuộc loại sạch nhiễm. Liều dùng của cefoxitin được khuyến cáo là 2 g đối với người lớn và 40mg/kg đối với trẻ em, tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 60 phút trước khi bắt đầu rạch da. Trường hợp cuộc mổ kéo dài hơn 2 lần thời gian bán thải của kháng sinh (2 giờ đối với cefoxitin) hoặc mất nhiều máu (>1500 ml), cần bổ sung thêm liều kháng sinh dự phòng, khoảng cách đưa liều tiếp theo được tính từ thời điểm đưa liều kháng sinh đầu tiên trước khi rạch da. Kháng sinh dự phòng (bao gồm cefoxitin) chỉ nên dùng trong vòng 24 giờ (hầu hết các loại phẫu thuật) [29].

Theo Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015, cefoxitin được khuyến cáo sử dụng dự phòng trong phẫu thuật sản khoa đối với trường hợp rách tầng sinh môn độ III và IV với một liều dùng duy nhất tiêm trước phẫu thuật [15].

Tài liệu tham khảo

1. Renascence Pharma Ltd., *Renoxitin 1 g Powder for solution for injection/ infusion [Summary of product characteristics]*, được phê duyệt bởi *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (<https://products.mhra.gov.uk/search>, truy cập ngày 13/04/2023).
2. Mylan Institutional LLC, *Mefoxin (cefoxitin for injection) [Label]*, được phê duyệt bởi *U.S. Food and Drug Administration* (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>, truy cập ngày 13/04/2023).
3. Juno Pharmaceuticals Pty Ltd., *Cefoxitin Juno 1 g powder for injection vial [Product information]*, được phê duyệt bởi *Therapeutic Goods Administration* (<https://www.tga.gov.au/resources/databases>, truy cập ngày 13/04/2023).
4. Panpharma, *Cefoxitine Panpharma 1 g, poudre pour solution injectable [Résumé des caractéristiques du produit]*, được phê duyệt bởi *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, truy cập ngày 13/04/2023).
5. Bộ Y tế (2023), "Dược thư Quốc gia Việt Nam 3", pp.
6. Teva Canada Ltd., *Cefoxitin for injection [Product monograph]*, được phê duyệt bởi *Health Canada* (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>, truy cập ngày 13/04/2023).
7. Metlay J. P., Waterer G. W., *et al.* (2019), "Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America", *Am J Respir Crit Care Med*, 200(7), pp. e45-e67.
8. Bộ Y tế (2020), "Quyết định số 4815/QĐ-BYT ngày 20/11/2020 về việc Ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi mắc phải cộng đồng ở người lớn.", pp.
9. Kalil A. C., Metersky M. L., *et al.* (2016), "Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society", *Clin Infect Dis*, 63(5), pp. e61-e111.
10. Hội Hô hấp Việt Nam, Hội Hồi sức Cấp cứu và Chống độc Việt Nam (2017), "Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy", pp.
11. Daley C. L., Iaccarino J. M., *et al.* (2020), "Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline", *Eur Respir J*, 56(1), pp.

12. Solomkin J. S., Mazuski J. E., *et al.* (2010), "Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 50(2), pp. 133-64.
13. Mazuski J. E., Tessier J. M., *et al.* (2017), "The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection", *Surg Infect (Larchmt)*, 18(1), pp. 1-76.
14. Sartelli M., Coccolini F., *et al.* (2021), "WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections", *World J Emerg Surg*, 16(1), pp. 49.
15. Bộ Y tế (2015), "Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/03/2015 về việc Ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn sử dụng kháng sinh", pp.
16. Sartelli M., Coccolini F., *et al.* (2022), "WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections", *World J Emerg Surg*, 17(1), pp. 3.
17. Bộ Y tế (2015), "Quyết định số 75/QĐ-BYT ngày 13/01/2015 về việc Ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu", pp.
18. Workowski K. A., Bachmann L. H., *et al.* (2021), "Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021", *MMWR Recomm Rep*, 70(4), pp. 1-187.
19. Ross J., Guaschino S., *et al.* (2018), "2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease", *Int J STD AIDS*, 29(2), pp. 108-114.
20. Bộ Y tế (2015), "Quyết định số 315/QĐ-BYT ngày 29/01/2015 về việc Ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa", pp.
21. Bộ Y tế (2013), "Quyết định số 4568/QĐ-BYT ngày 14/11/2013 về việc Ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục", pp.
22. European Association of Urology (2023), *EAU guidelines on urological infections*.
23. Anger J., Lee U., *et al.* (2019), "Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline", *J Urol*, 202(2), pp. 282-289.
24. Bộ Y tế (2015), "Quyết định số 3931/QĐ-BYT ngày 21/9/2015 về việc Ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về thận - tiết niệu", pp.
25. Evans L., Rhodes A., *et al.* (2021), "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021", *Intensive Care Med*, 47(11), pp. 1181-1247.
26. Berbari E. F., Kanj S. S., *et al.* (2015), "2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults", *Clin Infect Dis*, 61(6), pp. e26-46.
27. Ravn C., Neyt J., *et al.* (2023), "Guideline for management of septic arthritis in native joints (SANJO)", *J Bone Jt Infect*, 8(1), pp. 29-37.
28. Bộ Y tế (2014), "Quyết định số 361/QĐ-BYT ngày 25/01/2014 về việc Ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp", pp.

29. American Society of Health-System Pharmacists (2013), "Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery", *Am J Health-Syst Pharm*, 70, pp. 195-283

syt_binhdinh_vt_Van thu SYT Binh Dinh_09/06/2023 15:04:06