

chỉ định hoặc không dung nạp.

Phối hợp với chế độ ăn và liệu pháp khác khi tăng triglycerid huyết nặng có kèm theo giảm HDL-cholesterol hoặc không.

#### **Chống chỉ định**

Quá mẫn với ciprofibrat.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng ( $Cl_{cr} < 30$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>), giảm albumin huyết, xơ gan mật nguyên phát, bệnh sỏi mật, hội chứng thận hư.

Không dùng phối hợp với các fibrat khác.

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

Bệnh nhân từng bị nhạy cảm ánh sáng do fibrat.

#### **Thận trọng**

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân nghiện rượu, hoặc trên 70 tuổi, hoặc có tiền sử bản thân hoặc gia đình có các rối loạn về cơ.

Các tổn thương cơ, kể cả tiêu cơ vân đã được thông báo khi dùng các fibrat. Các ADR này xảy ra nhiều hơn khi bị suy thận hoặc hạ albumin huyết, thí dụ trong trường hợp hội chứng thận hư. Phải nghĩ đến tổn thương cơ ở bất kỳ người bệnh nào thấy đau cơ lan tỏa, cơ nhạy cảm đau và/hoặc creatinphosphokinase tăng (trên 5 lần bình thường); phải thông báo bệnh nhân ngừng thuốc ngay lập tức và hỏi ý kiến thầy thuốc khi gặp các dấu hiệu này. Nguy cơ tổn thương cơ có thể tăng lên trong trường hợp phối hợp với một fibrat khác hoặc với một thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin). Tổn thương cơ phụ thuộc vào liều dùng, liều hàng ngày của ciprofibrat không được vượt quá 100 mg.

Giảm chức năng tuyến giáp có thể là nguyên nhân của rối loạn lipid huyết cần phải được chẩn đoán và điều chỉnh trước khi điều trị với ciprofibrat. Hơn nữa, bệnh này là một yếu tố nguy cơ của bệnh cơ, có thể làm tăng độc tính của fibrat đối với cơ.

Ở trẻ em, ảnh hưởng của điều trị dài ngày ciprofibrat chưa được chứng minh và các tác dụng trên sự phát triển của một cơ thể đang lớn chưa được biết rõ, vì vậy không nên dùng ciprofibrat cho trẻ em. Ở một số người bệnh, thấy có tăng nhất thời các enzym gan. Vì vậy cần kiểm tra đều đặn các enzym gan, cứ 3 tháng một lần, trong 12 tháng đầu điều trị. Nếu AST và ALT tăng hơn gấp 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị ciprofibrat.

Nếu kết hợp điều trị với các thuốc chống đông máu loại uống, cần thường xuyên kiểm tra tỷ lệ prothrombin và giám sát INR. Điều chỉnh liều của thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị ciprofibrat và 8 ngày sau khi ngừng thuốc ciprofibrat.

Nếu sau một thời gian dùng thuốc (3 - 6 tháng) mà không giảm được nồng độ lipid huyết thanh ở mức độ thỏa đáng, thì cần xem xét cách điều trị bổ sung hoặc phác đồ điều trị khác.

#### **Thời kỳ mang thai**

Không có đủ dữ liệu về việc dùng ciprofibrat trên phụ nữ mang thai. Các dữ liệu trên động vật cho thấy chứng huyết khối sơ sinh. Nguy cơ trên người chưa rõ. Ciprofibrat chống chỉ định cho phụ nữ mang thai.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Chưa có thông tin về sự phân bố của ciprofibrat vào sữa mẹ, nên chống chỉ định ciprofibrat cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

#### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

##### *Thường gặp*

Tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn, khó tiêu, tiêu chảy.

##### *Ít gặp*

Thần kinh: nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà.

Da: ban da, ngứa, mẩn ngứa, rụng tóc, mẫn cảm ánh sáng.

Cơ: cảm giác đau cơ, yếu mệt, viêm cơ, tăng CPK.

Sinh dục: rối loạn chức năng cương dương.

Ứ mật, suy thận.

##### *Hiếm gặp*

Gan: sỏi mật.

Máu: thiếu máu, giảm bạch cầu, tăng tiểu cầu, tăng enzym gan.

Cơ: tiêu cơ vân.

Viêm tụy, bệnh thần kinh ngoại vi.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy thường xuất hiện lúc khởi đầu điều trị ở mức độ nhẹ đến trung bình và dần được dung nạp khi tiếp tục điều trị.

Khi có nghi ngờ về khả năng xảy ra các bệnh về cơ như viêm cơ, tiêu cơ vân, hoặc khi nồng độ creatinphosphokinase tăng đáng kể, nên ngừng dùng ciprofibrat. Khi xảy ra các ADR của ciprofibrat như rối loạn thần kinh ngoại biên, nhức đầu nặng, bất lực hãy tạm thời ngừng dùng ciprofibrat, các triệu chứng trên sẽ hết.

#### **Liều lượng và cách dùng**

Ciprofibrat là một liệu pháp chữa triệu chứng dài hạn cần phối hợp với chế độ ăn kiêng và được giám sát hiệu quả định kỳ.

Liều hàng ngày là 100 mg dùng đường uống.

Đối với người bệnh suy thận vừa, cho uống cách nhật với liều 100 mg.

#### **Tương tác thuốc**

Không dùng phối hợp với các fibrat khác vì có nguy cơ tăng các ADR như tiêu cơ vân.

Không nên phối hợp với các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin), vì tăng nguy cơ ADR kiểu như tiêu cơ vân.

Ciprofibrat và các fibrat khác làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu đường uống và tăng nguy cơ chảy máu.

#### **Quá liều và xử trí**

Khi xảy ra quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng. Có thể dùng các biện pháp ngăn hấp thu như rửa dạ dày nếu cần thiết. Không có chất đối kháng đặc hiệu của ciprofibrat, và thuốc này cũng không lọc được.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

## **CIPROFLOXACIN**

**Tên chung quốc tế:** Ciprofloxacin.

**Mã ATC:** J01MA02, S01AE03, S02AA15, S03AA07.

**Loại thuốc:** Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

#### **Dạng thuốc và hàm lượng**

Dạng uống: Sử dụng loại ciprofloxacin hydroclorid hoặc base.

Dạng thuốc nhỏ mắt, mỡ mắt hoặc nhỏ tai: Sử dụng loại ciprofloxacin hydroclorid.

Dạng tiêm truyền tĩnh mạch: Sử dụng loại ciprofloxacin lactat.

Liều và hoạt lực của thuốc được biểu thị theo ciprofloxacin base: 1 mg ciprofloxacin tương ứng với 1,16 mg ciprofloxacin hydroclorid và 1 mg ciprofloxacin tương đương với 1,27 mg ciprofloxacin lactat.

Viên nén: 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 500 mg; 1 000 mg.

Bột hoặc cốm để pha hỗn dịch uống: 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml.

Dung dịch tiêm truyền: 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml.

Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền: 10 mg/ml (200 mg hoặc 400 mg hoặc 1 200 mg).

Thuốc nhỏ mắt, tra mắt: 0,3%.

Thuốc nhỏ tai: 0,2%; dạng hỗn dịch dùng cho tai (tiêm xuyên nhĩ hoặc đưa thuốc vào ống tai ngoài): 6%.

#### **Dược lực học**

Ciprofloxacin là kháng sinh bán tổng hợp, có phổ kháng khuẩn

rộng, thuộc nhóm fluoroquinolon. Thuốc có tác dụng diệt vi khuẩn do ức chế enzym DNA gyrase và topoisomerase IV (những enzym cần thiết cho quá trình tái bản DNA của vi khuẩn), nên ngăn sự sao chép của nhiễm sắc thể khiến cho vi khuẩn không sinh sản được nhanh chóng. Ciprofloxacin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn acid nalidixic (quinolon không fluor hóa). Ciprofloxacin cũng có tác dụng với các vi khuẩn đã kháng lại kháng sinh thuộc các nhóm khác (aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...). Không như các kháng sinh beta-lactam có tác dụng mạnh nhất đối với vi khuẩn nhạy cảm ở giai đoạn phát triển nhanh (pha log), ciprofloxacin diệt khuẩn ở cả giai đoạn phát triển nhanh và chậm. Đối với đa số vi khuẩn nhạy cảm, nồng độ tối thiểu diệt khuẩn (MBC) của ciprofloxacin cao gấp 1 - 4 lần MIC; MBC đôi khi cao gấp 8 lần MIC. Ở nồng độ đạt được trong điều trị, quinolon không tác động đến topoisomerase typ II ở động vật có vú, enzym này tương tự như ở vi khuẩn, nhưng hoạt động khác với DNA gyrase vi khuẩn và không gây siêu xoắn DNA (supercoiling). Tuy chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng, ciprofloxacin có tác dụng ức chế hậu kháng sinh và có tác dụng đến chức năng miễn dịch. Tác dụng của thuốc giảm trong môi trường acid, trong nước tiểu nhưng không giảm trong huyết thanh.

#### Phổ kháng khuẩn

Ciprofloxacin có phổ kháng khuẩn rất rộng, bao gồm phần lớn các mầm bệnh quan trọng. Thuốc có phổ kháng khuẩn tương tự một số fluoroquinolon khác như norfloxacin, ofloxacin. Tác dụng *in vitro* của ciprofloxacin với hầu hết các chủng vi khuẩn nhạy cảm tương tự hoặc hơi mạnh hơn ofloxacin và mạnh gấp hai lần norfloxacin.

Vi khuẩn Gram âm ưa khí: Ciprofloxacin có tác dụng *in vitro* với chủng *Enterobacteriaceae* bao gồm *Escherichia coli* và *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, và *Yersinia spp.* Ciprofloxacin cũng có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa* và *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) và *N. meningitidis*.

Những vi khuẩn Gram âm ưa khí khác cũng nhạy cảm với ciprofloxacin như *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella spp.*, *Pasteurella multocida* và *Vibrio spp.*

Ciprofloxacin cũng có hoạt tính thay đổi với *Acinetobacter spp.*, *Brucella melitensis* và *Campylobacter spp.*

Như vậy phần lớn các vi khuẩn Gram âm, kể cả *Pseudomonas* và *Enterobacter* đều nhạy cảm với ciprofloxacin.

Các vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp như *Haemophilus* và *Legionella* thường nhạy cảm, *Mycoplasma* và *Chlamydia* chỉ nhạy cảm vừa phải với ciprofloxacin. *Neisseria* thường rất nhạy cảm với ciprofloxacin.

Vi khuẩn Gram dương ưa khí: Ciprofloxacin có tác dụng với Staphylococci, bao gồm cả chủng sinh penicilinase và không sinh penicilinase, một số MRSA; *Streptococci*, riêng *Streptococcus pneumoniae* và enterococci kém nhạy cảm.

Vi khuẩn Gram dương khác nhạy cảm *in vitro* với ciprofloxacin là *Bacillus spp.*; ciprofloxacin có hoạt tính thay đổi với *Corynebacterium spp.*

Nói chung, các vi khuẩn Gram dương (các chủng *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes...*) kém nhạy cảm hơn.

Vi khuẩn kỵ khí: Ciprofloxacin không có tác dụng trên phần lớn các vi khuẩn kỵ khí. Hầu hết các vi khuẩn kỵ khí, bao gồm: *Bacteroides fragillis* và *Clostridium difficile* kháng ciprofloxacin, mặc dù một số chủng khác của *Clostridium spp.* có thể còn nhạy cảm.

Ciprofloxacin cũng có một vài tác dụng chống lại *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma*

*urealyticum*.

Do cơ chế tác dụng đặc biệt của thuốc nên ciprofloxacin không có tác dụng chéo với các kháng sinh khác như aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...

#### Kháng thuốc

Kháng thuốc xảy ra ở mức độ khác nhau trên các vùng miền theo phân bố địa lý. Kháng thuốc phát triển trong quá trình điều trị với ciprofloxacin đã được báo cáo liên quan tới MRSA, *P. aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *C. jejuni*, *N. gonorrhoeae* và *S. pneumoniae*. Kháng ciprofloxacin thường là qua trung gian nhiễm sắc thể, mặc dù kháng qua trung gian plasmid đã được ghi nhận.

#### Được động học

**Hấp thu:** Ciprofloxacin đường uống hấp thu nhanh và chủ yếu ở ruột non. Khi có thức ăn và các thuốc kháng acid, hấp thu ciprofloxacin bị chậm lại nhưng không bị ảnh hưởng đáng kể. Sau khi uống, nồng độ tối đa của ciprofloxacin trong máu xuất hiện sau 1 - 2 giờ với sinh khả dụng là 70 - 80%. Với liều 250 mg (cho người bệnh nặng 70 kg), nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh vào khoảng 1,2 mg/lít. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh ứng với các liều 500 mg, 750 mg, 1 000 mg là 2,4 mg/lít, 4,3 mg/lít và 5,4 mg/lít. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch trong 30 phút với liều 200 mg là 3 - 4 mg/lít.

Dùng đồng thời với các sản phẩm từ sữa, nước trái cây bổ sung calci đơn độc; thực phẩm bổ sung dinh dưỡng hoặc nuôi ăn qua đường tiêu hóa có chứa calci, magesi, sắt, kẽm... đã được ghi nhận có thể ảnh hưởng đến hấp thu của ciprofloxacin.

**Phân bố:** Khoảng từ 20 - 40% nồng độ thuốc liên kết với protein huyết tương. Ciprofloxacin được phân bố rộng khắp cơ thể và thâm nhập tốt vào các mô, có nồng độ cao ở những nơi bị nhiễm khuẩn (các dịch cơ thể, các mô). Nồng độ trong mô thường cao hơn nồng độ trong huyết thanh, đặc biệt là ở các nhu mô, cơ, mật và tuyến tiền liệt. Nồng độ trong dịch bạch huyết và dịch ngoại bào cũng gần bằng nồng độ trong huyết thanh. Nồng độ ciprofloxacin trong nước bọt, nước mũi, đờm, dịch ổ bụng, da, sụn và xương tuy có thấp hơn, nhưng vẫn ở mức độ thích hợp. Nếu màng não bình thường thì nồng độ ciprofloxacin trong dịch não tủy chỉ bằng 10% nồng độ trong huyết tương; nhưng khi màng não bị viêm, ciprofloxacin ngấm qua nhiều hơn. Ciprofloxacin đi qua nhau thai và bài tiết qua sữa mẹ. Trong mật cũng có nồng độ ciprofloxacin cao.

Thể tích phân bố của ciprofloxacin rất lớn (2 - 3 lít/kg thể trọng) và do đó, lọc máu hay thẩm tách màng bụng chỉ rút đi được một lượng nhỏ ciprofloxacin.

**Chuyển hóa:** Thuốc được chuyển hóa một phần ở gan thành ít nhất 4 chất chuyển hóa là desethylciprofloxacin (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) và N-formylciprofloxacin (M4) có hoạt tính vi sinh thấp hơn ciprofloxacin. Oxociprofloxacin xuất hiện chủ yếu trong nước tiểu và sulfociprofloxacin là chất chuyển hóa chính theo đường phân.

**Thải trừ:** Ciprofloxacin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Các đường đào thải khác chiếm khoảng 1/3 là chuyển hóa ở gan, bài xuất qua mật và thải qua niêm mạc vào trong lòng ruột (đây là cơ chế đào thải bù trừ ở người bệnh bị suy thận nặng).

Khoảng 40 - 50% liều uống được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu và khoảng 15% ở dạng chuyển hóa. Theo đường tiêm: Khoảng 70% liều tiêm đào thải dưới dạng không biến đổi sau 24 giờ và 10% dưới dạng các chất chuyển hóa. Đào thải qua phân trên 5 ngày: 20 - 35% liều uống và 15% liều tiêm tĩnh mạch.

Nửa đời thải trừ của ciprofloxacin ở trẻ em khoảng 2,5 giờ và người lớn khoảng 3 - 7 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình

thường. Thời gian này dài hơn ở người bệnh bị suy thận và ở người cao tuổi. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều với người bệnh suy thận nhẹ và người cao tuổi không bị suy thận nặng. Nửa đời của ciprofloxacin kéo dài không đáng kể ở người bệnh xơ gan mạn tính ổn định và hầu hết các nghiên cứu cũng cho thấy được động học của ciprofloxacin không ảnh hưởng rõ rệt tới người bệnh bị tổn thương gan.

### Chỉ định

Ciprofloxacin tác dụng toàn thân được chỉ định cho các nhiễm khuẩn nặng mà các kháng sinh thông thường không còn tác dụng để tránh phát triển các vi khuẩn kháng ciprofloxacin.

Ciprofloxacin được dùng điều trị các nhiễm khuẩn gây bởi các tác nhân nhạy cảm bao gồm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do vi khuẩn Gram âm bao gồm nhiễm *Pseudomonas* ở người bị viêm phổi, xơ nang tụy. Ciprofloxacin có hiệu quả nhưng không phải là lựa chọn ưu tiên trong trường hợp nghi hoặc xác định viêm phổi do *Streptococcus pneumoniae*.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên: Viêm tai giữa mạn tính, viêm tai ngoài cấp tính.

Chỉ nên sử dụng khi không có lựa chọn điều trị thay thế trong trường hợp viêm xoang cấp tính do vi khuẩn, đợt nhiễm khuẩn cấp của viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không phức tạp như viêm bàng quang không biến chứng (chỉ nên sử dụng khi không có lựa chọn điều trị thay thế), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm viêm thận - bể thận.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn đường sinh dục: bệnh lậu (viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung do lậu, viêm mào tinh hoàn do lậu), nhiễm khuẩn vùng chậu. Nhiễm khuẩn ổ bụng.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (tiêu chảy nhiễm khuẩn ví dụ bệnh tả do *Vibrio cholerae*, lỵ do *Shigella*; sốt thương hàn do *Salmonella*; hoặc do các vi khuẩn Gram âm khác, tiêu chảy du lịch).

Bệnh Crohn.

Nhiễm khuẩn da, mô mềm.

Nhiễm khuẩn xương, khớp.

Bệnh than do hít (dự phòng sau phơi nhiễm và điều trị).

Bệnh dịch hạch.

Nhiễm khuẩn ở người bị giảm bạch cầu trung tính có sốt nghi do nhiễm khuẩn.

Viêm màng não, nhiễm trùng thần kinh trung ương với vi khuẩn có nhạy cảm.

Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật.

Ciprofloxacin cũng được dùng tại chỗ trong điều trị nhiễm khuẩn mắt và tai.

**Chỉ định ở trẻ em:** Nói chung, không khuyến cáo dùng ciprofloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi. Tuy vậy, vẫn được cấp phép dùng cho những trường hợp nặng, trên 1 năm tuổi như viêm đường hô hấp dưới do *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ bị xơ nang, dự phòng và điều trị bệnh than do hít, bệnh dịch hạch và một số nhiễm khuẩn nặng khác mà lợi ích vượt nguy cơ, như nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng (viêm thận, bể thận), nhiễm khuẩn đường tiêu hóa nặng.

Hỗn dịch ciprofloxacin 6% (dùng xuyên nhĩ hoặc tại ống tai ngoài) được chỉ định cho trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên: Điều trị viêm tai giữa có tràn dịch hai bên ở trẻ đang đặt ống thông khí màng nhĩ; điều trị viêm tai ngoài cấp tính do *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus*.

### Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với ciprofloxacin hoặc các quinolon khác. Người bệnh đang điều trị với tizanidin.

### Thận trọng

Viêm gân hoặc đứt gân xảy ra khi dùng kháng sinh nhóm quinolon. Phản ứng có hại này thường liên quan đến gân gót chân Achilles hoặc cơ vai, bắp tay, bàn tay, ngón tay và có thể đối xứng. Viêm gân hoặc đứt gân có thể xảy ra trong vòng vài giờ hoặc vài ngày sau khi dùng ciprofloxacin hoặc thậm chí vài tháng sau khi đã ngưng thuốc. Nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với các corticosteroid, người cấy ghép tạng và người bệnh trên 60 tuổi. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm tập luyện thể lực quá mức, suy thận, bệnh viêm khớp dạng thấp. Nên ngưng điều trị ciprofloxacin ngay nếu người bệnh bị đau, sưng, viêm, đứt gân. Tránh dùng fluoroquinolon ở những người bệnh rối loạn về gân hoặc tiền sử viêm gân, đứt gân.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên có thể không hồi phục, cần ngưng thuốc ngay nếu bệnh nhân có các biểu hiện của đau thần kinh ngoại biên gồm: đau, bỏng rát, tê rần, cảm giác như kiến bò và/hoặc yếu cơ hoặc thay đổi cảm giác về nhiệt độ, ánh sáng, mức độ đau.

Tác dụng bất lợi trên thần kinh trung ương bao gồm co giật, tăng áp lực sọ não, rối loạn tâm thần và các triệu chứng khác như lo âu, mất ngủ, trầm cảm, ảo giác, chóng mặt, lú lẫn, run và có thể có ý nghĩ tự tử hoặc tự gây hại cho bản thân. Do nguy cơ khởi phát cơn động kinh hoặc hạ ngưỡng của cơn động kinh, cần thận trọng khi dùng ciprofloxacin đối với người có tiền sử động kinh hay rối loạn hệ thần kinh trung ương, người bị suy thận hoặc phối hợp thuốc gây tương tác làm tăng nồng độ ciprofloxacin.

Các fluoroquinolon bao gồm ciprofloxacin có hoạt tính ức chế thần kinh - cơ nên tránh dùng ở người bị bệnh nhược cơ.

Nguy cơ phình vỡ động mạch chủ, có thể dẫn đến xuất huyết và tử vong đã được báo cáo. Nguy cơ này tăng lên ở người cao tuổi.

Tránh sử dụng hoặc sử dụng thận trọng đối với người bệnh có khoảng thời gian QT kéo dài hoặc các yếu tố nguy cơ liên quan như tuổi cao, rối loạn điện giải không kiểm soát được (hạ kali huyết, hạ magesi huyết), nhịp tim chậm, bệnh tim đã có từ trước (suy tim, nhồi máu cơ tim), đang sử dụng các thuốc cũng có thể gây kéo dài khoảng QT (như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, chống trầm cảm ba vòng, kháng sinh macrolid, chống loạn thần).

Nhiễm độc gan nghiêm trọng bao gồm hoại tử gan, suy gan đe dọa tính mạng, tử vong đã được báo cáo với tỷ lệ cao ở người trên 55 tuổi. Tổn thương gan cấp tính thường khởi phát nhanh và thường kết hợp với phản ứng quá mẫn, đặc biệt ở những bệnh nhân bị tổn thương gan trước đó. Nên ngưng thuốc nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của bệnh viêm gan (ví dụ vàng da, nước tiểu sậm màu).

Tránh dùng ciprofloxacin cho người thiếu G6PD glucose-6-phosphat dehydrogenase vì nguy cơ gây huyết tán.

Nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia cực tím khi điều trị với ciprofloxacin.

Phải chú ý đến mẫn cảm, đã xảy ra phản ứng phản vệ gây tử vong. Phải ngưng ciprofloxacin khi có dấu hiệu đầu tiên phát ban, hoặc các dấu hiệu khác của mẫn cảm.

Phải tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút, nếu tiêm truyền nhanh dưới 30 phút và vào tĩnh mạch nhỏ, tăng nguy cơ kích ứng tại chỗ tiêm.

Ciprofloxacin có thể làm các xét nghiệm vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* bị âm tính.

Ciprofloxacin liều cao trong điều trị bệnh lậu có thể che giấu hoặc trì hoãn các triệu chứng của bệnh giang mai ủ bệnh. Cần thực hiện xét nghiệm huyết thanh học cho bệnh giang mai ở tất

cả bệnh nhân mắc bệnh lậu tại thời điểm chẩn đoán và xét nghiệm huyết thanh theo dõi bệnh giang mai ba tháng sau khi điều trị bằng ciprofloxacin.

Ciprofloxacin có thể gây hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, ảnh hưởng đến việc điều khiển xe cộ hay vận hành máy móc; đặc biệt là khi uống rượu.

Ciprofloxacin và các fluoroquinolon nên tránh dùng trong nhiễm MRSA do mức độ kháng cao.

Nói chung, ciprofloxacin không nên dùng đối với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai, người mẹ đang cho con bú, trừ khi thật cần thiết và lợi ích của việc dùng ciprofloxacin lớn hơn các rủi ro vì ciprofloxacin và các fluoroquinolon liên quan như acid nalidixic gây thoái hóa sụn ở các khớp chịu trọng lực trong các nghiên cứu trên động vật chưa trưởng thành.

Ciprofloxacin dạng viên phóng thích kéo dài không nên dùng trên trẻ em do còn thiếu dữ liệu về tính an toàn, hiệu quả.

### Thời kỳ mang thai

Chưa thấy nguy cơ gây quái thai trên động vật thí nghiệm hoặc trên người sau khi sử dụng ciprofloxacin trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, do liên quan tới thoái hóa sụn ở động vật còn non trong nghiên cứu nên ciprofloxacin chỉ dùng cho người mang thai trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng mà không có kháng sinh khác thay thế. Ciprofloxacin được khuyến cáo dùng để phòng và điều trị cho phụ nữ mang thai bị bệnh than. Nồng độ ciprofloxacin trong huyết thanh người mang thai có thể thấp hơn ở người không mang thai.

### Thời kỳ cho con bú

Không dùng ciprofloxacin cho người cho con bú vì ciprofloxacin tích lại trong sữa và có thể đạt đến nồng độ gây hại cho trẻ. Nếu mẹ bệnh phải dùng ciprofloxacin thì phải ngừng cho con bú.

### Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, ciprofloxacin dung nạp tốt. ADR thường được báo cáo nhất đối với dạng dùng đường toàn thân là buồn nôn và tiêu chảy.

#### Thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy.

Da: phát ban (trẻ em khoảng 2%, người lớn khoảng 1%).

Tại chỗ: phản ứng chỗ tiêm.

Đường hô hấp: viêm mũi (trẻ em 3%).

#### Ít gặp

Toàn thân: nhức đầu, chóng mặt, sốt do thuốc.

Tiêu hóa: nôn ói, đau bụng, khó tiêu, tăng enzym gan, tăng bilirubin

Máu: tăng bạch cầu ưa eosin.

TKTW: kích động, rối loạn giấc ngủ.

Chuyển hóa: giảm cảm giác thèm ăn.

Da: nổi ban, ngứa, viêm tĩnh mạch nông.

Cơ - xương: đau ở các khớp, sưng khớp.

Thận: suy giảm chức năng thận.

Khác: bội nhiễm nấm.

#### Hiếm gặp

Máu: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu quá mức.

Toàn thân: phản ứng dị ứng, phù mạch.

Chuyển hóa: tăng đường huyết, hạ đường huyết, tăng tạm thời creatinin và phosphatase kiềm trong máu.

Tâm thần: lú lẫn, mất định hướng, lo âu, trầm cảm (có thể dẫn đến ý nghĩ tự tử), hoang tưởng.

Thần kinh: run, loạn cảm ngoại vi, cơn co giật, rối loạn tiền đình.

Mắt: rối loạn thị giác (song thị).

Tai: ù tai, giảm thính lực.

Tim mạch: nhịp tim nhanh, giãn mạch, hạ huyết áp, ngất.

Tiêu hóa: viêm đại tràng màng giả.

Thận: suy thận, tiểu máu, tiểu ra tinh thể, viêm thận mô kẽ.

Khác: nhạy cảm với ánh sáng khi phơi nắng, khó thở, co thắt phế quản, *Rất hiếm gặp*

Toàn thân: phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.

Máu: thiếu máu tan huyết, mất bạch cầu hạt, giảm 3 dòng tế bào máu, suy tủy.

Thần kinh trung ương: đau nửa đầu, mất phối hợp vận động, rối loạn khứu giác, tăng áp lực nội sọ.

Da: hội chứng da - niêm mạc, viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, ban đỏ da thành nốt, ban đỏ đa dạng tiết dịch.

Gan: đã có báo cáo về một vài trường hợp bị hoại tử tế bào gan, viêm gan, vàng da ứ mật.

Cơ: đau cơ, viêm gân (gân gót) và mô bao quanh.

ADR sau khi dùng ciprofloxacin tra mắt bao gồm nóng rát, khó chịu, giác mạc đôi màu, tủa ở giác mạc, sợ ánh sáng.

Khó chịu tại chỗ, đau hoặc ngứa cũng đã xảy ra sau khi dùng thuốc nhỏ tai có ciprofloxacin.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đề tránh có tinh thể niệu, duy trì đủ lượng nước uống vào, không để nước tiểu quá kiềm.

Nếu bị tiêu chảy nặng và kéo dài trong và sau khi điều trị, người bệnh có thể đã bị rối loạn nặng ở ruột (viêm đại tràng màng giả). Cần ngừng ciprofloxacin và dùng một kháng sinh khác thích hợp (ví dụ vancomycin).

Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào về tác dụng phụ cần ngừng dùng ciprofloxacin và người bệnh cần phải được điều trị tại một cơ sở y tế mặc dù các tác dụng phụ này thường nhẹ hoặc vừa và sẽ mau hết khi ngừng dùng ciprofloxacin.

Những trường hợp cần dùng thuốc trong thời gian dài, nên theo dõi công thức máu, chức năng gan thận, các dấu hiệu về thay đổi tâm thần, bệnh lý về cơ, rối loạn kiểm soát đường huyết.

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng

Đường uống: Dạng hỗn dịch và viên có thể uống vào thời điểm không liên quan tới bữa ăn. Tuy nhiên dạng viên nén giải phóng chậm nên uống cùng với bữa ăn (tốt hơn là bữa ăn tối) để đạt được hấp thu tối đa.

Các viên giải phóng chậm không hoán đổi cho nhau và cũng không hoán đổi được với các dạng uống khác (viên thông thường, hỗn dịch uống) giải phóng hoạt chất tức thì. Trừ khi có chỉ dẫn khác, liều uống tương ứng với dạng giải phóng tức thì. Chỉ dùng viên giải phóng chậm để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở người lớn. Viên nén thông thường, viên nén giải phóng chậm, hỗn dịch không uống cùng với sữa, sữa chua (yogurt), các sản phẩm tăng cường calci (như nước ép quả) đơn độc (không kèm bữa ăn) vì hấp thu ciprofloxacin bị giảm nhiều. Tốt hơn là cho uống thuốc 2 giờ trước hoặc sau khi uống các sản phẩm tăng cường calci hoặc uống nhiều calci (trên 800 mg). Không uống thuốc kháng acid dạ dày trong vòng 2 giờ sau khi uống ciprofloxacin.

Viên nén, khi uống nên nuốt cả viên; không bẻ hoặc nghiền hoặc nhai. Cốm (vi nang) ciprofloxacin pha hỗn dịch uống được cung cấp trong một bộ sản phẩm gồm một chai đựng cốm, một chai đựng dung dịch pha và một thìa định lượng có chia vạch. Khi dùng, cho cốm (5 g hoặc 10 g ciprofloxacin) vào chai dung dịch pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất, lắc mạnh khoảng 15 giây để được hỗn dịch chứa 250 đến 500 mg ciprofloxacin mỗi 5 ml. Chỉ dùng dịch pha được cung cấp, không thêm nước. Lắc mạnh hỗn dịch đã pha trong khoảng 15 giây trước mỗi lần dùng. Cốm trong hỗn dịch đã hoàn nguyên nên được nuốt nguyên và không được nhai.

Đường truyền tĩnh mạch: Dung dịch đậm đặc ciprofloxacin lactat để tiêm chứa 10 mg/ml phải pha loãng với dung môi thích hợp

(dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm dextrose 5%, nước cất pha tiêm) tạo thành dung dịch chứa 1 - 2 mg/ml. Dung dịch ciprofloxacin lactat để tiêm truyền tĩnh mạch chứa 2 mg/ml trong thuốc tiêm dextrose 5% có thể dùng không cần pha loãng.

Thuốc nên truyền vào tĩnh mạch lớn và truyền chậm trong 60 phút để giảm đau và nguy cơ kích ứng mạch. Các phản ứng nếu có xảy ra sẽ hết nhanh sau khi tiêm truyền xong; nhà sản xuất khuyến cáo không cần chống chỉ định tiêm truyền ciprofloxacin lactat sau đó trừ khi các phản ứng tái phát và nặng hơn.

Chỉ tiêm truyền tĩnh mạch cho người bệnh không thể dung nạp hoặc không thể dùng đường uống. Chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép.

Người bệnh dùng ciprofloxacin đường uống hoặc đường tĩnh mạch cần được cung cấp đủ nước và nên được hướng dẫn uống nhiều nước để ngăn ngừa nước tiểu cô đặc và hình thành các tinh thể trong nước tiểu.

Hỗn dịch ciprofloxacin 6% dùng cho tai chỉ được chuẩn bị và thực hiện bởi nhân viên y tế dùng để tiêm xuyên nhĩ hoặc đưa thuốc vào ống tai ngoài. Tham khảo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất về cách chuẩn bị và thực hiện thuốc cho từng chỉ định. Chỉ sử dụng ống tiêm và kim tiêm cung cấp bởi nhà sản xuất. Hỗn dịch thuốc nhạy cảm với nhiệt độ, tồn tại ở dạng lỏng tại điều kiện nhiệt độ phòng hoặc thấp hơn nhưng đông đặc thành dạng gel khi được làm ấm. Trong quá trình chuẩn bị thuốc, cần luôn giữ lạnh thuốc và đặt lại vào tủ mát nếu bị đông.

#### Liều lượng

Liều ciprofloxacin đường tiêm và đường uống không giống nhau. Dựa trên các thông số dược động học, chế độ liều sau đây được xem là tương đương: 250 mg uống mỗi 12 giờ (viên nén thông thường) tương đương với 200 mg tĩnh mạch mỗi 12 giờ; 500 mg uống mỗi 12 giờ (viên nén thông thường) tương đương với 400 mg tĩnh mạch mỗi 12 giờ và 750 mg uống mỗi 12 giờ (viên nén thông thường) tương đương với 400 mg tĩnh mạch mỗi 8 giờ.

Liều lượng tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh và cần được xác định tùy theo đáp ứng lâm sàng và vi sinh của người bệnh. Với đa số nhiễm khuẩn, việc điều trị cần tiếp tục ít nhất 48 giờ sau khi người bệnh không còn triệu chứng. Thời gian điều trị thường là 1 - 2 tuần nhưng với các nhiễm khuẩn nặng hoặc có biến chứng, có thể phải điều trị dài ngày hơn.

Điều trị ciprofloxacin có thể cần phải tiếp tục trong 4 - 6 tuần hoặc lâu hơn trong các nhiễm khuẩn xương và khớp. Tiêu chảy nhiễm khuẩn thường điều trị trong 3 - 7 ngày hoặc có thể ngắn hơn.

#### Người lớn

Uống: 250 - 750 mg, cách 12 giờ/lần.

Tiêm tĩnh mạch: 200 - 400 mg cách 12 giờ/lần

Khuyến cáo đối với một số bệnh cụ thể:

**Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, viêm da:** Uống 500 - 750 mg/lần, 2 lần trong ngày, trong 7 - 14 ngày. Tiêm tĩnh mạch: Bệnh từ nhẹ đến vừa: 400 mg/lần, cách 12 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày; bệnh nặng/biến chứng: 400 mg/lần, cách 8 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.

**Viêm phổi bệnh viện:** Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 8 giờ/lần, trong 10 - 14 ngày.

**Viêm xoang cấp tính:** Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 ngày.

#### Viêm đường tiết niệu:

Viêm có biến chứng (bao gồm cả viêm bể thận): Thông thường uống viên 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày; viên giải phóng chậm: 1 000 mg/lần, cách 24 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày. Tiêm tĩnh mạch: 200 - 400 mg/lần, cách 12 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.

Viêm bàng quang cấp tính không biến chứng: Uống: Viên thông thường 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 3 ngày; viên giải

phóng chậm: 500 mg/lần/ngày, trong 3 ngày.

**Viêm tuyến tiền liệt** (mạn tính do nhiễm khuẩn): Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần, trong 28 ngày. Tiêm 200 mg/lần, cách 12 giờ, trong 28 ngày.

#### Nhiễm khuẩn xương/khớp:

Uống 500 - 750 mg/lần, 2 lần/ngày trong 4 - 8 tuần.

Tiêm tĩnh mạch: Bệnh nhẹ đến vừa: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần trong 4 - 8 tuần. Bệnh nặng/biến chứng: 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần trong 4 - 8 tuần.

**Sốt do giảm bạch cầu trung tính:** Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

#### Bệnh lậu:

Lậu không có biến chứng: Uống một liều đơn 250 - 500 mg.

Lậu lan tỏa: 500 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 ngày. Không nên dùng kháng sinh nhóm fluoroquinolon đối với lậu biến chứng hoặc bệnh lậu nặng trừ khi không có lựa chọn khác hoặc khi cấy vi khuẩn còn nhạy cảm.

#### Viêm màng tinh hoàn và các bệnh nhiễm khuẩn vùng chậu:

Uống 500 - 750 mg/lần, 2 lần/ngày trong ít nhất 14 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày trong ít nhất 14 ngày

#### Tiêu chảy nhiễm khuẩn:

Nhiễm *Salmonella*: 500 mg/lần, 2 lần một ngày, trong 5 - 7 ngày.

Nhiễm *Shigella*: 500 mg/lần, 2 lần một ngày trong 3 ngày.

Tiêu chảy ở khách du lịch: Bệnh nhẹ: Một liều 750 mg; bệnh trầm trọng: 500 mg/lần, 2 lần một ngày, trong 3 ngày.

Nhiễm *Vibrio cholerae*: Một liều 1 g hoặc chia làm 2 liều cách nhau 12 giờ.

**Bệnh thương hàn:** Uống 500 - 750 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày; bệnh nặng/biến chứng: Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày.

**Nhiễm khuẩn trong ổ bụng:** Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày. Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

#### Bệnh than:

Nhiễm khuẩn than ở đường thở (dự phòng sau phơi nhiễm):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 60 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg cách 12 giờ một lần, trong 60 ngày.

Nhiễm khuẩn than ở da (điều trị):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần trong khoảng 3 - 10 ngày hoặc đến 60 ngày nếu cần. Khi có tổn thương toàn thân, phù nề, tổn thương ở đầu, cổ thì chuyển sang tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 8 giờ 1 lần, trong ít nhất 2 - 3 tuần, chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép và có thể tiếp tục đường uống đến 60 ngày tính từ ngày khởi phát bệnh nếu cần.

#### Viêm kết mạc nhiễm khuẩn:

Dung dịch nhỏ mắt: 1 - 2 giọt vào mắt, 4 giờ một lần từ khi thức dậy. Trong trường hợp nặng, 1 - 2 giọt cách 2 giờ một lần từ khi thức dậy trong 2 ngày đầu.

Mỡ mắt: Tra 3 lần/ngày trong 2 ngày đầu và 2 lần/ngày cho 5 ngày tiếp sau đó.

#### Loét giác mạc:

Dung dịch nhỏ mắt: Trong ngày đầu, nhỏ 2 giọt vào mắt bị bệnh/lần, cách 15 phút nhỏ một lần trong 6 giờ đầu, sau đó nhỏ 2 giọt/lần, cách nhau 30 phút 1 lần. Trong hai ngày tiếp theo, nhỏ 2 giọt vào mắt cách một giờ một lần. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 14: Nhỏ 2 giọt vào mắt cách nhau 4 giờ một lần.

Thời gian điều trị tối đa đối với cả hai chỉ định trên là 21 ngày.

**Viêm tai ngoài:** Dung dịch nhỏ tai: Dùng 1 ống 0,25 ml 0,2% một lần, 2 lần/ngày, trong 7 ngày.

#### Trẻ em

Không khuyến cáo dùng cho trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi),

nhưng khi thật cần thiết, có thể cho uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

Liều chung: Uống: 20 mg/kg (tối đa 750 mg) 2 lần mỗi ngày.

Truyền tĩnh mạch: 10 mg/kg (tối đa 400 mg) 3 lần mỗi ngày cho trẻ từ 1 tuổi trở lên.

Dược thư của Anh (BNFC) khuyến cáo dùng liều đối với trẻ em như sau:

Trẻ sơ sinh: 15 mg/kg uống hoặc 10 mg/kg truyền tĩnh mạch, uống hoặc tiêm ngày 2 lần.

Từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 20 mg/kg (tối đa 750 mg) uống ngày 2 lần hoặc 10 mg/kg (tối đa 400 mg) 3 lần mỗi ngày.

Một số chỉ định đặc biệt đối với trẻ em:

**Bệnh than do hít:**

Uống: 15 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần, điều trị trong 60 ngày; liều tối đa 500 mg/lần.

Tiêm tĩnh mạch: 10 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần, điều trị trong 60 ngày, liều không vượt quá 400 mg/lần (800 mg/ngày).

**Xơ nang tụy:** Nhiễm trùng hô hấp dưới do *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ bị xơ nang tụy.

Uống: 40 mg/kg/ngày chia 2 lần cách nhau 12 giờ sau một tuần tiêm tĩnh mạch. Tổng thời gian điều trị là 10 - 21 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 30 mg/kg/ngày chia 3 lần, cách 8 giờ một lần, trong 1 tuần trước khi điều trị đường uống.

**Viêm đường tiết niệu có biến chứng hoặc viêm bể thận:**

Uống: 10 - 20 mg/kg/ngày, cách 12 giờ, trong 10 - 21 ngày; liều tối đa: 1,5 g/ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 6 - 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần, trong 10 - 21 ngày (tối đa 400 mg/liều).

**Dự phòng viêm màng não:** Dùng uống: Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 5 tuổi: Liều đơn 30 mg/kg (tối đa 125 mg); trẻ từ 5 - 12 tuổi: Liều đơn 250 mg; trẻ từ 12 - 18 tuổi: Liều đơn 500 mg.

**Viêm kết mạc nhiễm khuẩn:** Dùng liều như người lớn.

**Loét giác mạc:** Dung dịch nhỏ mắt: Nhỏ mắt bị bệnh 2 giọt/lần, cách nhau 15 phút nhỏ một lần trong 6 giờ đầu, sau đó 2 giọt/lần, cách nhau 30 phút 1 lần. Trong hai ngày tiếp theo: Nhỏ mắt cách 1 giờ 1 lần. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 14: Nhỏ mắt cách nhau 4 giờ 1 lần (điều trị tối đa 21 ngày). Mỡ mắt: Bôi khoảng 1,25 cm với thuốc mỡ cách 1 - 2 giờ trong 2 ngày đầu sau đó cách 4 giờ cho 12 ngày tiếp theo.

**Viêm tai ngoài:** Dung dịch nhỏ tai 0,2%: Dùng 1 ống 0,25 ml/lần, 2 lần/ngày, trong 7 ngày, chỉ định cho trẻ từ 1 tuổi trở lên. Hỗn dịch 6%: Dùng 1 liều 0,2 ml (chứa 12 mg ciprofloxacin) cho mỗi tai bị ảnh hưởng, chỉ định cho trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên.

**Viêm tai giữa có tràn dịch hai bên:** Hỗn dịch 6%: Dùng 1 liều 0,1 ml (chứa 6 mg ciprofloxacin) cho mỗi tai bị ảnh hưởng, chỉ định cho trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên, sau khi hút sạch dịch tai.

#### **Điều chỉnh liều ở người suy thận**

Hiệu chỉnh liều dựa vào  $Cl_{cr}$

Người lớn: Gợi ý điều chỉnh liều theo bảng sau:

$Cl_{cr}$ (ml/phút)	Gợi ý điều chỉnh liều lượng
30 - 50	Uống: 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần Tiêm tĩnh mạch: không cần chỉnh liều.
< 30	Viêm bàng quang cấp không biến chứng, uống viên giải phóng chậm: 500 mg/lần, cách 24 giờ một lần.
5 - 29	Uống: 250 - 500 mg/lần, cách 18 giờ một lần. Tiêm tĩnh mạch: 200 - 400 mg, cách 18 - 24 giờ một lần.

Trẻ em và trẻ vị thành niên:

Hiện nay chưa có liều khuyến cáo đối với trẻ em có  $Cl_{cr} < 50$  ml/

phút. Các trẻ em có tổn thương thận vừa và nặng đều bị loại khỏi nghiên cứu.

**Người bệnh thẩm tách:** Chỉ một lượng nhỏ ciprofloxacin được chuyển qua thẩm phân máu hoặc màng bụng (10%); Liều thường dùng: Uống 250 - 500 mg/lần, cách 24 giờ một lần sau khi thẩm tách.

#### **Tương tác thuốc**

##### **Tăng tác dụng và độc tính**

Ciprofloxacin là chất ức chế chuyển hóa qua CYP1A2. Phối hợp ciprofloxacin với các thuốc khác chuyển hóa chủ yếu bởi CYP1A2 có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này và gây các tác dụng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng do thuốc phối hợp gây ra.

Uống ciprofloxacin đồng thời với tizanidin, theophylin, duloxetin, clozapin, ropinirol có thể làm tăng đáng kể nồng độ của các thuốc này trong huyết thanh. Tránh tuyệt đối dùng đồng thời ciprofloxacin với tizanidin. Tránh dùng đồng thời ciprofloxacin với theophylin hoặc duloxetin; nếu bắt buộc phải dùng cùng lúc, cần kiểm tra nồng độ theophylin trong máu và có thể giảm liều theophylin hoặc theo dõi độc tính của duloxetin. Với clozapin và ropinirol, có thể sử dụng nhưng cần theo dõi lâm sàng với sự điều chỉnh liều khi cần thiết.

Ciprofloxacin nên tránh dùng cùng với các thuốc có thể kéo dài khoảng QT gây xoắn đỉnh như quinidin, procainamid, amiodaron, sotalol và các thuốc cùng nhóm. Ciprofloxacin cũng nên dùng thận trọng với kháng histamin astemizol và terfenadin, cisaprid, erythromycin, pentamidin, phenothiazin hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Ciprofloxacin làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống như warfarin và thuốc uống chống đái tháo đường chủ yếu là nhóm sulfonylure (như glibenclamid, glimepirid). Cần kiểm tra thường xuyên prothrombin huyết hoặc glucose huyết khi dùng các thuốc này. Tránh dùng đồng thời ciprofloxacin với corticosteroid vì làm gia tăng nguy cơ rối loạn gân xương nặng (ví dụ: viêm gân, đứt gân), đặc biệt trên người cao tuổi.

Dùng ciprofloxacin liều cao đồng thời các thuốc chống viêm không steroid (ibuprofen, indomethacin...) sẽ làm tăng tác dụng phụ của ciprofloxacin, khởi phát cơn động kinh.

Ciprofloxacin có thể làm tăng nồng độ của cafein, pentoxifylin. Theo dõi độc tính và giảm liều nếu cần.

Ciprofloxacin, cyclosporin dùng đồng thời có thể gây tăng nhất thời creatinin huyết thanh.

Nồng độ phenytoin trong huyết thanh bị thay đổi khi cho dùng cùng với ciprofloxacin, làm giảm hiệu quả kiểm soát cơn động kinh hoặc tăng nguy cơ quá liều phenytoin.

Methotrexat tiết qua ống thận có thể bị ức chế bởi ciprofloxacin, làm tăng tác dụng độc của thuốc này.

Probenecid làm giảm mức lọc cầu thận và giảm bài tiết ở ống thận, do đó làm giảm đào thải ciprofloxacin qua nước tiểu, làm tăng nồng độ của ciprofloxacin trong huyết tương.

##### **Giảm tác dụng**

Các ion như nhôm, calci, magesi, kẽm và sắt khi cho uống cùng với ciprofloxacin làm giảm sự hấp thu của ciprofloxacin ở ruột. Do đó, tránh dùng cùng lúc ciprofloxacin với các thuốc kháng acid, sucralfat, bổ sung đa vitamin và khoáng, viên nhai didanosin hoặc bột pha uống didanosin chứa hệ đệm calci carbonat và magesi hydroxyd. Cần uống ciprofloxacin trước ít nhất 2 giờ hoặc 6 giờ sau khi uống các thuốc đã nêu.

Ciprofloxacin có thể làm giảm tác dụng của mycophenolat, vắc xin thương hàn.

##### **Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Liều 12 g có thể dẫn đến các triệu chứng ngộ độc nhẹ.

Quá liều cấp tính 16 g đã được báo cáo có thể gây suy thận cấp tính. Các triệu chứng khi dùng quá liều bao gồm chóng mặt, run, nhức đầu, mệt mỏi, co giật, ảo giác, lú lẫn, khó chịu ở bụng, suy thận và gan cũng như tiêu ra máu và tiêu ra tinh thể.

**Xử trí:** Nếu đã uống phải một liều lớn thì cần xem xét để áp dụng những biện pháp sau: gây nôn, rửa dạ dày, lợi niệu. Theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị hỗ trợ, bao gồm theo dõi chức năng thận, pH nước tiểu và acid hóa nước tiểu để tránh sỏi niệu. Các thuốc kháng acid chứa magnesi, nhôm, calci có thể làm giảm hấp thu ciprofloxacin. Cần chú ý bù đủ dịch. Chỉ một lượng nhỏ (< 10%) ciprofloxacin bị loại khỏi cơ thể sau khi thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

*Cập nhật lần cuối: 2021.*

## CISPLATIN

**Tên chung quốc tế:** Cisplatin.

**Mã ATC:** L01XA01.

**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư nhóm hợp chất platin.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ 10 mg/20 ml, 25 mg/50 ml, 50 mg/100 ml.

Lọ 10 mg, 25 mg, 50 mg bột đông khô, kèm một ống dung môi để pha tiêm.

**Dược lực học**

Cisplatin là thuốc chống ung thư chứa platin, có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính hóa sinh tương tự như các chất alkyl hóa. Thuốc thường được dùng trong nhiều phác đồ điều trị do tương đối ít gây độc lên huyết học. Cisplatin còn có tính chất ức chế miễn dịch, làm tăng nhạy cảm với tia xạ và kháng khuẩn. Cơ chế tác dụng của cisplatin còn chưa thật rõ. Tác dụng của các thuốc có chứa platin tỏ ra có liên quan đến việc gắn vào DNA, tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi DNA nên làm thay đổi cấu trúc của DNA, do đó ức chế tổng hợp DNA. Ngoài cơ chế chính này còn có các cơ chế khác trong đó có sự làm tăng khả năng gây miễn dịch của khối u. Ở một mức độ thấp hơn, cisplatin ức chế tổng hợp protein và RNA. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ tế bào. Cisplatin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch, gây nhạy cảm với tia xạ và kháng vi khuẩn.

Cơ chế tế bào kháng thuốc chứa platin chưa được làm rõ, nhưng có thể liên quan đến sự thu nạp thuốc vào tế bào hoặc do tăng cường sửa chữa DNA; và có thể do tăng nồng độ phức hợp sulfhydryl như glutathion hoặc metallothionin trong tế bào. Glutathion có vai trò thiết yếu trong bảo vệ tế bào, chống lại tác động của một số độc tố kể cả một số thuốc chống ung thư.

**Dược động học**

Dược động học thay đổi nhiều tùy theo liều lượng, tốc độ truyền, bồi phụ nước qua đường tĩnh mạch và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Mỗi liên quan giữa tác dụng điều trị hoặc độc tính với nồng độ cisplatin hoặc platin trong huyết tương chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, nghiên cứu *in vitro* cho thấy chỉ có cisplatin hoặc các sản phẩm chứa platin không gắn vào protein là gây độc cho tế bào. **Hấp thu:** Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh cisplatin trong 1 - 5 phút, hoặc truyền tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, nồng độ đỉnh của thuốc và của platin trong huyết tương đạt ngay tối đa. Hơn 90% platin trong liều dùng gắn vào protein trong vòng 4 giờ. Sau khi tiêm nhanh tĩnh mạch. Liều 50 mg/m<sup>2</sup> cisplatin trong 3 - 5 phút cho người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn là 2,3 microgam/ml, của platin toàn phần là 4,7 microgam/ml và của platin không gắn vào

protein là 2,7 microgam/ml. Khi truyền tĩnh mạch cisplatin trong vòng 6 hoặc 24 giờ, nồng độ trong huyết tương của platin toàn phần tăng dần trong khi truyền, và đạt ngay đỉnh sau khi truyền hết. Sau khi truyền tĩnh mạch trong 6 giờ liều 100 mg/m<sup>2</sup> cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin toàn bộ là 2,5 - 5,3 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 0,22 - 0,73 microgam/ml.

Truyền tĩnh mạch đồng thời cisplatin và manitol làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin không gắn vào protein, nhưng cũng có nghiên cứu cho rằng không có ảnh hưởng đối với nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ hoặc platin không gắn vào protein. Cisplatin được hấp thu nhanh và tốt vào máu sau khi được truyền vào ổ phúc mạc; tuy nhiên, nồng độ đỉnh của platin không gắn protein trong dịch ổ bụng tăng đáng kể và cao hơn 15 đến 30 lần so với truyền theo tĩnh mạch.

**Phân bố:** Sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin, platin được phân bố rộng rãi vào dịch và mô cơ thể với nồng độ cao nhất ở thận, gan và tuyến tiền liệt; nồng độ thấp hơn ở cơ bàng quang, tinh hoàn, tụy và lách. Platin cũng được phân bố vào tiểu tràng và đại tràng, tuyến thượng thận, tim, phổi, hạch, tuyến giáp, túi mật, tuyến ức, não, tiểu não, buồng trứng và tử cung. Platin tích lũy trong mô và sau khi tiêm tới 6 tháng vẫn còn phát hiện được. Platin phân bố ít nhất vào bạch cầu và hồng cầu. Thể tích phân bố platin ở người lớn sau khi tiêm tĩnh mạch là 20 - 80 lít. Platin phân bố nhanh vào dịch màng phổi, màng bụng sau khi truyền tĩnh mạch. Cisplatin vào sữa mẹ và có ít số liệu cho rằng thuốc qua nhau thai. Cisplatin và/hoặc các sản phẩm có chứa platin hình như không vào hệ TKTW. Sau khi cisplatin được truyền tĩnh mạch, platin được phân bố vào mô ung thư trong não, và mô não phù nề ở sát khối u; tuy nhiên chỉ có ít platin được phát hiện ở mô não lành. Platin từ cisplatin nhanh chóng gắn mạnh vào các protein (albumin, gama globulin, transferin) của các mô và của huyết tương. Sự kết gắn này không đảo ngược được, và tăng theo thời gian. Dưới 2 - 10% platin trong máu không gắn vào protein vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin. Sau khi truyền cisplatin vào động mạch, nồng độ thuốc ở khối u cao hơn so với truyền theo tĩnh mạch.

**Thời trừ:** Sau khi tiêm nhanh hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin, nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, của platin toàn phần và platin không gắn vào protein giảm tương ứng theo 1 pha và 2 pha. Ở người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm hoặc truyền nhanh cisplatin, nửa đời thải trừ của cisplatin nguyên vẹn là khoảng 20 phút; của platin toàn phần là 8,1 - 49 phút ở pha đầu và 30,5 - 107 giờ và có thể lâu hơn ở pha cuối; của platin không gắn vào protein: 2,7 - 30 phút ở pha đầu và 32 - 53,5 phút ở pha cuối. Truyền tĩnh mạch đồng thời manitol không ảnh hưởng đến nửa đời huyết tương cuối cùng của platin không gắn protein. Ở trẻ em có chức năng thận bình thường, nửa đời đào thải trong huyết thanh của platin toàn bộ: khoảng 25 phút ở pha đầu và 44 giờ ở pha cuối; của platin không gắn vào protein: khoảng 1,3 giờ. Sau khi cisplatin được truyền tĩnh mạch, nửa đời thải trừ của toàn bộ platin khỏi dịch não tủy là khoảng 0,75 - 1,5 giờ; khỏi dịch màng phổi là 22 ngày, khỏi hồng cầu là 30 giờ. Sau khi truyền thuốc vào ổ bụng, nửa đời thải trừ của platin toàn phần là 33 giờ, của platin không gắn protein là 1 giờ.

Chuyển hóa cisplatin chưa được biết đầy đủ. Cho tới nay chưa có chứng cứ nào về thuốc được chuyển hóa nhờ enzym. Cisplatin nguyên vẹn và các sản phẩm chứa platin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; platin đào thải qua phân không đáng kể. Cisplatin và các sản phẩm chứa platin trải qua tuần hoàn ruột - gan. Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 15 - 50% liều đào thải vào nước tiểu trong