

Dung dịch tiêm được sử dụng khi đường uống không thực hiện được (như bệnh nhân chán ăn, buồn nôn, nôn, trước hoặc sau phẫu thuật) hoặc khi bệnh nhân có hội chứng kém hấp thu. Tiêm bắp.

Liều lượng

Dạng mỡ bôi trên da: Bôi trên da 1 - 2 lần/ngày.

Dạng dung dịch nhỏ mắt: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mắt, 3 - 6 lần/ngày. Nhỏ vào túi kết mạc dưới ở mắt bị bệnh.

Dạng mỡ tra mắt: Tra thuốc 2 - 3 lần/ngày. Tra vào túi kết mạc bên mắt bị bệnh.

Không chạm đầu lọ thuốc vào mắt hoặc mi mắt.

Đường uống hoặc tiêm:

Điều trị thiếu vitamin A:

Nhiều phác đồ được khuyến cáo: Uống, người lớn và trẻ em > 8 tuổi: 100 000 IU vitamin A/ngày, trong 3 ngày, tiếp theo 50 000 IU/ngày, trong 2 tuần, sau đó 10 000 - 20 000 IU/ngày, trong 2 tháng. Nếu không uống được hoặc có hội chứng kém hấp thu: Liều khuyến cáo tiêm bắp cho người lớn và trẻ em > 8 tuổi: 100 000 IU/ngày, trong 3 ngày, tiếp theo 50 000 IU/ngày, trong 2 tuần. Trẻ em 1 - 8 tuổi: Tiêm bắp 17 500 - 35 000 IU/ngày, trong 10 ngày. Trẻ em < 1 tuổi: 7 500 - 15 000 IU, 1 lần/ngày, trong 10 ngày. Điều trị tiếp tục bằng đường uống; người lớn và trẻ em > 8 tuổi phải uống 10 000 - 20 000 IU vitamin A; trẻ em 1 - 8 tuổi uống 5 000 - 10 000 IU vitamin A/ngày, trong 2 tháng.

Dự phòng thiếu vitamin A:

Ở các nước đang phát triển, phổ biến thiếu vitamin A. Liều 50 000 - 200 000 IU vitamin A đã được cho uống ở trẻ em cách nhau 4 - 6 tháng để dự phòng nhuyễn giác mạc và mù. Ở Việt Nam, đã triển khai chương trình bổ sung vitamin A cho trẻ em. Uống theo đợt, mỗi năm 2 đợt. Trẻ được uống 6 tháng 1 lần liều như sau:

Trẻ em 6 - 12 tháng tuổi: uống 100 000 IU.

Trẻ em 12 - 59 tháng tuổi: uống 200 000 IU.

Liều bổ sung vitamin A cho trẻ bị sỏi: Trẻ em bị mắc sỏi cấp phải điều trị 2 liều vitamin A, uống. Trẻ < 6 tháng tuổi: 50 000 IU vitamin A, ngày 1 lần, trong 2 ngày. Trẻ từ 6 - 12 tháng tuổi: 100 000 IU, ngày 1 lần, trong 2 ngày. Trẻ ≥ 12 tháng tuổi và người lớn: 200 000 IU, ngày 1 lần, trong 2 ngày. Trường hợp có biểu hiện thiếu vitamin A: lặp lại liều trên sau 4 - 6 tuần.

Tương tác thuốc

Neomycin, cholestyramin, dầu khoáng làm giảm hấp thu vitamin A. Các thuốc uống tránh thai có thể làm tăng nồng độ vitamin A trong huyết tương.

Các retinoid (như etretinat, isotretinoin) có thể làm tăng ADR và nguy cơ quá liều vitamin A. Vì vậy, tránh dùng retinoid với các chế phẩm chứa vitamin A và các dẫn xuất.

Orlistat có thể làm giảm hấp thu vitamin A ở đường tiêu hóa, có thể gây nồng độ vitamin A huyết tương thấp ở một số người. Nếu dùng orlistat cùng vitamin A, khoảng cách giữa 2 thuốc ít nhất là 2 giờ.

Warfarin: Liều cao vitamin A có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin máu của warfarin.

Các cyclin: Dùng cùng vitamin A từ 10 000 IU/ngày: Tăng nguy cơ tăng áp lực nội sọ.

Xét nghiệm bilirubin (chất thử Ehrlich): Vitamin A có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm bilirubin.

Với các thuốc nhỏ mắt, tra mắt: Khi dùng cùng thuốc nhỏ mắt khác, đợi ít nhất 15 phút giữa 2 lần dùng.

Quá liều và xử trí

Các liều dùng sau đây đã được báo cáo gây độc khi dùng đường uống. Mức độ độc tính phụ thuộc vào tuổi, liều dùng, thời gian dùng thuốc.

Ngộ độc cấp tính: Liều đơn (25 000 IU/kg), trẻ nhỏ: 350 000 IU;

người lớn: trên 2 triệu IU.

Dấu hiệu lâm sàng quá liều cấp tính vitamin A bao gồm buồn ngủ, chóng mặt hoa mắt, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa, đau đầu, tăng áp lực nội sọ (biểu hiện ở trẻ sơ sinh là thóp phồng), phù gai thị, rối loạn tâm thần, kích thích, có thể co giật.

Ngộ độc mạn tính: Liều dùng (4 000 IU/kg, trong 6 - 15 tháng): Trẻ em 3 - 6 tháng:

18 500 IU/ngày, trong 1 - 3 tháng. Người lớn: 1 triệu IU/ngày, trong 3 ngày; 50 000 IU hàng ngày trong hơn 18 tháng; 500 000 IU hàng ngày trong 2 tháng.

Dấu hiệu lâm sàng quá liều mạn tính vitamin A có thể bao gồm:

Triệu chứng chung: mệt mỏi, rét run, ngủ lịm, sốt.

Xương: sưng đau dọc các xương dài, dày màng xương ở thân xương tại vị trí các xương quay, xương chày; đau khớp, chậm phát triển, đóng sớm đầu xương dẫn đến ngừng phát triển xương ở trẻ em.

TKTW: kích thích, đau đầu, tăng áp lực nội sọ, phù gai thị và lòi mắt.

Da: nứt môi, khô nứt da, rụng tóc, tóc khô giòn, tróc vảy da trên diện rộng, tăng sắc tố da.

Tiêu hóa: đau bụng, chán ăn, nôn, rối loạn tiêu hóa, độc trên gan, gan lách to, vàng da.

Xét nghiệm: giảm bạch cầu, tăng nồng độ vitamin A trong máu trên 1 200 IU/100 ml.

Xử trí: Phải ngừng dùng thuốc. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Chưa có báo cáo quá liều khi dùng vitamin A tại chỗ. Nếu có dấu hiệu quá liều thì ngừng điều trị. Trong trường hợp nhỏ mắt quá liều thì rửa sạch mắt với dung dịch natri clorid 0,9%. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Cập nhật lần cuối: 2019.

RIBAVIRIN

Tên chung quốc tế: Ribavirin.

Mã ATC: J05AB04.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 200 mg, 400 mg.

Viên nén: 500 mg.

Thuốc bột để pha dung dịch tiêm hoặc hít: Lọ 6 g.

Dạng đóng gói phối hợp nang Ribavirin 200 mg cùng với lọ bột pha tiêm Peginterferon alpha-2b các hàm lượng 50, 80, 100, 120 microgam (Pegetron).

Dược lực học

Ribavirin là một nucleosid tổng hợp có cấu trúc giống guanosin. Thuốc có tác dụng gây cản trở tổng hợp RNA và DNA của virus và sau đó ức chế tổng hợp protein và sao chép virus. *In vitro*, ribavirin có tác dụng chủ yếu trên tế bào nhiễm virus nhạy cảm, tuy nhiên tùy loại virus, đã thấy trường hợp tác dụng ức chế xảy ra ở các tế bào bình thường mạnh hơn ở tế bào nhiễm như tế bào nhiễm virus viêm dạ dày.

Cơ chế tác dụng của ribavirin còn chưa biết đầy đủ. *In vitro*, ribavirin có tác dụng trên nhiều loại virus, tuy nhiên không liên quan tới tác dụng chống virus nhiễm ở người. Khi vào cơ thể, ribavirin được vận chuyển vào trong tế bào và giáng hóa thành ribavirin deribosylate và phosphoryl hóa thành ribavirin-5'-monophosphat, -diphosphat và -triphosphat nhờ xúc tác của adenosin kinase và các enzym khác. Quá trình phosphoryl hóa có thể xảy ra ở cả các tế bào nhiễm và tế bào không nhiễm, tỷ lệ các dẫn chất tạo thành khác nhau tùy từng trường hợp. Do vậy, hiệu quả chống virus của

ribavirin có thể bị thay đổi trên từng cá thể. Tác dụng chống virus chủ yếu được cho là bởi dẫn chất -mono và -triphosphat. Cấu trúc của các dẫn chất phosphoryl hóa tương tự với cấu trúc của các chất chuyển hóa có trong tế bào như guanosin nucleotid. Sự cạnh tranh giữa ribavirin-5'-triphosphat với adenosin-5'-triphosphat và guanosin-5'-triphosphat, cơ chất của polymerase virus RNA đã gây ức chế tổng hợp protein của virus, làm giảm khả năng sao chép và lan truyền virus tới các tế bào khác. Bên cạnh đó, nghiên cứu *in vitro* cho thấy tác dụng chống virus của ribavirin còn có thể do ức chế guanyltransferase và methyltransferase, những enzym cần thiết cho sự sao chép của virus.

Ribavirin không kích thích sản xuất interferon, tác dụng không đáng kể đến đáp ứng miễn dịch và kháng u (ở vật chủ).

Tác động gây độc cho tế bào thường chỉ xảy ra ở nồng độ cao hơn 100 - 200 lần nồng độ cần thiết để ức chế tổng hợp DNA của virus.

Phổ tác dụng: Ribavirin có tác dụng *in vitro* trên các virus DNA như virus *Herpes simplex* typ 1 và 2, adenovirus ở người, poxvirus, cytomegalovirus ở người..., nhưng *in vivo*, cytomegalovirus có thể không nhạy cảm. Tác dụng trên các virus RNA như virus hợp bào hô hấp (RSV), nhiều chủng virus influenza A và B, parainfluenza, virus sốt Lassa, rotavirus, virus sởi, quai bị, enterovirus 72 (trước đây là virus viêm gan A) sốt vàng. Tuy nhiên, *in vivo* một số trường hợp như arbovirus, rhinovirus và rotavirus không thấy bị ức chế.

Kháng thuốc: Chưa đánh giá được đầy đủ tình trạng phát triển kháng thuốc *in vitro* và *in vivo*. Khác với một số thuốc kháng virus như acyclovir, amantadin..., chưa thấy kháng ribavirin khi phải dùng thuốc nhiều lần để điều trị các virus nhạy cảm nhất, có thể do ribavirin có nhiều cơ chế tác dụng kháng virus. Cũng chưa thấy có kháng chéo với các thuốc kháng virus khác.

Dược động học

Dược động học của ribavirin thay đổi nhiều giữa các dạng thuốc do đường dùng và cách dùng khác nhau. Khi dùng dưới dạng hít thuốc qua mũi hoặc miệng, thuốc được hấp thu vào cơ thể, nồng độ thuốc đạt được cao nhất ở các chất tiết đường hô hấp và hồng cầu, cao hơn nhiều nồng độ trong huyết tương. Sinh khả dụng đường hít chưa được biết rõ và phụ thuộc vào thời gian, cách dùng thuốc khi phun sương (như dùng mặt nạ, lều oxygen...). Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong huyết tương vào cuối giai đoạn hít, tăng lên khi tăng thời gian hít.

Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ. Thuốc qua chuyển hóa đầu ở gan, nên sinh khả dụng đường uống đạt khoảng 45 - 65%. Sinh khả dụng tăng lên khi uống thuốc cùng với thức ăn, nhất là thức ăn có nhiều chất béo, có thể tăng tới 70%. Trạng thái cân bằng đạt được khoảng 4 tuần khi uống thuốc 2 lần/ngày, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được cao hơn nhiều (khoảng 4 lần) so với khi uống liều đơn. Sau khi uống 600 mg đơn liều hoặc đa liều ở người lớn, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được tương ứng khoảng 0,78 và 3,7 microgam/ml. Ở bệnh nhân có thể trọng trên 75 kg, uống liều 1,2g ribavirin hàng ngày với thức ăn trong 12 tuần, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 2,7 microgam/ml. Trẻ em 5 - 16 tuổi, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trung bình từ 2,7 - 3,2 microgam/ml sau khi uống liều 12 - 15 mg/kg, 2 lần/ngày.

Ribavirin không bị chuyển hóa bởi hệ men cytochrom P450. Trong tế bào, ribavirin được phosphoryl hóa có hồi phục thành mono-, di- và tri-phosphat, dạng mono và triphosphat có hoạt tính mạnh hơn. Ngoài ra, thuốc cũng bị deribosyl hóa và thủy phân amid để tạo thành triazol carboxylic acid. Thuốc phân bố vào huyết tương, các chất tiết đường hô hấp và hồng cầu. Sự tích lũy thuốc khi dùng đường hít chưa được rõ, nhưng khi uống, thuốc tích lũy trong hồng

cầu rất cao. Khi uống liều đơn 3 mg/kg, nồng độ thuốc trong hồng cầu và huyết tương tăng gần như nhau trong khoảng 1 - 2 giờ đầu. Sau đó, nồng độ thuốc trong hồng cầu tiếp tục tăng và đạt nồng độ đỉnh trong khoảng 4 ngày, cao hơn gần 100 lần nồng độ thuốc trong huyết tương cùng thời điểm, và giảm dần với nửa đời hồng cầu vào khoảng 40 ngày. Ribavirin có phân bố vào dịch não tủy nhưng chậm. Khi uống thuốc kéo dài 4 - 7 tuần ở người có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) hoặc liên quan tới AIDS (ARC), nồng độ thuốc ở dịch não tủy xấp xỉ 70% nồng độ thuốc ở huyết tương cùng thời điểm. Chưa biết ribavirin có qua nhau thai hoặc vào sữa mẹ hay không. Thuốc liên kết với protein huyết tương rất ít.

Ribavirin nói chung thải trừ rất chậm và qua nhiều pha, tùy theo đường dùng và tình trạng người bệnh. Khi dùng đường hít qua đường mũi và miệng, nửa đời huyết tương ở trẻ em khoảng 9,5 giờ. Sau khi uống liều đơn, nửa đời huyết tương ở người lớn khỏe mạnh khác nhau ở từng pha, trung bình khoảng 24 giờ trong khoảng 10 - 80 giờ sau khi uống liều, và khoảng 48 giờ ở pha cuối. Ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính, nửa đời thải trừ huyết tương trung bình khoảng 43,6 giờ sau khi uống liều đơn 600 mg và kéo dài tới 298 giờ ở trạng thái cân bằng (đạt được khoảng sau 4 tuần) sau khi uống liều 600 mg, 2 lần/ngày. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 120 - 170 giờ sau khi uống liều đơn 800 - 1 200 mg. Khi ngừng thuốc ở trạng thái cân bằng, nửa đời huyết tương khoảng 300 giờ, cho thấy thuốc thải trừ ra khỏi các ngăn không phải huyết tương rất chậm. Ribavirin thải trừ chủ yếu qua đường thận dưới dạng không đổi và chất chuyển hóa. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 53% liều đơn được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 72 - 80 giờ, một phần nhỏ qua phân. Ribavirin rất ít bị loại qua lọc máu.

Chỉ định

Nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV) ở đường hô hấp dưới (bao gồm viêm tiểu phế quản và viêm phổi) ở trẻ em có nhiều nguy cơ (kể cả trẻ đẻ non, dị dạng bẩm sinh ở tim, phổi, suy dinh dưỡng, suy giảm miễn dịch...) phải nằm viện. Mặc dù có thể bắt đầu điều trị trước khi có kết quả chẩn đoán, nhưng chỉ nên tiếp tục dùng ribavirin khi chắc chắn có nhiễm RSV. Do vậy, phải chẩn đoán nhanh và có kết quả sớm.

Một số sốt xuất huyết do virus bao gồm sốt Lassa, sốt xuất huyết kèm hội chứng thận, hội chứng phổi (do nhiễm Hantavirus), sốt xuất huyết vùng Crimean-Congo.

Cúm virus A hoặc B: Điều trị bắt đầu sớm trong vòng 24 giờ đầu. Tuy nhiên, ribavirin không phải là thuốc lựa chọn đầu tiên, chỉ nên dùng khi bệnh vừa mới phát, tốt nhất là trong vòng 6 giờ.

Nhiễm virus viêm gan C mạn tính ở người có bệnh gan còn bù (chưa suy) chưa điều trị với interferon hoặc tái phát sau điều trị interferon alpha-2b: Phối hợp với interferon alpha-2b hoặc peginterferon alpha-2b, dùng riêng ribavirin không có tác dụng. Phác đồ này có hiệu quả với cả trường hợp viêm gan C có đồng nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ribavirin.

Phụ nữ mang thai, có ý định mang thai, đồng thời chống chỉ định cả với người có quan hệ tình dục với đối tượng này.

Phụ nữ đang cho con bú. Thiếu máu cơ tim, bệnh tim nặng, bệnh tim chưa được kiểm soát hoặc chưa ổn định trong vòng 6 tháng.

Bệnh thận nặng, bao gồm cả những người bị suy thận mạn hoặc có $Cl_{cr} < 50$ ml/phút hoặc người bệnh đang phải lọc máu.

Thiếu máu, bệnh về hemoglobin như bệnh thiếu máu hồng cầu liềm, bệnh thiếu máu Địa trung hải (Thalassemi).

Chống chỉ định dùng đồng thời ribavirin và peginterferon alfa hoặc interferon alpha cho những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần, viêm gan tự miễn, suy gan nặng, xơ gan mật bù, xơ gan có nhiễm HCV mạn tính, xơ gan mật bù đồng nhiễm HIV trước và trong khi điều trị. Chống chỉ định dùng đồng thời ribavirin và didanosin vì có thể xảy ra phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Không dùng thuốc dạng khí dung cho người cao tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc cho người dưới 18 tuổi, nhất là khi phối hợp với interferon alpha-2b vì chưa rõ tác dụng và an toàn của thuốc ở lứa tuổi này.

Một số triệu chứng rối loạn tâm thần đã gặp ở những bệnh nhân dùng ribavirin phối hợp với interferon alpha-2b như mất ngủ, kích thích, trầm cảm, muốn tự tử, không kể ở người có tiền sử hay không có tiền sử bệnh tâm thần. Do vậy, cần theo dõi và thận trọng khi dùng ribavirin uống phối hợp với interferon alpha-2b, đặc biệt ở người có bệnh sử rối loạn tâm thần, trầm cảm.

Phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ: Phải chắc chắn đang không mang thai hoặc không có ý định mang thai trong thời gian điều trị và nhiều tháng sau thời gian điều trị, vì thuốc này có khả năng gây quái thai.

Không nên dùng thuốc cho người vẫn tiếp tục dùng ma túy theo đường tiêm (nguy cơ bị tái nhiễm cao) và người nghiện rượu nặng (nguy cơ làm tăng tổn thương ở gan).

Ribavirin gây những rối loạn về máu, nên phải xét nghiệm máu (hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu, thời gian máu đông) trước khi dùng thuốc. Đồng thời, theo dõi và xét nghiệm máu vào các tuần điều trị thứ 2, thứ 4 và định kỳ sau đó tùy theo tình trạng lâm sàng để có thể kịp thời phát hiện tình trạng thiếu máu.

Khi dùng thuốc dưới dạng khí dung, phải chú ý không để thuốc khuếch tán ra môi trường xung quanh, phải theo dõi xem thuốc có bị kết tủa trong máy thở. Thuốc hít không thể thay thế được liệu pháp hỗ trợ hô hấp và bù dịch ở trẻ nhỏ bị suy hô hấp nặng.

Thời kỳ mang thai

Ribavirin độc với thai và gây quái thai. Không được dùng cho phụ nữ mang thai. Trước khi cho phụ nữ dùng thuốc phải xét nghiệm chắc chắn không mang thai. Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ phải dùng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong thời gian điều trị và trong 6 tháng sau khi đã ngừng thuốc. Trong thời gian này phải đều đặn kiểm tra hàng tháng để phát hiện có thai hay không. Nếu có thai trong thời gian điều trị hoặc trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc thì phải thông báo cho người bệnh biết về nguy cơ gây quái thai của thuốc.

Người có quan hệ tình dục được điều trị bằng ribavirin cũng phải áp dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị và trong 6 - 7 tháng sau khi ngừng thuốc.

Cần có biện pháp hỗ trợ, bảo vệ cho những nhân viên y tế mang thai hoặc có thể có thai khi làm công việc tiếp xúc với người bệnh đang điều trị bằng ribavirin qua mặt nạ hoặc lều oxygen để tránh hít phải ribavirin. Nếu có thể thì tốt nhất là cho những nhân viên này tạm chuyển làm công việc khác.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Để tránh tác dụng phụ của thuốc lên trẻ đang bú, không dùng cho phụ nữ cho con bú. Nếu đang cho con bú thì phải thôi không cho bú trước khi bắt đầu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, khi dùng thuốc qua đường hít ít hoặc không gây ra nhiễm độc toàn thân. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất

là trên hô hấp và tim mạch, nhưng ít xảy ra. Một số tai biến xảy ra ở trường hợp bệnh nặng, đặc biệt trên trẻ bị suy hô hấp nặng, chưa xác định rõ được là phản ứng do thuốc hay do bệnh.

Qua đường uống, tác dụng không mong muốn chủ yếu khi phối hợp ribavirin với interferon alpha-2b để điều trị viêm gan C mạn tính. Tuy phác đồ phối hợp này được dung nạp tốt, nhưng khoảng 19% người chưa điều trị interferon alpha-2b và 6% người đã được điều trị bị tái phát, khi điều trị bằng phối hợp với ribavirin đã phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn. Nhiễm độc máu (như thiếu máu tan huyết) là một trong những tác dụng không mong muốn chính và khoảng 10% người điều trị bằng phối hợp thuốc đã có các tai biến về tim và hô hấp do thiếu máu.

ADR đặc biệt do đường hít:

Thường gặp: suy hô hấp nặng lên.

Ít gặp: viêm phổi do vi khuẩn.

Hiếm gặp: thiếu máu và thiếu máu tan huyết.

ADR đặc biệt do uống (thường gặp khi phối hợp với interferon alpha-2b):

Thường gặp

Toàn thân: nhức đầu, mệt mỏi, run, sốt, triệu chứng giả cúm, nhược cơ, giảm cân.

Máu: giảm hemoglobin, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, sưng hạch.

Tiêu hóa: buồn nôn, chán ăn, ỉa chảy, đau bụng, nôn, khô miệng, táo bón, trướng bụng, chảy máu lợi, viêm loét miệng, viêm tụy.

Tuần hoàn: nhịp tim nhanh, huyết áp tăng hoặc hạ.

Cơ - xương: đau cơ, đau khớp, đau cơ vân.

Thần kinh: loạn cảm, cơn bốc hỏa, lú lẫn, tăng cảm giác, chóng mặt.

Tâm thần: trầm cảm, dễ bị kích thích, mất ngủ, lo âu, giảm tập trung, dễ xúc cảm.

Da - lông: rụng tóc, ngứa, da khô, nổi mẩn, nổi ban, tăng tiết mồ hôi.

Hô hấp: viêm họng, viêm mũi, xoang, ho, khó thở, đau ngực.

Giác quan: rối loạn vị giác và thị giác, ù tai, giảm thính lực.

Nội tiết - sinh dục: rối loạn kinh nguyệt, thiếu năng hoặc cường năng tuyến giáp, giảm ham muốn tình dục.

Khác: đãng trí, nhiễm nấm, nhiễm virus khác.

Ít gặp

Tâm thần: trầm cảm, ý muốn tự sát.

Hiếm gặp

Máu: thiếu máu tan huyết.

Hô hấp: co thắt phế quản (ở người có tiền sử hen, bị hội chứng thông khí tắc nghẽn dùng thuốc dạng khí dung), viêm phổi kẽ tiến triển nặng.

Mắt: viêm màng tiếp hợp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng thuốc hít, để tránh làm suy hô hấp nặng lên, thầy thuốc phải thành thạo trong hồi sức để phát hiện khi máy thở bị tắc do thuốc lắng đọng trong máy, ống nội khí quản... Tránh dùng thuốc dạng hít kéo dài, vì thuốc có thể tác động xấu đến màng hô hấp. Ribavirin uống cũng có thể gây khó thở, thâm nhiễm phổi, viêm phổi.

Khi dùng ribavirin dạng hít cho người mắc bệnh tim bẩm sinh, cần chú ý để phòng rối loạn nhịp tim.

Hemoglobin có thể trở lại trị số ban đầu trong vòng 4 - 8 tuần sau khi ngừng dùng ribavirin. Nếu bị thiếu máu nặng, có thể phải truyền máu.

Với trường hợp bị rối loạn tâm thần khi điều trị, có thể phải dùng thuốc điều trị rối loạn thần kinh và phải ngừng ribavirin và interferon alpha-2b, nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Đường dùng ribavirin thường phụ thuộc vào bệnh. Với các trường hợp nhiễm RSV và cúm do virus có triệu chứng nặng ở đường hô hấp, dùng đường hít có hiệu quả hơn đường uống. Các trường hợp viêm gan C, chủ yếu dùng dạng thuốc uống kết hợp với interferon alpha-2b. Sốt xuất huyết có thể dùng cả dạng uống và tiêm. Dùng thuốc theo đường hít:

Sử dụng máy khí dung tiêu phân nhỏ, thường do nhà sản xuất cung cấp kèm theo thuốc, ví dụ loại SPAG-2. Trước khi dùng, đọc kỹ tài liệu hướng dẫn sử dụng máy khí dung, cách pha thuốc và điều chỉnh tốc độ. Dung dịch ribavirin được cho vào máy khí dung qua lều oxygen, hoặc qua mặt nạ. Nồng độ dung dịch thuốc được khuyến cáo sử dụng là 20 mg/ml, qua máy khí dung SPAG-2 có thể cho nồng độ thuốc trung bình khoảng 190 microgam/lít không khí, dùng trong 12 giờ.

Khi cần hô hấp hỗ trợ, có thể dùng máy thở kết hợp với máy khí dung SPAG-2. Liều lượng tương tự như khi không dùng máy thở, nhưng phải chú ý không để thuốc kết tủa trong máy thở và ống đặt nội khí quản. Cách 1 - 2 giờ/lần phải hút ống đặt nội khí quản và giám sát thường xuyên (cách 2 - 4 giờ/lần) áp lực phổi; màng lọc vi khuẩn phải thay luôn (cách 4 giờ/lần), kiểm tra áp lực ống thông khí...

Cách pha dung dịch để tiêm hoặc hít: Cho khoảng 75 ml nước vô khuẩn để pha thuốc tiêm vào lọ chứa 6 g ribavirin, lắc cho tan rồi chuyển vào bình chứa của máy khí dung. Thêm nước vô khuẩn pha tiêm vào bình chứa để có thể tích cuối cùng là 300 ml, dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg/ml. Không dùng bất kỳ một dung môi nào khác có chứa chất phụ để pha thuốc.

Phun thuốc với tốc độ 12,5 lít/phút qua 1 mũ chụp, mặt nạ, lều oxygen hoặc qua 1 ống nối vào máy thở. Với nồng độ thuốc và tốc độ phun như vậy, sẽ có thể cung cấp khoảng 1,8 mg/kg/giờ cho trẻ nhỏ tới 6 tuổi.

Dùng theo đường uống: Uống ngày 2 lần, không cần để ý đến bữa ăn, nhưng thuốc được hấp thu tốt hơn nếu uống thuốc sau bữa ăn nhiều chất béo.

Dùng theo đường tiêm: Cho 1 lượng nước vô khuẩn để pha thuốc tiêm đủ để hòa tan lượng thuốc bột trong lọ. Thêm một lượng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% để truyền tĩnh mạch trong vòng 15 - 20 phút.

Liều lượng

Liều dùng tùy thuộc vào bệnh và đường dùng, loại chế phẩm.

Liều hít thông thường: Phun sương dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg/ml (tương đương khoảng 190 microgam/lít khí dung) cung cấp qua mũ chụp, lều, mặt nạ hoặc máy thở. Phun với tốc độ khoảng 12,5 lít/phút.

Với nhiễm RSV nặng đường hô hấp dưới ở trẻ nhỏ: Phun trong khoảng 12 - 18 giờ. Thời gian điều trị từ 3 - 7 ngày.

Với trường hợp cúm virus A hoặc B: Điều trị sớm trong vòng 24 giờ đầu có triệu chứng cúm. Bắt đầu càng sớm càng tốt ngay sau khi nhập viện, phun liên tục tới 16 - 18 giờ. Tiếp tục phun khoảng 12 giờ mỗi ngày (3 lần, mỗi lần 4 giờ) vào ngày thứ 2 và thứ 3, và phun khoảng 4 giờ ngày thứ 4 (cuối cùng).

Viêm gan C mạn tính: Dùng ribavirin dạng uống phối hợp với interferon.

Người lớn: Uống trung bình 800 mg/ngày, chia làm 2 lần. Liều có thể điều chỉnh theo cân nặng (tới 1 200 mg/ngày với người trên 85 kg).

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận: Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, tổng liều hàng ngày của ribavirin nên được hiệu chỉnh như sau:

| Độ thanh thải creatinin | Tổng liều ribavirin (ngày) |
|-------------------------|---|
| 30 - 50 ml/phút | Liều cách nhật: 200 mg/ngày luân phiên với 400 mg/ngày |
| < 30 ml/phút | 200 mg/ngày |
| Lọc máu | 200 mg/ngày |

Trẻ em trên 3 tuổi: 15 mg/kg cân nặng/ngày, chia làm 2 lần.

Luôn dùng ribavirin phối hợp với interferon (3 - 5 triệu đơn vị quốc tế/lần, tiêm 3 lần/tuần) hoặc peginterferon liều 1,5 microgam/kg/lần (tiêm 1 lần/tuần).

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị tùy thuộc vào kiểu gen của virus viêm gan C và tùy thuộc trước đó người bệnh đã hoặc chưa điều trị với interferon.

Nhiễm virus viêm gan C (mono) loại kiểu gen 1, 4: 48 tuần; loại 2 và 3: 24 tuần; loại 5 và 6 chưa có kinh nghiệm. Trường hợp đồng nhiễm HIV, điều trị trong 48 tuần, không phân biệt loại di truyền nào. Các trường hợp đã điều trị với interferon bị tái phát: Điều trị tiếp phối hợp với ribavirin trong 24 tuần.

Hiệu quả và độ an toàn của phác đồ phối hợp này khi điều trị kéo dài trên 6 tháng chưa được xác định.

Đến tuần 24, kiểm tra xem điều trị có đáp ứng không bằng cách đo nồng độ ARN HCV huyết thanh. Nếu không có đáp ứng, nên ngừng thuốc vì nhiều khả năng không hiệu quả nếu điều trị thêm.

Sốt xuất huyết (sốt Lassa, sốt do virus):

Điều trị: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Tiêm truyền tĩnh mạch liều nạp 30 mg/kg, tiếp theo liều 16 mg/kg, 6 giờ truyền một lần trong 4 ngày; sau đó 8 mg/kg, 8 giờ truyền một lần trong 6 ngày. Thời gian truyền mỗi liều trong khoảng 15 - 20 phút. Tổng đợt điều trị khoảng 10 ngày.

Dự phòng:

Người lớn khi có nguy cơ phơi nhiễm cao: Uống 500 - 600 mg, 6 giờ một lần trong 7 - 10 ngày.

Trẻ em 6 - 9 tuổi: Uống 400 mg/lần, 6 giờ một lần trong 7 - 10 ngày; trẻ dưới 6 tuổi, liều chưa xác định.

Tương tác thuốc

Ribavirin không ức chế và bị chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P450. Do vậy, không có khả năng tương tác với các thuốc cảm ứng hoặc bị chuyển hóa bởi hệ men này.

Với các thuốc antacid: Dùng đồng thời ribavirin dạng uống với các thuốc kháng acid có chứa magesi, nhôm và simethicon làm giảm điện tích dưới đường cong của ribavirin.

Với interferon: Ribavirin có thể gây tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính của interferon, phải thận trọng khi phối hợp. Chưa có bằng chứng về tương tác dược động học của 2 thuốc.

Với các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid (NRTI) như stavudin, zidovudin, lamivudin: Dùng đồng thời ribavirin với các NRTI có thể gây tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi liên quan tới rối loạn ty thể như suy gan có thể tử vong, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, nhiễm độc acid lactic. Do vậy tránh dùng đồng thời với các thuốc này và chống chỉ định dùng đồng thời với didanosin vì các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Mặc dù một số báo cáo cho rằng ribavirin có thể tăng tác dụng trên virus của các NRTI, nhưng kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy có thể có tác dụng đối kháng giữa ribavirin và các NRTI. Tương tác dược động học hay dược lực học khi dùng đồng thời ribavirin với các NRTI trên bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C và HIV chưa thể hiện rõ.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông báo về trường hợp ngộ độc do quá liều. Đã có báo cáo

trường hợp dùng tới 20 g ribavirin dưới dạng viên nang, có thấy tăng tỷ lệ và mức độ các phản ứng bất lợi thường gặp. Trong một thử nghiệm lâm sàng, một người bệnh đã uống 10 g ribavirin và tiêm 39 triệu đvtq interferon alpha-2b (13 mũi tiêm dưới da mỗi lần 3 triệu đvtq). Người bệnh được theo dõi trong 2 ngày, nhưng không thấy xảy ra phản ứng bất lợi nào trong thời gian này.

Không có thuốc đối kháng để có thể dùng điều trị đặc hiệu cho trường hợp ngộ độc quá liều. Nếu có xảy ra, điều trị theo triệu chứng. Thăm tách máu và thăm phân màng bụng gần như không có khả năng loại được thuốc ra khỏi cơ thể.

Cập nhật lần cuối: 2017.

RIBOFLAVIN (Vitamin B₂)

Tên chung quốc tế: Riboflavin.

Mã ATC: A11HA04.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 400 mg.

Thuốc tiêm: 5 mg/ml, 10 mg/ml. Thường kết hợp với các vitamin khác trong các dung dịch tiêm truyền đa vitamin.

Dược lực học

Trong cơ thể, riboflavin được biến đổi thành 2 coenzym là flavin mononucleotid (FMN) và flavin adenin dinucleotid (FAD), là các dạng coenzym hoạt động cần cho sự hô hấp của mô. Những coenzym này có hoạt tính như một chất mang phân tử hydro cho các enzym quan trọng khác ảnh hưởng đến phản ứng oxy hóa - khử các chất hữu cơ và trong quá trình chuyển hóa trung gian và sự hình thành một số vitamin và các coenzym của chúng như niacin, vitamin B₆, vitamin B₁₂. Riboflavin cũng gián tiếp liên quan đến việc duy trì sự toàn vẹn của hồng cầu.

Được chỉ định để phòng và điều trị thiếu riboflavin, nhưng riboflavin còn có thể có ích trong điều trị thiếu máu hồng cầu bình thường xảy ra ở người có bệnh chuyển hóa mang tính gia đình có kèm lách to và thiếu hụt glutathion reductase. Mặc dù cần có thêm nghiên cứu, nhưng một vài thử nghiệm cho thấy ở người có tiền sử đau nửa đầu dùng liều cao (400 mg riboflavin/ngày) có thể giảm được tần số và thời gian kéo dài các cơn đau, lợi ích thấy rõ nhất sau 3 tháng dự phòng bằng riboflavin. Riboflavin còn được sử dụng điều trị bệnh trứng cá, methemoglobin máu bẩm sinh, co rút cơ, hội chứng bong chân. Vì thải trừ riboflavin theo đường nước tiểu nhanh nên còn dùng làm chất chỉ thị trong việc theo dõi thải trừ thuốc trong phác đồ sử dụng một số loại thuốc khác.

Thiếu riboflavin sẽ có các triệu chứng như sần rậm da, chốc mép, khô nứt môi, viêm lưỡi và viêm miệng, thay đổi thị lực, viêm da bã nhờn; thiếu máu hồng cầu bình thường và viêm dây thần kinh trong những trường hợp nặng. Thiếu riboflavin nói chung thường liên quan đến thiếu các chất dinh dưỡng khác và có thể xảy ra cùng với thiếu các vitamin B, ví dụ như ở bệnh pellagra.

Chẩn đoán thiếu riboflavin có thể dựa trên kết quả đo glutathion reductase hồng cầu, flavin hồng cầu hoặc nồng độ riboflavin nước tiểu. Dù các phép thử này không có tính chẩn đoán nhưng với kết quả thử nồng độ riboflavin nước tiểu ít hơn 19 - 27 microgam/g creatinin được coi là thiếu riboflavin.

Nhu cầu về riboflavin liên quan đến năng lượng được đưa vào cơ thể, lượng protein và mức chuyển hóa của cơ thể, phụ thuộc độ tuổi; các thời kỳ đặc biệt như có thai, cho con bú...

Riboflavin được hấp thu chủ yếu ở tá tràng. Các chất chuyển hóa của riboflavin được phân bố khắp các mô trong cơ thể và vào sữa. Một lượng nhỏ được dự trữ ở gan, lách, thận và tim.

Sau khi uống hoặc tiêm bắp, khoảng 60% FAD và FMN gắn vào protein huyết tương. Riboflavin là một vitamin tan trong nước, đào thải nhanh qua thận. Lượng đưa vào vượt quá sự cần thiết của cơ thể sẽ thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Riboflavin còn thải theo phân. Ở người thăm phân màng bụng và lọc máu nhân tạo, riboflavin cũng được đào thải, nhưng chậm hơn ở người có chức năng thận bình thường. Riboflavin có đi qua nhau thai vào sữa.

Thiếu hụt riboflavin có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân như sau: Tuy có sẵn trong thực phẩm nhưng do kém bền với nhiệt độ và ánh sáng nên quá trình bảo quản, chế biến không đúng sẽ làm giảm nhanh hàm lượng vitamin này.

Do nhu cầu tăng, nhưng cung cấp không đủ: tuổi dậy thì, có thai, cho con bú, người dùng thuốc tránh thai, người nhiễm khuẩn lâu ngày, bệnh gan, nghiện rượu, người ung thư, bệnh tim, đái tháo đường và đang dùng probenecid hoặc những thuốc khác làm giảm hấp thu riboflavin.

Do giảm hấp thu: ỉa chảy kéo dài, người cao tuổi.

Do mất nhiều vitamin này khi thăm phân phúc mạc, thăm phân thận nhân tạo.

Chỉ định

Phòng và điều trị thiếu riboflavin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với riboflavin.

Thận trọng

Sự thiếu riboflavin thường xảy ra khi thiếu những vitamin nhóm B khác.

Thời kỳ mang thai

Liều bổ sung theo nhu cầu hàng ngày không gây tác dụng có hại trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không gây ảnh hưởng gì khi người mẹ dùng theo nhu cầu hàng ngày hoặc bổ sung liều thấp các vitamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không thấy có ADR khi sử dụng riboflavin. Dùng liều cao riboflavin thì nước tiểu sẽ chuyển màu vàng nhạt, gây sai lệch đối với một số xét nghiệm nước tiểu trong phòng thí nghiệm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Riboflavin thường được dùng để uống, nếu liều cao, nên chia thành liều nhỏ dùng cùng với thức ăn để tăng hấp thu.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi cần thiết như khi có rối loạn tiêu hóa (nôn nhiều) hoặc ỉa chảy, kém hấp thu. Riboflavin dạng tiêm thường là thành phần của thuốc tiêm đa vitamin.

Riboflavin là một thành phần trong dịch truyền nuôi dưỡng toàn phần. Khi trộn pha trong túi đựng mềm 1 lít hoặc 3 lít dịch truyền và dung dịch chảy qua hệ dây truyền dịch thì lượng riboflavin có thể mất 2%. Do đó, cần cho thêm vào dung dịch truyền một lượng riboflavin để bù vào số bị mất này.

Liều lượng

Dạng uống

Điều trị thiếu riboflavin: Trẻ em 3 - 10 mg/ngày, chia thành những liều nhỏ. Người lớn: 5 - 30 mg/ngày, chia thành những liều nhỏ.

Lượng riboflavin cần trong một ngày có thể như sau:

Sơ sinh đến 6 tháng tuổi: 0,3 mg; 7 tháng đến 1 năm tuổi: 0,4 mg; 1 đến 3 tuổi: 0,5 mg; 4 đến 8 tuổi: 0,6 mg; 9 đến 13 tuổi: 0,9 mg; 14 đến 18 tuổi: nữ: 1 mg, nam: 1,3 mg.