

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.

Tương tác thuốc

Đã gặp một số ca "thiếu riboflavin" ở người đã dùng clopromazin, imipramin, amitriptylin và adriamycin.

Rượu có thể gây cản trở hấp thu riboflavin ở ruột.

Probenecid sử dụng cùng riboflavin gây giảm hấp thu riboflavin ở dạ dày, ruột.

Cập nhật lần cuối: 2018.

RIFABUTIN

Tên chung quốc tế: Rifabutin.

Mã ATC: J04AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống lao bán tổng hợp dẫn chất của rifamycin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 150 mg.

Dược lực học

Rifabutin là một loại thuốc chống lao bán tổng hợp dẫn chất spiropiperidyl của rifamycin S, có tác dụng đặc hiệu với *M. tuberculosis* và *M. avium complex* (MAC). Phổ kháng khuẩn của rifabutin đối với các vi khuẩn Gram âm và Gram dương tương tự như rifampicin (xem chuyên luận rifampicin), tuy nhiên, các nghiên cứu cho đến nay chỉ tập trung vào tác dụng của rifabutin đối với các Mycobacteria.

Rifabutin có tác dụng đối với hầu hết các vi khuẩn thuộc họ Mycobacteria và tác dụng *in vivo* tốt hơn so với *in vitro*, ưu thế nổi bật về dược động học và tác dụng hậu kháng sinh kéo dài. *In vitro* tác dụng của rifabutin tốt đối với *M. tuberculosis* cả chủng phòng thí nghiệm và chủng lâm sàng. *In vivo* tác dụng của rifabutin đối với *M. tuberculosis* trong nhiễm khuẩn thực nghiệm lớn hơn 10 lần so với tác dụng của rifampicin.

Rifabutin có tác dụng với các Mycobacteria không lao (NTM - non-tuberculous mycobacteria) như MAC trên *in vitro* cũng như ở chuột suy giảm miễn dịch thực nghiệm nhiễm NTM.

Nghiên cứu trên động vật còn cho thấy rifabutin tác dụng đối với *M. leprae* kể cả chủng kháng rifampicin; rifabutin có tác dụng cộng hợp với sparflaxacin *in vitro* đối với *M. leprae*.

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC90) của rifabutin *in vitro* và *in vivo* đối với các chủng *M. avium complex* nhạy cảm là 1 microgam/ml. Ngoài ra, rifabutin còn có tác dụng diệt *Helicobacter pylori* điều trị viêm loét dạ dày. Rifabutin có tác dụng với *Toxoplasma gondii* gây viêm não ở bệnh nhân AIDS (thường sử dụng nếu bệnh nhân quá mẫn với sulfonamid và clindamycin).

Cơ chế tác dụng: Tương tự rifampicin, rifabutin ức chế tổng hợp RNA của vi khuẩn bằng cách ức chế tiêu đơn vị beta của DNA-dependent RNA polymerase ở các chủng nhạy cảm.

Kháng thuốc: Tương tự như các thuốc chống lao khác, Mycobacteria có thể kháng rifabutin tự nhiên hay mắc phải. Kháng rifabutin mắc phải đã được phát hiện ở bệnh nhân nhiễm HIV điều trị rifabutin phác đồ điều trị cách quãng (1 hoặc 2 lần/tuần). Khi sử dụng rifabutin phối hợp với các thuốc chống lao khác trong điều trị bệnh lao sẽ làm chậm lại hoặc ngăn chặn phát triển các chủng kháng thuốc.

Kháng chéo giữa rifabutin với rifampicin: đã phát hiện chủng *M. tuberculosis* kháng rifampicin ở bệnh nhân dùng rifabutin đơn độc để dự phòng MAC. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 1/2 đến 1/3 chủng *M. tuberculosis* kháng rifampicin vẫn nhạy cảm với rifabutin, điều này chứng tỏ kháng chéo giữa rifabutin và rifampicin là không hoàn toàn. Chủng *M. kansasii* kháng rifampicin được phát hiện ở bệnh nhân điều trị bằng rifabutin.

Cơ chế đề kháng của vi khuẩn đối với rifabutin hiện nay chưa rõ.

Dược động học

Hấp thu: Rifabutin hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sau khi uống liều rifabutin 300 mg ở người khỏe mạnh, C_{max} khoảng 375 ± 267 nanogam/ml (phạm vi 141 - 1 033 nanogam/ml), T_{max} 3,3 giờ (phạm vi 2 - 4 giờ). Tăng liều gấp đôi sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Khoảng 53% liều uống được hấp thu qua đường dạ dày - ruột. Ở người lớn tình nguyện khỏe mạnh, sinh khả dụng của dạng viên nang rifabutin là 85%. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc, nhưng không làm thay đổi lượng thuốc được hấp thu, ngay cả với bữa ăn nhiều mỡ.

Phân bố: Khoảng 70% rifabutin trong huyết tương gắn với protein. Rifabutin có tính thân lipid cao nên được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể.

Chuyển hóa: Rifabutin được chuyển hóa nhanh ở gan bởi các isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450 thành các chất chuyển hóa còn hoạt tính 25-O-deacetyl và 31-hydroxy rifabutin. Rifabutin kích thích chuyển hóa chính nó, do đó AUC của rifabutin sau điều trị 4 tuần liên tục thấp hơn so với AUC ở những ngày đầu điều trị.

Thải trừ: Khoảng 53% liều uống được thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và 30% liều uống được thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của rifabutin là 40 giờ (phạm vi 16 - 69 giờ).

Dược động học ở đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi: Dược động học trạng thái bão hòa ở những người > 70 tuổi có sự khác biệt giữa các cá thể cao hơn so với người khỏe mạnh.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu về dược động học của rifabutin ở người < 18 tuổi.

Người suy thận: Những bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút) có AUC tăng 71% so với bệnh nhân có Cl_{cr} 61 - 74 ml/phút, bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa (Cl_{cr} 30 - 60 ml/phút) AUC tăng 41%. Do đó bệnh nhân suy thận nặng cần được theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn của rifabutin và cần giảm liều nếu bệnh nhân có $Cl_{cr} < 30$ ml/phút.

Người suy gan nhẹ không cần hiệu chỉnh liều. Chưa có thông tin về dược động học của rifabutin ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng. **Người nhiễm HIV:** Giảm hấp thu rifabutin cũng như một số thuốc khác (như rifampicin, isoniazid) ở bệnh nhân nhiễm HIV do rối loạn pH dạ dày; mức độ tiến triển của tình trạng nhiễm HIV không ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Chỉ định

Dự phòng nhiễm *M. avium complex* (MAC) ở những bệnh nhân nhiễm HIV có số lượng CD4 thấp.

Điều trị bệnh do NTM (non-tuberculous mycobacteria) gây ra như *M. avium complex* (MAC) và *M. xenopi*, phối hợp với các thuốc khác.

Điều trị lao phổi, phối hợp với các thuốc khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với rifabutin hoặc bất kỳ loại rifamycin khác.

Phối hợp với delavirdin, rilpivirin, voriconazol.

Thận trọng

Không sử dụng rifabutin để dự phòng nhiễm MAC cho bệnh nhân có bệnh lao hoạt động vì có thể dẫn đến kháng cả rifabutin và rifampicin. Nếu bệnh nhân đang sử dụng rifabutin để dự phòng nhiễm MAC xuất hiện triệu chứng bệnh lao cần phải đánh giá ngay, nếu phát hiện bệnh lao phải điều trị bằng phác đồ điều trị lao theo khuyến cáo của Chương trình chống lao quốc gia.

Trong quá trình điều trị bằng rifabutin cần làm xét nghiệm huyết học định kỳ do rifabutin có nguy cơ gây giảm bạch cầu trung tính