

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.

Probencid 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 90 (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 tiểu 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

hoặc giảm tiêu cầu.

Rifabutin có thể gây viêm cơ hoặc viêm màng bồ đào, cần theo dõi chặt chẽ khi điều trị phối hợp với macrolid hoặc thuốc chống nấm nhóm azol.

Nguy cơ gây hội chứng lupus do thuốc khi phối hợp rifabutin với ciprofloxacin hoặc clarithromycin.

Khi sử dụng rifabutin có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai dạng uống, vì vậy nên khuyên bệnh nhân dùng biện pháp tránh thai không hormon khi điều trị bằng rifabutin.

Sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy thận, nên giảm liều khi suy thận nặng.

Sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy gan, ngừng thuốc nếu AST cao gấp 3 lần giới hạn trên (có kèm theo triệu chứng) hoặc 5 lần giới hạn trên (không có triệu chứng).

Điều trị trong thời gian dài có thể gây nhiễm nấm hoặc tiêu chảy do *C. difficile*.

Cần thông báo cho bệnh nhân khi điều trị bằng rifabutin: Nước tiểu, phân, nước bọt, đờm, nước mắt, da và kính áp tròng bị chuyển sang màu nâu cam do rifabutin và chất chuyển hóa gây ra.

Do có tương tác dược động học của các rifamycin với thuốc ức chế protease HIV (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), thuốc ức chế nonnucleosid reverse transcriptase (delavirdin, efavirenz, nevirapin) nên cần thận trọng trong sử dụng phối hợp với rifabutin (xem phần Tương tác thuốc).

Thận trọng khi sử dụng cho trẻ em: Chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu lực của rifabutin trong dự phòng nhiễm MAC cho trẻ em, tuy nhiên có trường hợp sử dụng rifabutin phối hợp với thuốc chống lao khác trong điều trị nhiễm MAC ở trẻ em thấy tỷ lệ ADR tương tự như ở người lớn.

Thời kỳ mang thai

Thử nghiệm trên chuột với liều cao gấp nhiều lần so với liều dùng cho người thấy có độc tính với chuột mẹ và gây bất thường xương ở thai chuột. Chỉ nên sử dụng rifabutin cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết sau khi cân nhắc lợi ích/nguy cơ và không có thuốc khác thay thế.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa rõ rifabutin phân bố vào trong sữa mẹ hay không. Do nhiều thuốc có bài tiết vào sữa mẹ gây tác dụng không mong muốn trầm trọng cho trẻ bú mẹ, nên cần cân nhắc ngừng rifabutin hoặc ngừng cho trẻ bú mẹ khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Toàn thân: sốt (2%).

Thần kinh: đau đầu.

Phản ứng da: ban đỏ (11%), quá mẫn.

Nước tiểu sẫm màu (30%).

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu lympho (10 - 17%), giảm tiêu cầu (5%).

Tiêu hóa: buồn nôn (6%), đau bụng (4%), chán ăn, nôn, đầy hơi, ợ hơi (3%).

Gan: tăng AST và tăng ALT (7 - 9%).

Cơ - xương - khớp: đau cơ (2%), đau khớp.

ADR hiếm gặp nhưng trầm trọng (< 1%): Sóng T trên điện tâm đồ bất thường, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu hạt, tan máu, co thắt phế quản, tiêu chảy do *C. difficile*, lú lẫn, hội chứng giả cúm, dị cảm, viêm gan, vàng da, viêm cơ, viêm đại tràng giả mạc, co giật, xuất huyết giảm tiêu cầu, viêm màng bồ đào.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Rifabutin dùng dùng đường uống. Dùng thuốc với bữa ăn có lượng chất béo cao sẽ làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không

làm ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Do vậy, có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng bữa ăn.

Liều dùng cho người lớn

Dự phòng MAC ở bệnh nhân nhiễm HIV: 300 mg/ngày hoặc 150 mg/lần, dùng 2 lần/ngày đối với bệnh nhân có rối loạn tiêu hóa.

Điều trị bệnh do NTM: 450 - 600 mg/ngày trong phác đồ phối hợp với các thuốc khác, dùng tới 6 tháng sau khi kết quả nuôi cấy âm tính. Nếu phối hợp với clarithromycin (hoặc macrolid khác) và/hoặc fluconazol (hoặc các hoạt chất cùng nhóm), liều rifabutin giảm xuống 300 mg/ngày.

Điều trị bệnh lao phổi: 150 - 450 mg/ngày, dùng ít nhất trong 6 tháng, phối hợp với các thuốc khác.

Trong điều trị các bệnh do vi khuẩn họ Mycobacteria, rifabutin phải phối hợp với các thuốc kháng Mycobacteria khác không thuộc họ rifamycin.

Liều dùng cho trẻ em: Cho đến nay chưa có thông tin về liều dùng cho trẻ em.

Người suy thận: $Cl_{cr} \geq 30$ ml/phút không cần hiệu chỉnh liều. $Cl_{cr} < 30$ ml/phút giảm 50% liều.

Người suy gan: Mức độ nhẹ không cần hiệu chỉnh liều, giảm liều ở người suy gan nặng. Bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc có rối loạn chức năng gan phải theo dõi chức năng gan thường xuyên, đặc biệt trong 2 tháng đầu, đồng thời theo dõi số lượng tế bào máu ở những bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của rifabutin lên dược động học của các thuốc khác

Rifabutin làm giảm tác dụng/độc tính của thuốc khác: Rifabutin gây cảm ứng enzym CYP3A do đó làm giảm nồng độ dẫn tới giảm tác dụng của các thuốc được chuyển hóa bởi enzym này: thuốc chống nấm (posaconazol, itraconazol), thuốc kháng virus (indinavir, delavirdin, saquinavir, ritonavir, zidovudin); thuốc tránh thai (ethinylestradiol); thuốc kháng sinh điều trị viêm phổi do *P. carinii* (sulfamethoxazol/trimethoprim, dapson) kháng sinh (clarithromycin).

Rifabutin làm tăng tác dụng/độc tính của các thuốc: clarithromycin, clopidogrel, darunavir, fosamprenavir, ifosfamid, isoniazid, lopinavir, pitavastatin.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên dược động học của rifabutin

Một số thuốc ức chế CYP3A có thể làm tăng đáng kể nồng độ rifabutin: kháng sinh (clarithromycin), các thuốc kháng virus (amprenavir, delavirdin, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir); các thuốc chống nấm: fluconazol, posaconazol, itraconazol, voriconazol.

Thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của rifabutin: các thuốc kích ứng CYP3A4, deferasirox, efavirenz, mitotan, nevirapin, siltiximab, thảo dược St John Wort, tocilizumab.

Tương tác thuốc - thức ăn: Thức ăn nhiều mỡ làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không giảm mức độ hấp thu.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về quá liều rifabutin.

Xử trí: Rửa dạ dày trong vòng vài giờ đầu dùng thuốc, sau đó uống than hoạt. Do rifabutin gắn với protein huyết tương 85% và phân bố rộng vào các mô, chỉ thải trừ < 10% qua nước tiểu nên lọc máu hay thuốc lợi tiểu mạnh ít có hiệu quả trong xử trí quá liều.

Cập nhật lần cuối: 2019.

RIFAMPICIN

Tên chung quốc tế: Rifampicin.

Mã ATC: J04AB02.