

hoặc giảm tiểu 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 tiểu 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 tiểu 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.

**Loại thuốc:** Kháng sinh đặc trị lao và phong.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 300 mg, 150 mg.

Bột đông khô pha tiêm: Lọ 600 mg, kèm ống 10 ml dung môi.

Viên phối hợp: Viên nang 300 mg rifampicin + 110 mg isoniazid; viên nén: 150 mg rifampicin + 100 mg isoniazid; 120 mg rifampicin + 50 mg isoniazid + 300 mg pyrazinamid; 150 mg rifampicin + 75 mg isoniazid + 400 mg pyrazinamid.

**Dược lực học**

Rifampicin là một kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất từ rifamycin B. Rifampicin có hoạt tính với các vi khuẩn thuộc chủng *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. marium*, *M. kansasii* và một số chủng *M. fortuitum*, *M. avium complex*, *M. intracellulare*). Rifampicin có tác dụng với *M. leprae* bao gồm cả chủng kháng dapson. Rifampicin có tác dụng đối với các vi khuẩn nội bào và ngoại bào, vi khuẩn lao chuyển hóa chậm.

Rifampicin có tác dụng tốt *in vitro* đối với một số vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis* và vi khuẩn Gram âm như *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella melitensis* và *Legionella pneumophila*. Ở nồng độ rất cao còn có tác dụng với *Chlamidia trachomatis*. Các chủng *Ehrlichia phagocytophilia* phân lập từ lâm sàng bị ức chế ở nồng độ rifampicin < 0,125 microgam/ml.

Nồng độ ức chế tối thiểu của rifampicin (MIC) *in vitro* đối với các *Mycobacteria* tùy từng môi trường nuôi cấy, MIC của rifampicin đối với các chủng *Mycobacteria* nhạy cảm trong các môi trường Middlebrook, thạch Cohn 7H10 và Dubos là 0,1 - 2 microgam/ml nhưng trong môi trường có chứa trứng (ví dụ Lowenstein - Jensen) là 4 - 32 microgam/ml.

MIC của rifampicin đối với *Staphylococcus*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* và *S. pneumoniae* ≤ 1 microgam/ml là nhạy cảm, 2 microgam/ml là nhạy cảm trung gian và ≥ 4 microgam/ml là kháng rifampicin.

**Cơ chế tác dụng:** Rifampicin có tác dụng kìm khuẩn hay diệt khuẩn tùy thuộc vào nồng độ thuốc đạt được tại vị trí nhiễm trùng và tính nhạy cảm của chủng vi khuẩn gây bệnh. Rifampicin ức chế tổng hợp RNA của vi khuẩn bằng cách ức chế tiêu đơn vị β của DNA-dependent RNA polymerase. Rifampicin có tác dụng diệt khuẩn tốt nhất với chủng nhạy cảm khi vi khuẩn đang phân chia nhưng cũng có một số tác dụng khi vi khuẩn ở trạng thái không chuyển hóa.

**Kháng thuốc**

Các vi khuẩn, bao gồm cả *Mycobacterium* nhạy cảm với rifampicin có thể phát triển kháng thuốc nhanh *in vitro* và *in vivo*, với cơ chế thay đổi tiêu đơn vị beta của DNA-dependent RNA polymerase. Nếu sử dụng rifampicin đơn độc, các chủng vi khuẩn nhạy cảm sẽ nhanh chóng phát triển thành kháng thuốc. Do đó thuốc không được dùng đơn trị, phải phối hợp nhiều thuốc trong điều trị bệnh lao. Khi phối hợp với các thuốc chống lao khác các chủng vi khuẩn kháng sẽ phát triển chậm lại hoặc bị ngăn chặn. Những bệnh nhân bị lao hay viêm màng não chỉ cần có một số lượng nhỏ *M. tuberculosis* hoặc *N. meningitidis* kháng thuốc trong quần thể lớn các vi khuẩn nhạy cảm có thể nhanh chóng phát triển thành quần thể ưu thế. *S. aureus* và *S. pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A) kháng rifampicin đã được phân lập ở bệnh nhân điều trị bằng rifampicin đơn độc.

Hiếm gặp *M. leprae* kháng rifampicin. Các chủng *M. leprae* nhạy cảm phát triển thành chủng kháng rifampicin trong 3 - 5 năm bệnh nhân điều trị phong bằng rifampicin đơn độc.

Rifampicin kháng chéo với các kháng sinh có dẫn chất rifamycin, không kháng chéo với các kháng sinh và các thuốc trị lao khác, tuy nhiên những chủng kháng thuốc phát triển rất nhanh đặc biệt khi

dùng đơn độc và lạm dụng.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Rifampicin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc, nếu uống cùng bữa ăn,  $C_{max}$  đạt được thấp hơn 30% và chậm hơn so với uống lúc đói. Người lớn uống liều 600 mg, sau 2 - 4 giờ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7 - 9 microgam/ml. Tuy nhiên có sự dao động lớn giữa các cá thể về nồng độ  $C_{max}$ , trong khoảng 4 - 32 microgam/ml. Trẻ em uống liều 10 mg/kg,  $C_{max}$  khoảng 3,5 - 15 microgam/ml.

Nồng độ rifampicin trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn ở bệnh nhân suy chức năng gan, nhất là ở bệnh nhân có vàng da tắc mật. Không có hiệu ứng tích lũy thuốc trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận.

**Phân bố:** Rifampicin liên kết với protein huyết tương 84 - 91%. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, khuếch tán vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy ở bệnh nhân viêm màng não bằng 10 - 20% nồng độ thuốc trong huyết tương cùng thời điểm. Thuốc vào được cả nhau thai và sữa mẹ.  $V_d$  là  $1,6 \pm 0,2$  lít/kg.

**Chuyển hóa:** Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa vẫn có hoạt tính (25-O-desacetyl-rifampicin). Các chất chuyển hóa khác đã xác định được là rifampin quinon, desacetyl-rifampin quinon và 3-formyl-rifampin.

**Thải trừ:** Rifampicin thải trừ qua mật, phân, nước tiểu và trải qua chu trình ruột - gan do đó phần lớn rifampicin được tái hấp thu, còn chất chuyển hóa thì không. 60 - 65% liều dùng thải trừ qua phân. Khoảng 10% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, 15% là chất chuyển hóa còn hoạt tính và 7% dẫn chất 3-formyl không còn hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của rifampicin lúc khởi đầu là 3 - 5 giờ; khi dùng lặp lại, nửa đời giảm còn 2 - 3 giờ. Nửa đời thải trừ kéo dài ở người suy gan, suy thận. Nửa đời thải trừ ở người bệnh có  $Cl_{cr}$  < 30 ml/phút là 7,3 giờ và ở bệnh nhân vô niệu là 11 giờ.

**Chỉ định**

**Điều trị bệnh lao:** Là một trong các thuốc chống lao hàng đầu, thuốc chống lao thiết yếu điều trị tất cả các thể lao gây ra bởi các chủng *M. tuberculosis* được xác định (hoặc dự đoán) nhạy cảm với thuốc và phải phối hợp với các thuốc điều trị lao khác để phòng trực khuẩn đột biến kháng thuốc.

**Điều trị lao tiềm ẩn:** Điều trị những trường hợp được xác định là lao tiềm ẩn để ngăn chặn phát triển thành bệnh lao đối với những người tiếp xúc với các chủng vi khuẩn *M. tuberculosis* kháng isoniazid hoặc không thể dùng isoniazid

**Điều trị nhiễm *M. avium* complex (MAC):** Rifampicin là lựa chọn thay thế rifabutin trong phác đồ phối hợp nhiều thuốc điều trị nhiễm khuẩn phổi do *M. avium* complex

**Điều trị phong:** Điều trị các thể phong nhiều vi khuẩn, phong ít vi khuẩn hoặc phong chỉ 1 tổn thương trong phác đồ phối hợp thuốc.

**Dự phòng viêm màng não do *Haemophilus influenzae* type B và *Neisseria meningitidis*** cho những người tiếp xúc trực tiếp với người bệnh chắc chắn hoặc nghi mắc các vi khuẩn đó.

**Điều trị bệnh than:** Rifampicin dùng trong phác đồ phối hợp với các thuốc kháng sinh khác.

**Điều trị nhiễm Brucella:** Phối hợp kháng sinh khác trong điều trị bệnh do *Brucella*.

**Điều trị nhiễm *Ehrlichia*:** Rifampicin là lựa chọn thay thế doxycyclin trong điều trị nhiễm *E. phagocytophilia*.

**Điều trị nhiễm *Legionella pneumophila*:** Phối hợp kháng sinh khác (macrolid, fluoroquinolon hoặc tetracyclin) trong điều trị bệnh do *L. pneumophila*.

Điều trị nhiễm *Rhodococcus equi*: Phối hợp kháng sinh vancomycin trong điều trị bệnh do *R. equi* gây ra nhiễm trùng phổi (áp xe phổi) ở những người bị suy giảm miễn dịch như sau ghép tạng hoặc nhiễm HIV.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng *Staphylococcus* và *Streptococcus*: Rifampicin phối hợp với các kháng sinh khác điều trị nhiễm trùng nặng (nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm màng não do các chủng *S. pneumoniae* hoặc *S. aureus*, *S. epidermitis* kháng oxacilin, kể cả các chủng đã kháng methicilin).

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với rifampicin hoặc các dẫn chất rifamycin.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin ở những người nhạy cảm, do một cơ chế có liên quan tới việc gây cảm ứng enzym cytochrom P450 ở gan. Bệnh nhân đang dùng các thuốc kháng virus rítonavir-boosted: (saquinavir) do có nguy cơ độc trầm trọng với tế bào gan (xem trong mục Tương tác thuốc).

Phối hợp với các thuốc kháng virus nhóm ức chế protease (amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir), ức chế enzym sao chép ngược (nonnucleoside reverse transcriptase) (delavirdin) do nguy cơ rifampicin làm giảm nồng độ các thuốc này trong máu, làm mất tác dụng kháng virus của thuốc cũng như phát triển virus kháng thuốc.

**Thận trọng**

Sử dụng rifampicin ở những người có rối loạn chức năng gan chỉ khi thấy cần thiết và được giám sát chặt chẽ (xét nghiệm chức năng gan 2 - 4 tuần/lần trong quá trình điều trị), ngừng thuốc ngay khi thấy có dấu hiệu tổn thương tế bào gan.

Vì rifampicin gây cảm ứng enzym, nên phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng do quá trình hoạt hóa acid delta-amino levulinic synthetase. Rifampicin và chất chuyển hóa làm cho phân, nước tiểu, nước bọt, nước mắt, mồ hôi và các dịch khác của cơ thể sẽ có màu đỏ trong khi đang dùng thuốc, phải báo trước cho người bệnh biết để tránh lo lắng không cần thiết. Kính áp tròng có thể bắt màu đỏ vĩnh viễn. Chế phẩm bột rifampicin pha tiêm có chứa natri formaldehyd sulfoxylat có thể gây phản ứng dị ứng trầm trọng đối với một số cá thể (co thắt phế quản, sốc phản vệ) do đó phải sử dụng thận trọng ở người có cơ địa dị ứng.

Để ngăn ngừa tình trạng phát triển kháng rifampicin và các thuốc chống lao khác cần chú ý điều trị bệnh và điều trị dự phòng cho các trường hợp chắc chắn có nhạy cảm với rifampicin. Khi lựa chọn và điều chỉnh phác đồ điều trị cần dựa vào kết quả đánh giá tính nhạy cảm của thuốc với vi khuẩn. Nếu không có dữ liệu này thì cần dựa vào dữ liệu dịch tễ.

Cần nhắc nhở người bệnh dùng thuốc đủ liều trình điều trị, không bỏ thuốc khi thấy triệu chứng đã giảm hoặc hết.

Tỷ lệ rifampicin và isoniazid trong viên hỗn hợp cố định liều không phù hợp cho tính liều dùng ở trẻ < 15 tuổi, do đó cần được lưu ý xem xét tính liều phù hợp.

**Thời kỳ mang thai**

Nếu dùng rifampicin cho phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, có thể gây xuất huyết do giảm prothrombin huyết ở cả người mẹ và trẻ sơ sinh. Vì vậy để tránh xuất huyết, dùng thêm vitamin K dự phòng cho người mẹ mang thai, sau khi sinh và cả trẻ sơ sinh. Một số chuyên gia khuyến cáo dùng Vitamin K 10 mg cho trẻ sơ sinh được sinh ra từ phụ nữ dùng rifampicin khi mang thai để dự phòng xuất huyết.

Tăng tỷ lệ dị tật bẩm sinh đã được báo cáo trên động vật nhưng ở mức liều 150 - 250 mg/kg/ngày, tỷ lệ dị tật phụ thuộc liều. Các thí nghiệm trên thỏ thực nghiệm mang thai cho thấy rifampicin có khả năng gây dị tật xương và độc với thai nhi ở mức liều gấp 20 lần liều

hàng ngày dùng cho người. Rifampicin được cho là an toàn cho phụ nữ mang thai ở mức liều điều trị. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có nghiên cứu phù hợp và đối chứng về sử dụng rifampicin ở phụ nữ mang thai, do đó rifampicin dùng cho phụ nữ mang thai khi đã cân nhắc các lợi ích và rủi ro đối với thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Rifampicin đào thải qua sữa mẹ và thực nghiệm trên động vật cho thấy thuốc có khả năng có tác dụng sinh u. Do đó cần xem xét cân nhắc việc ngừng cho con bú hay dùng thuốc, tùy thuộc tầm quan trọng của việc dùng thuốc đối với người mẹ.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp*

Tiêu hóa: ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, chán ăn.

Da: ban da, ngứa kèm theo ban hoặc không.

Nội tiết: rối loạn kinh nguyệt.

*Ít gặp*

Toàn thân: đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Thần kinh: ngủ gà, mất điều hòa, l: hó tập trung ý nghĩ.

Gan: tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin huyết thanh, vàng da và rối loạn porphyrin thoáng qua. Với người bệnh cao tuổi, người nghiện rượu hoặc bị các bệnh về gan sẽ tăng nguy cơ độc với gan, nhất là khi rifampicin kết hợp với isoniazid.

Mắt: viêm kết mạc xuất tiết.

*Hiếm gặp*

Toàn thân: rét run, sốt.

Máu: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin và thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: viêm đại tràng màng giả.

Da: ngoại ban, ban xuất huyết.

Hô hấp: khó thở.

Tiết niệu: suy thận nặng.

Cơ: yếu cơ.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Phản ứng miễn dịch toàn thân như rét run, sốt, hiếm gặp trong thời gian điều trị liên tục. Trong trường hợp có ban hoặc xuất huyết hoặc đột ngột giảm chức năng thận thì phải ngừng rifampicin ngay (hay gặp trong điều trị gián đoạn).

**Liều lượng và cách dùng**

**Cách dùng**

Uống: Nên uống rifampicin vào lúc đói với 1 cốc nước đầy (1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn). Tuy nhiên nếu bị kích ứng tiêu hóa thì có thể uống sau khi ăn.

Tiêm: Chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch và tránh thoát mạch. Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Thuốc tiêm chỉ dành cho những trường hợp lao nặng hoặc không thể dùng đường uống: người bệnh hôn mê, nôn hoặc nhiễm khuẩn nặng điều trị tại bệnh viện do *S. aureus*, *S. epidermitis* chủng đa kháng, *Enterococcus faecalis* đã thất bại khi điều trị thông thường, hoặc đã kháng với các kháng sinh khác. Cần phải kết hợp với kháng sinh khác.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Hòa 600 mg thuốc vào 10 ml dung môi, rồi pha vào 500 ml dung dịch dextrose 5% (là tốt nhất), hoặc dung dịch natri clorid 0,9% truyền tĩnh mạch chậm, thời gian truyền trong 3 giờ. Cũng có thể pha thuốc vào 100 ml dung dịch dextrose 5% và truyền trong thời gian 30 phút.

**Liều lượng**

Liều dùng sau đây dùng cho uống và tiêm tĩnh mạch.

Điều trị bệnh lao: Phải phối hợp với các thuốc trị lao khác. Liều dùng cho người lớn 10 mg/kg (8 - 12 mg/kg), trẻ em 10 - 20 mg/kg, tối đa 600 mg/ngày, uống 1 lần hàng ngày hoặc 2 - 3 lần/tuần.

Điều trị lao tiềm ẩn: Để ngăn chặn lao tiềm ẩn phát triển thành

bệnh lao (đối với những người tiếp xúc với các chủng vi khuẩn *M. tuberculosis* kháng isoniazid hoặc không thể dùng isoniazid do không dung nạp), rifampicin là thuốc thay thế trong phác đồ đơn rifampicin với liều cho người lớn 10 mg/kg/ngày, trẻ em 10 - 20 mg/kg/ngày, tối đa 600 mg/ngày, uống 1 lần hàng ngày trong 4 tháng (người lớn), trong 4 - 6 tháng (trẻ em). Phác đồ phối hợp rifampicin - pyrazinamid (đã loại trừ nguy cơ suy gan do thuốc): Rifampicin 10 mg/kg/ngày tối đa 600 mg/ngày phối hợp với pyrazinamid dùng hàng ngày trong 2 tháng (nếu có một số ngày không dùng thuốc trong vòng 2 tháng trên, dùng đủ 60 liều trong vòng 3 tháng).

**Điều trị bệnh do MAC:** Liều điều trị rifampicin tương tự như điều trị bệnh lao. Liều ở người lớn là rifampicin 600 mg/ngày, phối hợp với các thuốc khác như azithromycin 500 mg/ngày (hoặc clarithromycin 1 g/ngày) và ethambutol 25 mg/kg/ngày; dùng cách nhật (đối với thể nặng dùng hàng ngày). Trong trường hợp bệnh do MAC kháng clarithromycin, thay thế azithromycin bằng isoniazid 300 mg/ngày (hoặc moxifloxacin 400 mg/ngày), dùng hàng ngày phối hợp với rifampicin và ethambutol liều như trên. Thời gian điều trị 12 tháng kể từ khi kết quả nuôi cấy chuyển âm tính.

**Điều trị phong:** Phối hợp với các thuốc điều trị phong khác như dapson và clofazimin.

Thể phong nhiều vi khuẩn:

Người lớn rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng, phối hợp với clofazimin (50 mg/lần hàng ngày + 300 mg/lần/tháng) và dapson (100 mg/lần hàng ngày) dùng liên tục trong 12 tháng.

Trẻ em 10 - 14 tuổi, rifampicin 450 mg/1 lần/tháng, phối hợp với clofazimin (50 mg/lần/cách ngày + 150 mg/1 lần/tháng) và dapson (50 mg/lần hàng ngày) dùng liên tục trong 12 tháng.

Trẻ em < 10 tuổi cần điều chỉnh liều phù hợp, ví dụ: Rifampicin 300 mg/1 lần/tháng, phối hợp với clofazimin (50 mg/2 lần/tuần + 100 mg/lần/tháng) và dapson (25 mg/lần hàng ngày) dùng liên tục trong 12 tháng. Nếu người bệnh có tác dụng không mong muốn nặng với dapson, ngừng dapson và tiếp tục liều rifampicin và clofazimin như khuyến cáo.

Nếu người bệnh không dung nạp clofazimin dùng rifampicin (600 mg/1 lần/tháng) + ofloxacin (400 mg/1 lần/tháng) + minocyclin (100 mg/1 lần/tháng) trong 24 tháng. Nếu người bệnh không dung nạp rifampicin hoặc nhiễm chủng kháng rifampicin: Clofazimin (50 mg/ngày) + ofloxacin (400 mg/ngày) và minocyclin (100 mg/ngày) trong 6 tháng, sau đó clofazimin (50 mg/ngày) và ofloxacin (400 mg/ngày) hoặc minocyclin (100 mg/ngày) trong 18 tháng.

Thể phong ít vi khuẩn:

Người lớn: Rifampicin 600 mg/1 lần/tháng, phối hợp với dapson (100 mg/lần hàng ngày) dùng liên tục trong 6 tháng.

Trẻ em 10 - 14 tuổi, Rifampicin 450 mg/1 lần/tháng, phối hợp với dapson (500 mg/lần hàng ngày) dùng liên tục trong 6 tháng.

Trẻ em < 10 tuổi cần điều chỉnh liều phù hợp, ví dụ: rifampicin 300 mg/1 lần/tháng, phối hợp với dapson (25 mg/lần hàng ngày) dùng liên tục trong 6 tháng.

Thể phong ít vi khuẩn đơn tổn thương:

Người lớn dùng 1 liều rifampicin 600 mg + ofloxacin 400 mg + minocyclin 100 mg;

Trẻ em 5 - 14 tuổi: Rifampicin 300 mg + ofloxacin 200 mg + minocyclin 50 mg.

**Dự phòng viêm màng não do *Neisseria meningitidis*** cho những người tiếp xúc trực tiếp với người bệnh chắc chắn hoặc nghi mắc các vi khuẩn đó: Người lớn: Rifampicin 600 mg/lần, mỗi ngày 2 lần, dùng 2 ngày; trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên: 10 mg/kg/lần, mỗi ngày 2 lần, trong 2 ngày; trẻ em < 1 tháng tuổi: 5 mg/kg/lần, mỗi ngày 2 lần, trong 2 ngày.

**Dự phòng viêm màng não do *Haemophilus influenzae typ B*:** Người lớn và trẻ em: 20 mg/kg/lần/ngày (tối đa 600 mg/ngày), dùng 4 ngày liên tiếp; trẻ em < 1 tháng tuổi: 10 mg/kg/ngày, trong 4 ngày liên tiếp.

**Điều trị bệnh than:** Dùng thuốc đường tĩnh mạch rifampicin 300 mg/lần mỗi 12 giờ, ciprofloxacin 400 mg/lần mỗi 8 giờ và clindamycin 900 mg/lần mỗi 8 giờ.

**Điều trị nhiễm *Brucella*:** Người lớn và trẻ em uống rifampicin 15 - 20 mg/kg/ngày (tối đa 600 - 900 mg/ngày) phối hợp với tetracyclin (hoặc doxycyclin), cotrimoxazol hoặc fluoroquinolon. Thời gian điều trị 4 - 6 tuần để phòng tái phát, những trường hợp nặng hoặc có biến chứng (viêm màng não hoặc viêm màng trong tim) điều trị 6 - 8 tuần hoặc kéo dài đến 3 - 6 tháng.

**Điều trị nhiễm *Legionella pneumophila*:** 600 - 1200 mg/ngày chia làm 2 lần uống hoặc tiêm tĩnh mạch, phối hợp với kháng sinh nhóm macrolid, fluoroquinolon hoặc tetracyclin.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng *Staphylococcus* và *Streptococcus* (nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm màng não do các chủng *S. pneumoniae* hoặc *S. aureus*, *S. epidermitis* kháng oxacilin, kể cả các chủng đã kháng methicilin): Rifampicin 600 - 1200 mg/ngày chia làm 2 lần uống hoặc tiêm tĩnh mạch phối hợp với các kháng sinh khác.

**Điều trị nhiễm *Ehrlichia*:** Rifampicin dùng thay thế doxycyclin trong điều trị nhiễm *E. phagocytophilia* (cho bệnh nhân chống chỉ định doxycyclin), người lớn uống rifampicin 300 mg/lần, trẻ em 10 mg/kg/lần (tối đa 300 mg/lần); ngày 2 lần trong 7 - 10 ngày.

Liều cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan (chỉ áp dụng nếu AST và ALT < 2 lần giới hạn trên của chỉ số bình thường và không có triệu chứng nhiễm độc gan): 5 mg/kg/ngày/lần, tối đa 8mg/kg/ngày. Xét nghiệm chức năng gan 2 - 4 tuần/lần. Ngừng thuốc ngay khi có biểu hiện độc tế bào gan tăng lên.

Người suy thận: Thận trọng khi dùng liều trên 600 mg/ngày (người lớn) và trên 10 mg/kg/ngày (trẻ em) với người suy thận.

### Tương tác thuốc

Đa số các tương tác thuốc liên quan đến tác dụng gây cảm ứng enzym của rifampicin. Tác dụng gây cảm ứng này xuất hiện ngay ở liều 600 mg/ngày, phát triển trong vài ngày và đạt mức tối đa trong vòng 3 tuần và duy trì 1 - 4 tuần sau khi ngừng rifampicin.

Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P450 nên làm tăng chuyển hóa và bài tiết, vì vậy làm giảm tác dụng của một số thuốc khi dùng đồng thời.

**Thuốc kháng virus** loại ức chế protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir), rifampicin làm giảm trầm trọng nồng độ thuốc kháng virus trong huyết tương. Chống chỉ định phối hợp.

**Thuốc kháng virus loại ritonavir-boosted** (saquinavir) khi sử dụng đồng thời với rifampicin gây độc tế bào gan do thuốc. Chống chỉ định phối hợp.

**Thuốc kháng virus** loại ức chế enzym sao chép ngược nonnucleosid (reverse transcriptase nonnucleosid) (delavirdin, enfavirenz, nevirapin) và loại ức chế enzym sao chép ngược nucleosid (reverse transcriptase nucleoside) (zidovudin): Rifampicin làm giảm mạnh nồng độ trong huyết tương và giảm hiệu quả kháng virus của thuốc.

**Thuốc cần hiệu chỉnh liều khi sử dụng phối hợp hoặc tránh phối hợp do rifampicin làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương** (cảm ứng enzym cytochrom P450 ở gan làm tăng chuyển hóa thuốc): Các thuốc cường beta adrenergic, thuốc chống loạn nhịp (disopyramid, mexiletin, quinidin), phenitoin, thuốc chống nấm (fluconazol, itraconazol, ketoconazol), thuốc điều trị loạn thần (clozapin, haloperidol), barbiturat, các benzodiazepin (diazepam, midazolam, triazolam), thuốc chẹn kênh calci (diltiazem, nifedipin, verapamil),

các glycosid tim, cloramphenicol, clarithromycin, corticosteroid, dapson, doxycyclin, estrogen, ciprofloxacin, cyclosporin, tacrolimus, methadon, các thuốc chống đông dạng uống, thuốc chống đái tháo đường (sulfonylurê) thuốc tránh thai dạng uống hoặc dạng hormon đường toàn thân, progestin, quinin, theophylin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptylin, nortriptylin).

**Các thuốc làm giảm hấp thu rifampicin:** Các chế phẩm acid aminosalicyclic chứa bentonid, các kháng acid, clofazimin... Khắc phục bằng cách uống riêng cách nhau 8 - 12 giờ.

**Thuốc làm tăng nồng độ rifampicin:** ciprofloxacin và clarithromycin khi dùng cùng rifampicin gây ra hội chứng giả lupus mệt mỏi, đau cơ, viêm khớp, phù ngoại biên) do ciprofloxacin và clarithromycin ức chế chuyển hóa rifampicin.

Atovaquon phối hợp với rifampicin sẽ làm giảm nồng độ atovaquon và tăng nồng độ rifampicin (tránh phối hợp).

Enalapril khi phối hợp rifampicin làm giảm nồng độ enalapril.

Halothan khi phối hợp với rifampicin làm tăng độc tính với gan (tránh phối hợp).

Isoniazid và các thuốc có độc tính với gan khi dùng phối hợp với rifampicin sẽ làm tăng nguy cơ gây độc tính với gan nhất là người suy gan (cần theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị).

Sulfapyridin khi phối hợp với rifampicin có thể giảm nồng độ sulfapyridin do làm rối loạn vi khuẩn chí ở ruột làm giảm chuyển hóa sulfasalazin thành sulfapyridin và mesalamin.

**Tương tác thuốc - xét nghiệm:** Khi bệnh nhân dùng rifampicin có thể có phản ứng chéo và dương tính giả khi xét nghiệm opiat trong nước tiểu bằng kỹ thuật KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution). Ở nồng độ điều trị, rifampicin gây nhiễu kỹ thuật vi sinh folat và vitamin B<sub>12</sub> huyết thanh. Rifampicin có thể gây kết quả dương tính giả với test sulfobromophthalein. Trong thực nghiệm cho thấy với nồng độ rifampicin lên đến 100 microgam/ml (tương ứng với trường hợp quá liều) có thể gây tăng giả bilirubin toàn phần khi xác định bằng kỹ thuật Malloy hiệu chỉnh.

**Tương kỵ**

Rifampicin dùng tiêm truyền có thể pha loãng tiếp trong dung dịch dextrose 5% hoặc trong dung dịch natri clorid 0,9%. Không được pha trong các dung dịch khác. Chỉ được tiêm truyền khi dung dịch trong suốt.

**Quá liều và xử trí**

**Triệu chứng:** Buồn nôn, nôn, ngủ lịm nhanh chóng xảy ra sau khi dùng quá liều. Da, nước tiểu, mồ hôi, nước bọt, nước mắt, phân có màu đỏ nâu hoặc da cam, mức độ phụ thuộc vào lượng thuốc đã dùng. Gan to, đau, vàng da, tăng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp, có thể tăng nhanh nếu liều quá lớn. Tác dụng trực tiếp đến hệ tạo máu, cân bằng điện giải hoặc cân bằng acid-base chưa được rõ.

**Xử trí:** Khi ngộ độc, người bệnh thường buồn nôn và nôn, vì thế rửa dạ dày tốt hơn là gây nôn. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Bài niệu tích cực sẽ tăng thải trừ thuốc. Thẩm tách máu có thể tốt ở một số trường hợp.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

**RINGER LACTAT**

**Tên chung quốc tế:** Ringer lactate.

**Mã ATC:** Không có.

**Loại thuốc:** Dịch truyền tĩnh mạch.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch trong chai 250 ml, 500 ml, 1 000 ml.

**Dịch truyền Ringer lactat đẳng trương, 100 ml dịch truyền có:**

Natri clorid	0,6 g
Natri lactat	0,32 g
Kali clorid	0,04 g
Calci clorid	0,027 g

**Dung dịch glucose 5% trong dịch truyền Ringer lactat:** Trong 100 ml dịch truyền, ngoài các thành phần như dịch truyền Ringer lactat đẳng trương còn có thêm 5,0 g glucose được dung.

Dịch truyền này ưu trương với máu (áp suất thẩm thấu = 530 mOsmol/lít).

**Dược lực học**

Dung dịch tiêm Ringer lactat bổ sung nước và điện giải cho cơ thể do có thành phần điện giải và pH tương tự như của các dịch ngoại bào của cơ thể. 1 lít dung dịch Ringer lactat đẳng trương cung cấp 131 mmol Na<sup>+</sup>, 5 mmol K<sup>+</sup>, 2 mmol Ca<sup>+</sup>, 29 mmol HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (dưới dạng lactat), 111 mmol Cl<sup>-</sup>.

Dung dịch Ringer lactat có thể gây lợi tiểu tùy vào tình trạng lâm sàng của người bệnh. Dung dịch này cũng chứa lactat, là chất có tác dụng gây hiệu ứng nhiễm kiềm chuyển hóa.

Natri là cation chính của dịch ngoại bào, có tác dụng chủ yếu kiểm soát phân bố nước, cân bằng dịch và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Natri cũng phối hợp với clorid và bicarbonat để điều hòa cân bằng acid-base của dịch cơ thể. Kali là cation chủ yếu của dịch nội bào, tham gia vào quá trình sử dụng carbohydrat và tổng hợp protein, có vai trò đặc biệt quan trọng trong dẫn truyền thần kinh và cơ cơ, đặc biệt ở tim.

Clorid là anion chính của dịch ngoại bào và luôn đi kèm với chuyển hóa của natri. Thay đổi cân bằng acid-base của cơ thể được phản ánh qua nồng độ clorid.

Calci, một cation quan trọng, được sử dụng ở khung xương và răng dưới dạng calci phosphat và calci carbonat. Ở dạng ion, calci cần thiết trong cơ chế chức năng đông máu, chức năng tim bình thường và điều hòa khả năng kích thích thần kinh cơ.

Natri lactat là một muối racemic, chứa cả 2 dạng levo và dextro. Dạng levo bị oxy hóa trong gan tạo thành bicarbonat, còn dạng dextro thì bị chuyển hóa thành glycogen. Lactat bị chuyển hóa dần dần thành carbon dioxyd và nước. Quá trình đó sử dụng một ion hydro dẫn tới sự tạo thành bicarbonat trong chuyển hóa lactat. Các phản ứng này phụ thuộc vào hoạt tính oxy hóa của tế bào.

Ngoài bổ sung nước và chất điện giải, Ringer lactat và glucose 5% còn cung cấp thêm glucose - nguồn năng lượng cho cơ thể. Glucose dễ chuyển hóa, nếu được cung cấp đủ liều có thể làm giảm sự hao tổn protein và nitơ của cơ thể, thúc đẩy sự lắng đọng glycogen và giảm hoặc ngăn cản sự sử dụng chất béo tích lũy trong cơ thể.

**Chỉ định**

Chỉ được dùng trong bệnh viện dưới sự giám sát của thầy thuốc (lâm sàng, điện giải đồ, hematocrit).

Mất nước (chủ yếu mất nước ngoài tế bào) nặng, không thể bồi phụ được bằng đường uống (người bệnh hôn mê, uống vào nôn ngay, trụy mạch).

Giảm thể tích tuần hoàn nặng, cần bù nhanh (sốc phản vệ, sốc sốt xuất huyết...)

Nhiễm toan chuyển hóa (dùng Ringer lactat có glucose).

**Chống chỉ định**

Chống chỉ định trong trường hợp các ion natri, kali, calci, clor hay lactat thêm vào có thể gây bất lợi trên lâm sàng cho người bệnh như suy tim sung huyết, tăng kali huyết, suy thận nặng, phù giữ natri và kali, người bệnh đang dùng digitalis (vì trong Ringer lactat có calci, gây loạn nhịp tim nặng, có thể tử vong), mẫn cảm với natri lactat.