https://trungtamthuoc.com/

cầu lưới, tăng transaminase và thay đổi trên điện tâm đồ (như nhịp tim chậm và blốc nhĩ thất cấp I). Tuy nhiên, những thay đổi này chỉ thoáng qua.

Ở liều cao có thể xảy ra đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và ù tai, nhưng cũng chỉ thoáng qua. Chưa thấy có độc tính trên thần kinh ở người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

Sốt rét chưa có biến chứng: Dùng thuốc uống. Viên thuốc có thể nhai rồi nuốt mà không có vị khó chịu.

Ngày 1: 5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Ngày 2: 2,5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày và thêm mefloquin base 15 - 25 mg/kg thể trọng.

Ngày 3: 2,5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Một cách điều trị khác: Artemether được uống cùng với lumefantrin, tổng 6 liều, bắt đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau 8, 24, 36, 48 và 60 giờ.

Người lớn và trẻ em trên 34 kg: Artemether 80 mg và lumefantrin 480 mg.

Trẻ em từ 5 - 14 kg: Artemether 20 mg và lumefantrin 120 mg.

Trẻ em từ 15 - 24 kg: Aartemether 40 mg và lumefantrin 240 mg.

Trẻ em từ 25 - 34 kg: Artemether 60 mg và lumefantrin 360 mg.

Sốt rét nặng hoặc có biến chứng, cần kéo dài thời gian điều trị đến 7 ngày.

Cách 1: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2 mg/kg/ngày; 4 ngày tiếp theo: 1,6 mg/kg/ngày.

Cách 2: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2 mg/kg/ngày. Sau đó mỗi ngày tiêm bắp 1,6 mg/kg cho đến khi người bệnh uống thuốc được thì chuyển sang uống một thuốc chống sốt rét có tác dụng hoặc tiêm cho đến 7 ngày là tối đa.

Artemether dù uống hay tiêm cũng chỉ dùng ngày 1 lần. Khi tiêm cho trẻ em, nên dùng bơm tiêm tuberculin 1 ml, vì lượng thuốc tiêm ít.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp các dẫn chất của artemisinin với các thuốc kéo dài khoảng QT.

Artemisinin được coi là một chất ức chế mạnh isoenzym CYP1A2 của cytochrom P450, nên có thể tương tác với các thuốc được chuyển hóa thông qua enzym này (như theophylin). Trái lại, artemisinin lại được coi là một chất kích thích CYP2A6, tuy vậy, ý nghĩa lâm sàng chưa rõ ràng.

Nước ép bưởi: Sinh khả dụng của artemether qua đường uống có thể tăng khi uống cùng với nước ép bưởi.

Quá liều và xử trí

Điều trị triệu chứng nhiễm độc cấp ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cập nhật lần cuối: 2016.

ARTEMETHER VÀ LUMEFANTRIN

Tên chung quốc tế: Artemether + Lumefantrine.

Mã ATC: P01BF01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén artemether/lumefantrin: 20/120 mg.

Dược lực học

Artemether/lumefantrin là dạng viên phối hợp của artemether và lumefantrin theo tỷ lệ 1: 6. Cả artemether và lumefantrin đều có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu của ký sinh trùng sốt rét. Vị trí tác dụng diệt ký sinh trùng của hai chất này là không bào tiêu hóa của ký sinh trùng sốt rét, tại đây chúng cản trở quá trình chuyển hóa hem thành hemozoin, phá hủy hemozoin đang tồn tại để giải phóng hem và các gốc tự do vào trong ký sinh trùng, một cách khử độc quan trọng của ký sinh trùng sốt rét. Lumefantrin tác động vào quá trình polyme hóa của hem, trong khi đó artemether tạo ra các chất chuyển hóa có tác dụng như kết quả quá trình tương tác giữa cầu nối peroxid và sắt hem. Ngoài ra, cả artemether và lumefantrin còn có tác dụng ức chế sự tổng hợp acid nucleic và protein của ký sinh trùng sốt rét.

Artemether là thuốc có tác dụng nhanh với nửa đời thải trừ ngắn (2 - 3 giờ). Lumefantrin tác dụng chậm và có nửa đời thải trừ kéo dài (2 - 6 ngày). Artemether nhanh chóng làm giảm số lượng ký sinh trùng sốt rét và do vậy nhanh chóng làm giảm các triệu chứng lâm sàng, ngược lại tác dụng kéo dài của lumefantrin ngăn cản sự tái phát bệnh. Tác dụng kép này cũng làm giảm phát sinh sự kháng thuốc của ký sinh trùng sốt rét. Hoạt tính chống sốt rét ở dạng phối hợp của lumefantrin và artemether tốt hơn nhiều so với hoạt tính của từng hợp chất ở dạng riêng lẻ.

Dược động học

Hấp thu: Artemether được hấp thu tương đối nhanh; chất chuyển hóa có hoạt tính của artemether là dihydroartemisinin (DHA) nhanh chóng có mặt trong máu; nồng độ thuốc trong huyết tương của cả chất mẹ và chất chuyển hóa đạt đỉnh 2 giờ sau khi uống. Lumefantrin có bản chất thân lipid, được hấp thu sau khi uống 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 6 - 8 giờ. Thức ăn làm tăng sự hấp thu cả artemether và lumefantrin. Sinh khả dụng của artemether tăng hơn 2 lần còn lumefantrin tăng gấp 16 lần khi uống thuốc sau bữa ăn giàu chất béo (so với khi uống thuốc xa bữa ăn). Do đó để tăng sinh khả dụng, nên khuyến khích người bệnh uống thuốc vào bữa ăn.

Phân bố: Cả artemether và lumefantrin đều có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao khi nghiên cứu *in vitro* (lần lượt là 95,4% và 99,7%). Chất chuyển hóa của artemether là dihydroartemisinin (DHA) cũng liên kết với protein huyết tương (47 - 76%).

Chuyển hóa: Artemether được chuyển hóa nhanh và chủ yếu trong microsom gan nhờ enzym CYP3A4/5 trên cả *in vitro* và *in vivo* và phần lớn thuốc được chuyển hóa qua gan lần đầu. Chất chuyển hóa chính có hoạt tính là DHA. Lumefantrin cũng được chuyển hóa chủ yếu nhờ enzym CYP3A4 trong microsom gan. Ở nồng độ có tác dụng điều trị, lumefantrin ức chế đáng kể enzym CYP2D6 trên *in vitro*.

Thải trừ: Artemether và DHA được thải trừ rất nhanh ra khỏi huyết tương với nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ. Ngược lại, lumefantrin thải trừ rất chậm với nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 ngày ở người khỏe mạnh và khoảng 4 - 6 ngày ở người bệnh nhiễm *Plasmodium falciparum*. Vẫn chưa có dữ liệu đầy đủ về sự thải trừ thuốc qua đường nước tiểu. Các nghiên cứu trên động vật đều không phát hiện thấy artemether dạng chưa chuyển hóa trong phân và nước tiểu do phần lớn thuốc được chuyển hóa nhanh qua gan lần đầu. Tuy nhiên, đã phát hiện thấy một vài chất chuyển hóa (còn chưa được xác định) trong cả phân và nước tiểu. Trên chuột và chó, lumefantrin được thải trừ qua mật và ra ngoài theo đường phân. Nghiên cứu trên 16 người tình nguyện khỏe mạnh, không tìm thấy lumefantrin và artemether trong nước tiểu sau khi dùng thuốc và chỉ phát hiện ra dấu vết của DHA được thải trừ trong nước tiểu (< 0,01% liều artemether).

https://trungtamthuoc.com/

Chỉ định

Điều trị sốt rét cấp tính chưa biến chứng do *Plasmodium falciparum* ở người lớn và trẻ em có cân nặng > 5 kg, kể cả chủng đã kháng với cloroquin.

Chống chỉ định

Dị ứng với thuốc.

Bệnh nhân bị sốt rét nặng theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới.

Sử dụng đồng thời với các thuốc được chuyển hóa bởi enzym cytochrom CYP2D6 (như flecainid, metoprolol, imipramin, amitriptylin, clomipramin).

Bệnh nhân với tiền sử gia đình có người bị đột tử hoặc bẩm sinh có khoảng QT kéo dài hoặc bất kỳ điều kiện lâm sàng nào có thể dẫn đến việc kéo dài khoảng QT.

Bệnh nhân đang dùng các thuốc kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, một số kháng sinh nhóm macrolid, fluoroquinolon, imidazol và các thuốc trị nấm triazol, kháng histamin không gây buồn ngủ (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid.

Bệnh nhân có tiền sử rối loạn nhịp tim có triệu chứng hoặc có nhịp tim chậm hoặc có suy tim sung huyết kèm theo giảm phân suất tống máu thất trái.

Bệnh nhân có rối loạn cân bằng điện giải như bệnh giảm kali huyết hay giảm magnesi huyết.

Bệnh nhân đang dùng thuốc cảm ứng enzym CYP3A4 mạnh như rifampin, carbamazepin, phenytoin, cỏ St. John.

Thận trọng

Không nên dùng artemether/lumefantrin trong ba tháng đầu của thai kỳ trong trường hợp có thể sử dụng thuốc khác có hiệu quả và thích hợp hơn.

Không dùng làm thuốc dự phòng hay để điều trị những trường hợp sốt rét nặng bao gồm sốt rét thể não, sốt rét có kèm theo phù nề phổi hoặc tổn thương thận.

Không nên dùng phối hợp với bất kỳ thuốc điều trị sốt rét nào trừ khi không còn lựa chọn điều trị khác.

Nếu bệnh nhân suy nhược trong khi dùng artemether/lumefantrin, nên dùng thuốc điều trị thay thế ngay khi có thể, đồng thời phải theo dõi điện tâm đồ và thực hiện các bước nhằm điều chỉnh lại các rối loạn điện giải.

Cần lưu ý đến đặc tính nửa đời thải trừ dài của lumefantrin khi sử dụng quinin ở các bệnh nhân trước đó đã điều trị bằng artemether/lumefantrin. Nếu quinin dùng sau artemether/lumefantrin, cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ.

Nếu artemether/lumefantrin dùng sau mefloquin, cần theo dõi chặt chẽ lượng đồ ăn.

Artemether/lumefantrin không nên dùng trong vòng một tháng sau liều halofantrin cuối cùng.

Artemether/lumefantrin không được chỉ định và chưa được đánh giá trong dự phòng sốt rét.

Artemether/lumefantrin nên sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân đang dùng thuốc kháng retrovirus vì nồng độ artemether, DHA và/hoặc lumefantrin giảm, có thể dẫn tới giảm hiệu quả điều trị sốt rét.

Tương tự như các thuốc điều trị sốt rét khác (như halofantrin, quinin) và quinidin, artemether/lumefantrin có thể gây kéo dài khoảng QT.

Cần thận trọng khi kết hợp artemether/lumefantrin với các thuốc ức chế, cảm ứng enzym gan CYP3A4 mức độ trung bình vì tác dụng điều trị của một số thuốc có thể thay đổi.

Các thuốc mà vừa cảm ứng vừa ức chế CYP3A4, đặc biệt các thuốc kháng retrovirus như thuốc ức chế protease trong điều trị HIV, các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược dẫn xuất không nucleosid cần thận trọng khi sử dụng.

Thận trọng khi sử dụng các thuốc tránh thai khi đang dùng artemether/lumefantrin vì artemether/lumefantrin có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai. Vì vậy các bệnh nhân đang dùng viên uống tránh thai, miếng dán hoặc thuốc tránh thai hormon khác nên dùng thêm một biện pháp tránh thai loại không hormon trong thời gian khoảng 1 tháng.

Các bệnh nhân không muốn ăn trong thời gian điều trị cần được theo dõi chặt chẽ vì có khả năng tăng nguy cơ tái phát.

Bệnh nhân suy thận: Chưa có nghiên cứu chuyên biệt thực hiện trên đối tượng này. Lumefantrin, artemether và DHA không bài tiết đáng kể qua thận trong các nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh và các bằng chứng kinh nghiệm trên lâm sàng còn hạn chế. Khuyến cáo không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Cần thận trọng khi dùng trên bệnh nhân suy thận nặng, khi đó cần theo dõi điện tâm đồ và kali huyết.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có nghiên cứu chuyên biệt thực hiên trên đối tượng này. Ở các bệnh nhân suy gan nặng, không thể loại trừ nguy cơ nồng độ artemether và lumefatrin và/hoặc chất chuyển hóa tăng cao có ý nghĩa lâm sàng. Vì vậy cần thận trọng về liều trên đối tượng này và cần theo dõi điện tâm đồ, kali huyết. Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ, trung bình.

Người cao tuổi: Chưa có thông tin khẳng định liều dùng ở bệnh nhân trên 65 tuổi khác với ở người trẻ tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai trong giai đoạn 3 tháng đầu tiên nếu còn có sự lựa chọn khác. Trong giai đoạn 3 tháng thứ hai và 3 tháng thứ ba của thai kỳ, chỉ dùng thuốc khi nhận thấy lợi ích đối với mẹ nhiều hơn tác hại trên thai nhi.

Tuy tác động của artemether/lumefantrin trên phụ nữ mang thai và phôi thai chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng nghiên cứu trên động vật cho thấy bằng chứng ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi thai gây khuyết tật hoặc chết.

Thời kỳ cho con bú

Không nên chỉ định thuốc cho phụ nữ đang cho con bú. Phụ nữ đang dùng artemether/lumefantrin không nên cho con bú. Do nửa đời thải trừ của lumefantrin là rất dài (2 - 6 ngày) nên phải đợi ít nhất là 1 tuần sau khi dừng uống thuốc mới được cho trẻ bú lại, trừ trường hợp nếu nhận thấy lợi ích việc cho bú lại nhiều hơn nguy cơ có hại của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của artemether/lumefantrin được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi lưu hành được liệt kê dưới đây theo cơ quan hệ thống và tần suất bắt gặp.

Rất thường gặp

Chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm thèm ăn (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 16,8%).

Thần kinh: rối loạn giấc ngủ (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 6,4%), đau đầu (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 17,1%), chóng mặt (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 5,5%).

Tim: đau ngực (người lớn), kéo dài khoảng QT (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 5,3%).

Hô hấp: ho (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 22,7%).

Tiêu hóa: nôn, đau bụng, buồn nôn.

Cơ - xương - khớp: đau khớp, đau cơ.

Toàn thân: suy nhược, mệt mỏi, sốt, hoa mắt.

Thường gặp

Thần kinh: mất ngủ, bệnh dị cảm, rối loạn phản xạ (người lớn), chóng mặt.

https://trungtamthuoc.com/

Tim: đau ngực (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi).
Máu: thiếu máu.
Hô hấp: ho, viêm mũi họng (người lớn), viêm mũi (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 4%).
Tiêu hóa: buồn nôn (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 6,5%), tiêu chảy.
Gan mật: tăng enzym gan (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 4,1%).
Da: phát ban; ngứa (người lớn).
Toàn thân: suy nhược (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 5,2%), mệt mỏi (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi, 9,2%), rối loạn dáng đi.
Ít gặp
Thần kinh: mất ngủ (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi), mất điều hòa, giảm cảm giác, buồn ngủ, rối loạn phản xạ (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi).
Hô hấp: ho (người lớn).
Gan mật: tăng enzym gan (người lớn).
Da: ngứa, mày đay (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi).
Hiếm gặp
Hệ miễn dịch: quá mẫn (trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi).
Chưa xác định được tần suất
Da: phù nề.
Hệ miễn dịch: quá mẫn (người lớn).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thiếu máu huyết tán nặng: Cần truyền máu, lọc máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Artemether/lumefantrin là thuốc để chỉ định điều trị, không phải là thuốc để dự phòng sốt rét. Thuốc bào chế ở dạng viên nén, dùng để uống với một cốc nước đun sôi để nguội.

Bệnh nhân sốt rét cấp tính thường không muốn ăn. Có thể dùng thuốc cùng với thức uống. Nên khuyến khích bệnh nhân ăn lại bình thường ngay khi có thể dùng thức ăn do điều này có thể làm cải thiện sự hấp thu artemether và lumefantrin.

Khi bị nôn mửa trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc, nên dùng lại một liều khác.

Với trẻ em và trẻ nhỏ, có thể nhai viên nén.

Liều lượng

Người lớn và trẻ em có cân nặng ≥ 35 kg:

Mỗi đợt điều trị 3 ngày cần uống 6 liều, mỗi liều 80/480 mg (artemether/lumefantrin), dùng liên tục trong vòng 60 giờ, cụ thể: Uống liều đầu tiên 80/480 mg (artemether/lumefantrin) vào thời điểm bắt đầu chẩn đoán và tiếp tục vào các giờ 8, 24, 36, 48 và 60 giờ sau đó.

Trẻ em và trẻ nhỏ có cân nặng từ 5 - < 35 kg:

Mỗi đợt điều trị 3 ngày cần uống 6 liều, mỗi liều từ 20/120 mg đến 60/360 mg (artemether/lumefantrin), tùy thuộc vào cân nặng bệnh nhân nhi, cụ thể:

Trẻ từ 5 - < 15 kg: Liều thứ nhất uống 20/120 mg (artemether/lumefantrin) vào thời điểm mới được chẩn đoán ban đầu, tiếp theo uống 5 liều tiếp theo các thời điểm 8, 24, 36, 48 và 60 giờ sau đó, mỗi liều uống 20/120 mg (artemether/lumefantrin).

Trẻ từ 15 - < 25 kg: Liều thứ nhất uống 40/240 mg (artemether/lumefantrin) vào thời điểm mới được chẩn đoán ban đầu, tiếp theo uống 5 liều tiếp theo các thời điểm 8, 24, 36, 48 và 60 giờ sau đó, mỗi liều uống 40/240 mg (artemether/lumefantrin).

Trẻ từ 25 - < 35 kg: Liều thứ nhất uống 60/360 mg (artemether/lumefantrin) vào thời điểm mới được chẩn đoán ban đầu, tiếp theo uống 5 liều tiếp theo các thời điểm 8, 24, 36, 48 và 60 giờ sau đó, mỗi liều uống 60/360 mg (artemether/lumefantrin).

Người cao tuổi:

Cho tới nay, chưa có dữ liệu nào chỉ ra rằng liều ở các bệnh nhân hơn 65 tuổi cần khác biệt so với liều ở bệnh nhân dưới 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Chưa có nghiên cứu chuyên biệt thực hiện trên đối tượng này. Khuyến cáo không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Cần thận trọng khi dùng trên bệnh nhân suy thận nặng, khi đó cần theo dõi điện tâm đồ và kali huyết.

Bệnh nhân suy gan:

Chưa có nghiên cứu chuyên biệt thực hiện trên đối tượng này. Cần thận trọng về liều trên đối tượng này và cần theo dõi điện tâm đồ, kali huyết. Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ, trung bình.

Nhiễm bệnh lần đầu và tái nhiễm ở người lớn và trẻ em:

Các dữ liệu còn hạn chế trên bệnh nhân cho thấy việc nhiễm bệnh lần đầu và tái nhiễm có thể được điều trị bằng một đợt artemether/lumefantrin lần thứ hai. Các nghiên cứu *in vitro* trên các chủng ký sinh trùng ở bệnh nhân bị tái nhiễm cho thấy không có sự suy giảm đáng kể trên tính nhạy cảm của *P. falciparum* với cả artemether và lumefantrin.

Tương tác thuốc

Các tương tác chống chỉ định

Tương tác với các thuốc được biết đến có thể kéo dài khoảng QTc như: Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, thuốc an thần và thuốc chống trầm cảm, một số kháng sinh ở các nhóm macrolid, fluoroquinolon, imidazol, thuốc chống nấm triazol, một số thuốc kháng histamin không có tác dụng an thần (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid.

Tương tác với các thuốc chuyển hóa qua CYP2D6: Lumefantrin ức chế CYP2D6 *in vitro* và tác dụng này có thể có ý nghĩa lâm sàng với các chất có chỉ số điều trị thấp. Sử dụng đồng thời artemether/lumefantrin cùng các thuốc chuyển hóa bởi isoenzym này là chống chỉ định (như thuốc an thần, metoprolol, thuốc chống trầm cảm ba vòng như imipramin, amitriptylin, clomipramin).

Tương tác với các chất cảm ứng mạnh enzym CYP3A4 như rifampin, carbamazepin, phenytoin là chống chỉ định.

Các tương tác không khuyến cáo phối hợp

Tương tác với các thuốc điều trị sốt rét khác: Dữ liệu về hiệu quả và an toàn còn hạn chế, vì vậy không sử dụng phối hợp artemether/lumefantrin đồng thời với các thuốc chống sốt rét khác trừ khi không có lựa chọn điều trị khác. Nếu artemether/lumefantrin dùng sau mefloquin hoặc quinin, cần theo dõi chặt chẽ lượng thức ăn (với mefloquin) hoặc điện tâm đồ (với quinin). Cần lưu ý đến đặc điểm nửa đời thải trừ dài của lumefantrin khi dùng quinin trên bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng artemether/lumefantrin. Artemether/lumefantrin không nên dùng trong vòng 1 tháng sau liều halofantrin cuối cùng.

Các tương tác cần thận trọng

Tương tác ảnh hưởng tới việc sử dụng artemether/lumefantrin:

Tương tác với các chất ức chế CYP3A4: Cả artemether và lumefantrin chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4, tuy nhiên không ức chế enzym này ở nồng độ điều trị.

Ketoconazol: Sử dụng đồng thời ketoconazol đường uống với artemether/lumefantrin làm tăng nồng độ artemether, DHA, lumefantrin (nhưng < 2 lần) trên người tình nguyện khỏe mạnh. Mức tăng này không liên quan đến tăng ADR hoặc thay đổi các thông số trên điện tâm đồ, vì vậy không cần thiết chỉnh liều artemether/lumefantrin trên bệnh nhân sốt rét do *P.falciparum* dùng ketoconazol hoặc các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác.

https://trungtamthuoc.com/

Cần dùng thận trọng artemether/lumefantrin khi phối hợp với các thuốc vừa ức chế CYP3A4 vừa có thể gây kéo dài khoảng QT, do gia tăng nguy cơ tăng nồng độ lumefantrin, dẫn tới kéo dài khoảng QT.
Tương tác với các chất cảm ứng CYP3A4 mức độ yếu, trung bình: Có thể làm giảm nồng độ artemether và/hoặc lumefantrin và làm giảm hiệu quả điều trị.
Tương tác với các thuốc kháng retrovirus (ART) như thuốc ức chế protease, thuốc ức chế enzym phiên mã ngược dẫn xuất không nucleosid (như lopinavir/ritonavir, nevirapin, efavirenz): Cần thận trọng vì cả artemether và lumefantrin đều chuyển hóa bởi CYP3A4 trong khi đó các ART như thuốc ức chế protease, thuốc ức chế enzym phiên mã ngược dẫn xuất không nucleosid có thể ức chế, cảm ứng hoặc cạnh tranh trên enzym CYP3A4. Điều này có thể dẫn tới giảm hiệu quả điều trị sốt rét hoặc tăng nồng độ lumefantrin gây kéo dài khoảng QT.
Tương tác dẫn tới ảnh hưởng tới các thuốc khác: Cần thận trọng, gồm các thuốc chuyển hóa bởi CYP450, thuốc tránh thai dạng hormon.
Tương tác với thức ăn/đồ uống: Artemether/lumefantrin cần được dùng cùng thức ăn hoặc đồ uống giàu chất béo như sữa, vì hấp thu của cả artemether và lumefantrin đều tăng. Thận trọng khi dùng nước ép bưởi chùm khi đang dùng artemether/lumefantrin vì có thể dẫn tới tăng nồng độ thuốc tới 2 lần.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp có nghi ngờ bị quá liều, cần áp dụng ngay các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Cần theo dõi điện tâm đồ và nồng độ kali huyết.

Cập nhật lần cuối: 2017.

ARTEMISININ

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin. Các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chứa artemisinin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Artemisinin.
Mã ATC: P01BE01.
Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang cứng: 250 mg
Viên đạn: 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg.

Dược lực học

Artemisinin là thuốc chống sốt rét, được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ Cúc (Asteraceae). Thuốc có hiệu quả cao, thậm chí cả với ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* đã kháng cloroquin. Khác với các thuốc chống sốt rét hiện đang dùng có cấu trúc dị vòng chứa nitrogen, artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxid. Cầu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc. Artemisinin có tác dụng mạnh diệt thể phân liệt, nhưng thực tế không có tác dụng trên thể ngoại hồng cầu, thể thoa trùng và thể giao tử.
Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfAT-Pase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemisinin và dẫn xuất tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Cơ chế tác dụng của artemisinin và dẫn chất không liên quan đến cơ chế phản ứng với hem như cloroquin.
Trong nhiều thử nghiệm lâm sàng tại Trung Quốc và Việt Nam, so sánh artemisinin với nhiều thuốc sốt rét khác, kết quả cho thấy với artemisinin thời gian cắt sốt và thời gian sạch ký sinh trùng trong máu nhanh hơn so với cloroquin, quinin, mefloquin hoặc phối hợp mefloquin/sulfadoxin/pyrimethamin ở người bệnh sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng. Kết quả rõ nhất là với sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin và biến chứng thể não cả ở người lớn và trẻ em. Ở 141 người bệnh thể não điều trị dùng uống qua ống thông hoặc tiêm bắp, tỷ lệ tử vong là 7%. Một nghiên cứu tương tự ở trẻ em dưới 15 tuổi, thấy tỷ lệ tử vong là 9%. Những tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ được báo cáo trong một số nghiên cứu khác sử dụng cloroquin hoặc quinin.
Một trong những vấn đề chủ yếu của artemisinin và dẫn xuất là tỷ lệ tái phát cao trong vòng một tháng sau khi điều trị, nên có khuynh hướng phối hợp với mefloquin để tránh tái phát sớm.

Dược động học

Artemisinin có thể dùng uống hoặc đặt hậu môn. Sau khi uống, artemisinin hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương trong vòng 3 giờ. Sự hấp thu qua trực tràng của hỗn dịch trong nước kém và thay đổi so với dùng uống hoặc tiêm bắp dung dịch dầu. Sau khi đặt hậu môn, liều 10 mg/kg ở người, nồng độ trong máu của artemisinin là 8,6 nanogam/ml sau 30 phút, và đạt tới nồng độ tối đa trong máu khoảng 110 nanogam/ml 6 giờ sau khi dùng thuốc.
Sau khi tiêm bắp, artemisinin hấp thu chậm hơn chút ít so với khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ là 3,85 - 5,38 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi dùng. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemisinin cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể minh chứng cho tác dụng của artemisinin đối với sốt rét thể não.
Artemisinin liên kết mạnh với protein huyết tương và với hồng cầu (hemoglobin). Sự liên kết với protein huyết tương ở người là 64%. Thuốc phân bố rất rộng vào cơ thể với thể tích phân bố ở chuột cống trắng là 1,1 lít/kg. Thực nghiệm cho thấy gan là nơi chuyển hóa chính của artemisinin. Artemisinin bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa còn hoạt tính là dihydroartemisinin (arterimol). Artemisinin chuyển hóa thành chất không hoạt tính thông qua enzym cytocrom P450 CYP2B6 và các enzym khác. Người uống artemisinin sẽ cho 4 chất chuyển hóa là deoxyartemisinin, deoxydihydroartemisinin, dihydroxydihydroartemisinin và một chất được gọi là crystal - 7 có thể phân lập được ở nước tiểu. Các chất này đều không có nhóm peroxid và đều không còn hoạt tính trên ký sinh trùng. 80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho chuột cống trắng và thỏ, nửa đời thải trừ trong huyết tương của artemisinin khoảng 30 phút, còn của dihydroartemisinin là 5 - 21 giờ. Chỉ một lượng rất nhỏ artemisinin được đào thải nguyên dạng qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do chủng *P. falciparum* đa kháng. Artemisinin có hiệu quả trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ dùng khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều. Artemisinin và dẫn chất nên kết hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát.
Để tránh kháng thuốc, không dùng dạng thuốc uống astemisinin đơn thành phần.

Chống chỉ định

Chưa được biết rõ.