

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.

#### Được 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.

#### Được 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 nanogram/ml sau 30 phút, và đạt tới nồng độ tối đa trong máu khoảng 110 nanogram/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. Thử 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 cytochrom 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.

**Thận trọng**

Chưa thấy có báo cáo về vấn đề này. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng.

**Thời kỳ mang thai**

Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu trên 123 người mang thai 3 tháng đầu dùng artemisinin, không thấy ADR người mẹ cũng như sức khỏe của bào thai và trẻ sơ sinh. Nghiên cứu 1 500 người mang thai được 16 - 38 tuần dùng artemisinin, trẻ đẻ ra không thấy có ADR. Do đó, có thể dùng artemisinin cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà *P. falciparum* đã kháng nhiều thuốc.

**Thời kỳ cho con bú**

Hiện còn chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nên ngừng cho trẻ bú khi đang phải điều trị bằng artemisinin.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Hàng triệu người đã dùng artemisinin, nhưng chưa thấy có khuyến cáo về các ADR nghiêm trọng. Các ADR thường là nhẹ và thoáng qua, gồm tác hại trên hệ tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng enzym gan, đặc biệt là sau khi uống. Những cơn sốt ngắn do thuốc cũng đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Dùng đường hậu môn, người bệnh có thể bị đau mót, đau bụng và tiêu chảy.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

**Liều lượng và cách dùng**

Viên nén: Viên thuốc có thể nhai và nuốt mà không có vị khó chịu.

Liều người lớn và trẻ em trên 6 tháng như sau:

Ngày 1: 25 mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ngày 2: 12,5 mg/kg, dùng một lần duy nhất cộng với mefloquin dạng base 15 - 25 mg/kg.

Ngày 3: 12,5 mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ở Việt Nam, liều artemisinin cho người lớn như sau: Ngày 1: 1 000 mg (4 viên) chia làm 2 lần. Sau đó 500 mg/ngày, trong 4 ngày liên tiếp.

Viên đạn: Người lớn: Ngày 1: 1 250 mg chia làm hai lần. Sau đó 750 mg/ngày, trong 2 - 3 ngày liên tiếp.

Nếu bị sốt rét nặng, có thể kéo dài đợt điều trị đến 7 ngày. Thường dùng artemisinin khi các thuốc chống sốt rét khác không có hiệu quả. Phải dùng đủ liều để chống kháng thuốc.

**Tương tác thuốc**

Artemisinin có thể phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác, đặc biệt là với mefloquin hoặc với sulfadoxin và pyrimethamin; tác dụng hiệp đồng giữa artemisinin và mefloquin hoặc tetracyclin cả trên *in vitro* với *P. falciparum* và *in vivo* với *P. berghei*. Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin hoặc cloroquin với pyrimethamin có tính chất đối kháng *in vitro* chống lại *P. falciparum*.

**Quá liều và xử trí**

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị khẩn cấp theo triệu chứng nhiễm độc ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

**ARTESUNAT**

Tên chung quốc tế: Artesunate.

Mã ATC: P01BE03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc bột pha tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chứa 60 mg acid artesunic

khan, kèm dung dịch pha tiêm natri bicarbonat 5%.

Viên đặt trực tràng: 100 mg, 400 mg.

Viên nén kết hợp artesunat với amodiaquin: 25/67,5 mg; 50/135 mg; 100/270 mg; 50/150 mg artesunat/amodiaquin.

Viên nén kết hợp artesunat với mefloquin: 50/250 mg artesunat/mefloquin.

Viên nén kết hợp artesunat và pyronaridin tetraphosphat: 60/180 mg artesunat/pyronaridin tetraphosphat.

Cốm pha hỗn dịch uống: Artesunat 20 mg + pyronaridin tetraphosphat 60 mg/gói.

**Dược lực học**

Artesunat là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, một sesquiterpen lacton được phân lập từ cây Thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ Cúc (*Asteracea*). Artesunat là muối natri của ester hemisuccinat của dihydroartemisinin, tan tốt trong nước nên được dùng để uống, đặt trực tràng, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch, nhưng không ổn định ở pH trung tính hoặc pH acid nên phải pha thuốc ngay tại chỗ và dùng ngay.

Thuốc có tác dụng mạnh và nhanh diệt thể phân liệt trong máu đối với *Plasmodium vivax* và đối với cả hai chủng *P. falciparum* nhạy và kháng cloroquin. Thuốc chỉ có tác dụng đối với thể vô tính trong hồng cầu của *Plasmodium*, không tác dụng đối với thể ở giai đoạn ngoài hồng cầu.

Thuốc cũng có hoạt tính diệt giao bào, nhưng không tác động đến giai đoạn đầu và tiềm tàng của ký sinh trùng trong mô. Artesunat không có tác dụng trong điều trị dự phòng hoặc ngăn ngừa sốt rét tái phát. Cơ chế tác dụng của artesunat giống cơ chế tác dụng của artemisinin và các dẫn chất khác. Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artesunat tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATPase6, ức chế quá trình tổng hợp protein của ký sinh trùng. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét.

Trong thử nghiệm lâm sàng so sánh ngẫu nhiên lợi ích của artesunat và quinin ở Đông Nam Á trên 1461 bệnh nhân sốt rét, trong đó có 202 bệnh nhân trẻ em dưới 15 tuổi, kết quả cho thấy, nhóm được điều trị bằng artesunat làm giảm tỷ lệ chết 34,7% so với nhóm điều trị bằng quinin. Artesunat được khuyến cáo là lựa chọn điều trị các thể sốt rét khác nhau ở người lớn.

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Bộ Y tế đã yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin. Vì vậy artesunat không dùng dưới dạng thuốc uống đơn chất. Artesunat dạng thuốc tiêm (tiêm bắp hay tĩnh mạch) hoặc thuốc đạn được chỉ định ban đầu để điều trị sốt rét ác tính.

**Dược động học**

Artesunat được dùng đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc đặt trực tràng. Thuốc hấp thu nhanh sau khi uống, đặt hoặc tiêm bắp, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương ứng là 1,5 giờ, 2 giờ và 0,5 giờ. Artesunat bị chuyển hóa nhanh gần như hoàn toàn trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dihydroartemisinin, rồi bị chuyển hóa tiếp thông qua enzym CYP3A4 và thải trừ qua nước tiểu. Khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ khoảng 45 phút.

**Chỉ định**

Điều trị sốt rét do tất cả các loài *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do chủng *P. falciparum* đa kháng thuốc. Artesunat dạng tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch được chỉ định để điều trị ban đầu thể sốt rét ác tính. Dạng viên đạn cũng dùng để trị sốt rét ác tính. Phối hợp artesunat - amodiaquin, artesunat - mefloquin, hay artesunat - sulfadoxin/