

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/

pyrimethamin được chỉ định điều trị sốt rét cấp tính, chưa biến chứng do *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. knowlesi* hoặc *P. malariae*.

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Tổ chức Y tế thế giới và Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng đơn độc artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin bằng đường uống.

Chống chỉ định

Quá mẫn với artesunat.

Thận trọng

Cần thận trọng khi có tiền sử mẫn cảm, ADR khi dùng các dẫn chất khác của artemisinin. Thận trọng với người bệnh gan, tiền sử động kinh hoặc các biểu hiện thần kinh khác.

Artesunat có thể gây QT kéo dài trên điện tim đồ, nên thận trọng khi người bệnh có rối loạn nhịp tim hoặc bệnh tim khác.

Cần thận trọng khi sử dụng điều trị sốt rét do *P. vivax* để giảm thiểu kháng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Sốt rét đặc biệt nguy hiểm trong thời kỳ mang thai, thường gây nhiều biến chứng và ADR trong quá trình điều trị. Sốt rét trong thời kỳ mang thai gây thiếu máu, giảm đường huyết, phù phổi, sảy thai, sinh non đối với người mẹ, gây sốt rét bẩm sinh, trẻ thiếu cân, trẻ chết non.

Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Giống các thuốc điều trị sốt rét được coi là an toàn trong 3 tháng đầu của thai kỳ như quinin, cloroquin, clindamycin và proguanil, artesunat có thể được dùng điều trị sốt rét cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu. Sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng được điều trị với quinin và clindamycin trong 7 ngày mà không có hiệu quả thì artesunat phối hợp với clindamycin được sử dụng điều trị thay thế.

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo, artesunat là lựa chọn điều trị đầu tiên, thứ hai là artemether trong điều trị sốt rét ác tính do *P. falciparum* từ tháng thứ 4 của thai kỳ.

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 người mẹ đang điều trị bằng artesunat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc thường được dung nạp tốt, các ADR được ghi nhận là rối loạn hệ tiêu hóa nhẹ (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), ngứa, ban da, nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, ù tai, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng enzym gan, điện tim đồ bất thường (bao gồm kéo dài khoảng QT), 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 mót rặn, đau bụng và tiêu chảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Artesunat dạng tiêm được ưu tiên dùng điều trị sốt rét ác tính với liều: Giờ đầu 2,4 mg/kg thể trọng, tiêm nhắc lại 2,4 mg/kg vào giờ thứ 12 (ngày đầu). Sau đó mỗi ngày tiêm 1 liều 2,4 mg/kg cho đến khi bệnh nhân tỉnh, có thể uống được thì chuyển sang dạng thuốc uống dihydroartemisinin - piperaquin phosphat, trong 3 ngày. Với trẻ em < 20 kg, liều dùng là tiêm 3 mg/kg. Điều trị artesunat tiêm cần tối thiểu 24 giờ, kể cả khi người bệnh có thể uống được thuốc trước khi hết 24 giờ.

Với trẻ nhỏ dưới 5 tuổi, có thể sử dụng viên đặt đơn liều 10 mg/kg.

Artesunat kết hợp điều trị với các thuốc điều trị sốt rét khác:

Artesunat kết hợp với amodiaquin: Viên nén kết hợp 25/67,5 mg; 50/135 mg; hoặc 100/270 mg của artesunat và amodiaquin, liều

mong muốn artesunat 4 mg/kg/lần/ngày và amodiaquin 10 mg/kg/lần/ngày, trong 3 ngày. Liều điều trị từ 2 - 10 mg/kg/ngày với artesunat và 7,5 - 15 mg/kg/liều với amodiaquin.

Artesunat kết hợp với mefloquin: Viên nén kết hợp 50/250 mg artesunat và mefloquin base, liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/lần/ngày, trong 3 ngày và mefloquin 25 mg/kg chia làm 2 ngày (15 mg/kg và 10 mg/kg) hoặc chia làm 3 ngày (mỗi ngày một lần 8,3 mg/kg/ngày trong 3 ngày). Liều điều trị artesunat từ 2 - 10 mg/kg/liều/ngày và mefloquin từ 7 - 11 mg/kg/liều/ngày.

Artesunat kết hợp sulfadoxin - pyrimethamin: Viên nén chứa artesunat 50 mg và viên nén chứa sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg. Liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/ngày, một lần duy nhất trong ngày × 3 ngày và sulfadoxin - pyrimethamin 25/1,25 mg/kg trong ngày đầu tiên. Liều điều trị artesunat 2 - 10 mg/kg/ngày và sulfadoxin - pyrimethamin 25 - 70/1,25 - 3,5 mg/kg.

Artesunat kết hợp pyronaridin tetraphosphat: Viên nén kết hợp 60/180 mg artesunat và pyronaridin tetraphosphat hoặc gói dạng cốm chứa 20 mg artesunat và 60 mg pyronaridin tetraphosphat. Liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/ngày, một lần duy nhất × 3 ngày và pyronaridin tetraphosphat 12 mg/kg/ngày, một lần duy nhất × 3 ngày. Hoặc tính như sau:

Dạng cốm pha hỗn dịch uống cho trẻ em:

5 - < 8 kg: Uống 1 gói/lần/ngày × 3 ngày.

8 - < 15 kg: Uống 2 gói/lần/ngày × 3 ngày.

15 - < 20 kg: Uống 3 gói/lần/ngày × 3 ngày.

Dạng viên nén dùng cho người từ 20 kg trở lên, liều như sau:

20 - < 24 kg: Uống 1 viên/lần/ngày × 3 ngày.

24 - < 45 kg: Uống 2 viên/lần/ngày × 3 ngày.

45 - < 65 kg: Uống 3 viên/lần/ngày × 3 ngày.

≥ 65 kg: Uống 4 viên/lần/ngày × 3 ngày.

Artesunat kết hợp với tetracyclin hoặc doxycyclin hoặc clindamycin: Với liều điều trị artesunat 2 mg/kg/lần/ngày kết hợp với tetracyclin 4 mg/kg/4 lần/ngày, hoặc doxycyclin 3,5 mg/kg/lần/ngày, hoặc clindamycin 10 mg/kg/2 lần/ngày. Tất cả các dạng thuốc phối hợp trên nên điều trị trong 7 ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây kéo dài khoảng QT với dẫn chất artemisinin: Nên tránh phối hợp nếu có thể.

Hiệp đồng tác dụng giữa artesunat với các thuốc kháng sốt rét khác như amodiaquin, mefloquin, sulfadoxin - pyrimethamin cả trên *in vitro* và *in vivo* với *P. falciparum*.

Tăng nồng độ trong huyết tương khi dùng kèm với nevirapin.

Quá liều và xử trí

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

Cập nhật lần cuối: 2018.

ASPARAGINASE

Tên chung quốc tế: Asparaginase.

Mã ATC: L01X X02.

Loại thuốc: Enzym chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Asparaginase nguồn gốc từ *E. coli* (ASP *E. coli*) và *E. chrysanthemi* (ASP *E. chrysanthemi*): Lọ bột đông khô pha tiêm chứa 5 000 đvqt hoặc 10 000 đvqt.

Asparaginase pegyl hóa (PEG-ASP): Dung dịch tiêm 3 750 đvqt/5 ml.