

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.

Dược lực học

Asparaginase (L-asparaginase) là enzym thủy phân acid amin L-asparagin thành acid aspartic và amoniac dẫn đến giảm L-asparagin trong máu. L-asparagin cần thiết để tổng hợp protein của tế bào. Hầu hết các tế bào bình thường có khả năng tự tổng hợp đủ lượng L-asparagin nhờ enzym asparagin synthetase. Tế bào bạch cầu lympho ác tính không có đủ enzym asparagin synthetase để tổng hợp L-asparagin. Vì vậy, tế bào bạch cầu lympho ác tính cần nguồn L-asparagin trong máu để tổng hợp các protein. Asparaginase làm giảm L-asparagin trong máu dẫn đến các tế bào bạch cầu lympho ác tính không tổng hợp đủ protein, làm cho tế bào bị chết. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, sau khi dùng thuốc có hiện tượng cảm ứng làm tăng enzym asparagin synthetase trong tế bào ung thư gây ra tình trạng kháng thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Không hấp thu qua đường uống nên phải tiêm. Sau khi tiêm bắp, ASP *E. coli*, ASP *E. chrysanthemi*, và PEG-ASP đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương lần lượt, trong vòng 24 giờ, sau 24 - 48 giờ và 72 - 96 giờ.

Phân bố: Thuốc phân bố không đáng kể ở bên ngoài khoang mạch máu, thải trừ qua mật và nước tiểu rất ít.

Thải trừ: Sự thải trừ thuốc không bị ảnh hưởng bởi tuổi, chức năng thận hoặc chức năng gan. Khi sử dụng đường tiêm bắp, ASP *E. coli*, ASP *E. chrysanthemi*, và PEG-ASP có nửa đời thải trừ lần lượt khoảng 1,28 ngày, 0,65 ngày, và 5,73 ngày; thời gian thải trừ hoàn toàn lần lượt là 14 - 23 ngày, 7 - 15 ngày, và 26 - 34 ngày.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Viêm tụy hoặc tiền sử viêm tụy liên quan đến sử dụng asparaginase.

Bệnh đông máu.

Chảy máu nặng/nghẽn mạch nặng liên quan đến sử dụng asparaginase.

Thận trọng

Asparaginase có thể gây ra những phản ứng dị ứng nặng, bao gồm cả sốc phản vệ và chết đột ngột. Phản ứng dị ứng hay gặp với asparaginase nguồn gốc từ *E. coli* hơn so với asparaginase từ *E. chrysanthemi* và asparaginase pegyl hóa. Hầu hết các ADR của asparaginase đều có thể do sự thiếu hụt asparagin và glutamin, do đó dẫn đến giảm tổng hợp protein ở các mô. Nói chung, độc tính của asparaginase nặng hơn khi dùng thuốc hàng ngày so với dùng thuốc hàng tuần, ngoại trừ ở những trường hợp quá mẫn. Khi dùng thuốc kéo dài cần hết sức thận trọng vì có khả năng gây ra các ADR nghiêm trọng và kéo dài. Cần đặc biệt chú ý khi thấy xuất hiện nhiễm khuẩn hoặc xuất huyết, hoặc thấy các biểu hiện nặng hơn.

Cần chú ý khi dùng thuốc cho trẻ em và người còn sinh đẻ vì thuốc có tác động mạnh trên tuyến sinh dục. Thận trọng khi dùng cho người bệnh có rối loạn chức năng gan, thận, suy tụy, nhiễm khuẩn và thủy đậu (có thể gây rối loạn toàn thân dẫn đến chết).

Asparaginase có tác dụng ức chế miễn dịch, do đó có thể dẫn đến nhiễm khuẩn. Độc tính do asparaginase ở người lớn thường nặng hơn ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Các báo cáo ở người còn hạn chế, nhưng đã thấy asparaginase gây dị dạng ở động vật thí nghiệm, vì vậy không dùng cho người mang thai hoặc nghi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được an toàn trong thời gian cho con bú, vì vậy nếu dùng thuốc cần ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Asparaginase có thể gây phản ứng dị ứng, đôi khi đe dọa đến tính mạng. Thuốc cũng có thể làm thay đổi nồng độ đường huyết và có thể làm cho bệnh đái tháo đường nặng thêm. Đau bụng có thể là dấu hiệu của viêm tụy.

Các phản ứng dị ứng với asparaginase thường gặp và có thể xảy ra trong đợt điều trị đầu tiên và không thể đoán trước được nếu dựa vào nghiệm pháp tiêm trong da. Sốc phản vệ và chết, thậm chí ngay cả ở bệnh viện có người có kinh nghiệm theo dõi cũng đã xảy ra.

Thường gặp

Toàn thân: sốt (12,2%), khó chịu (9,3%), nhức đầu và các phản ứng dị ứng (20 - 35% bao gồm: sốt, phát ban, mày đay, đau khớp, giảm huyết áp, phù mạch, sốc phản vệ).

Da: mày đay (5,6%), ban da, ban đỏ rải rác.

Máu: giảm fibrinogen (18,5%) và các yếu tố đông máu khác, giảm các yếu tố V, VIII và các yếu tố VII, IX, suy giảm nặng protein C, giảm antithrombin III. Giảm tiểu cầu (6,6%), thiếu máu (3,3%), dễ chảy máu (3,5%), giảm bạch cầu (4,6%).

TKTW: mệt mỏi, sốt, ớn lạnh, trầm cảm, bồn chồn lo lắng, co giật (10 - 60%), ngủ lịm, ngủ gà, ngán ngờ, lẫn lộn, hôn mê (25%).

Thận: phù (3,3%), tăng urê huyết (1%), có protein - niệu.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn (50 - 60%), chán ăn (20,9%), co cứng cơ bụng (70%), viêm tụy cấp (15%, có thể nặng hơn ở một số bệnh nhân), viêm dạ dày, viêm miệng.

Gan: tăng bilirubin, AST và phosphatase kiềm; giảm albumin (20,8%), tăng amoniac huyết (12,5%), giảm protein huyết (38,4%). Nội tiết và chuyển hóa: tăng cholesterol huyết, tăng đường huyết/không dung nạp glucose (10%), tăng acid uric huyết.

Ít gặp

Toàn thân: phản ứng phản vệ (tiêm bắp làm giảm phản ứng phản vệ).

Chuyển hóa: tăng insulin huyết, tăng amylase huyết thanh (0,3%).

Hiếm gặp

Tiêu hóa: viêm tụy xuất huyết, hoại tử đảo Langerhans.

Tác dụng khác: suy thận cấp, giảm albumin, xuất huyết não, tắc mạch máu não, ảo giác, viêm tuyến mang tai, tăng đường huyết, gây huyết khối nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chỉ được dùng asparaginase cho người bệnh ở bệnh viện, có sự theo dõi của thầy thuốc được đào tạo và có kinh nghiệm sử dụng các hóa trị liệu chữa ung thư, vì có thể gây ra các phản ứng nặng, kể cả phản ứng phản vệ và chết đột ngột.

Thầy thuốc phải chuẩn bị sẵn đề xử lý phản ứng phản vệ mỗi lần dùng thuốc. Đối với từng người bệnh, thầy thuốc đều phải cân nhắc cẩn thận về lợi ích do điều trị đạt được so với nguy cơ độc tính của thuốc.

Rối loạn đông máu, có thể gây biến chứng nặng như xuất huyết não, nhồi máu não, xuất huyết phổi, nên cần theo dõi thường xuyên fibrinogen, plasminogen, antithrombin III, và protein C trong khi điều trị. Nếu thấy kết quả bất thường, cần ngừng dùng thuốc hoặc giảm liều.

Tiêm asparaginase có thể gây các phản ứng nặng như suy giảm tủy xương, nên cần theo dõi chặt chẽ và thường xuyên các xét nghiệm máu và chức năng gan thận. Nếu thấy có bất thường cần có biện pháp thích hợp như giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Thường xuyên xét nghiệm amylase huyết thanh để phát hiện sớm viêm tụy. Nếu xảy ra viêm tụy phải ngừng thuốc và không được dùng lại. Cần theo dõi glucose huyết trong quá trình điều trị vì có thể xảy ra tăng glucose huyết.

Phản ứng phản vệ có thể xảy ra ở bất kỳ liều nào, vì vậy cần có trang bị để hồi sức cấp cứu mỗi lần dùng thuốc và chăm sóc bệnh nhân trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Thử nghiệm trong da và

cách giải mẫn cảm không phải là các biện pháp hoàn toàn tin cậy có thể phòng ngừa được phản ứng phản vệ.

Thuốc có thể gây kích ứng khi tiếp xúc với bột hoặc dung dịch thuốc, vì vậy phải thận trọng khi thao tác. Cần tránh hít phải bột hoặc hơi, tránh tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, đặc biệt là niêm mạc mắt. Nếu lỡ tiếp xúc với thuốc, phải rửa bằng một lượng lớn nước trong ít nhất 15 phút.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc có thể được sử dụng theo đường tiêm bắp, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Các chế phẩm thuốc tiêm của asparaginase cần được kiểm tra bằng mắt xem có bị vẩn đục hoặc bị biến màu trước khi dùng. Sau khi pha chế, dung dịch asparaginase phải trong suốt, không màu. Nếu dung dịch bị đục, hoặc có chất lạ thì phải bỏ.

Để tiêm truyền tĩnh mạch: Pha asparaginase với nước cất tiêm vô khuẩn hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Thể tích cần pha là 5 ml cho 1 lọ 10 000 đvqt. Khi pha chế, lắc bình thường không làm mất hoạt tính của enzym. Dung dịch này có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vòng 8 giờ sau khi pha. Để truyền tĩnh mạch, pha dung dịch thuốc với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5%. Các dung dịch này nên được truyền trong vòng 8 giờ và chỉ dùng nếu trong suốt. Sau khi pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc nước pha tiêm, dung dịch thu được có pH xấp xỉ 7,4. Enzym có hoạt tính ở pH 6,5 - 8,0.

Đôi khi có một số lượng nhỏ các tiểu phân giống như sợi gelatin xuất hiện khi để yên dung dịch. Cần lọc qua lọc 5 micromét trong khi dùng để loại bỏ các tiểu phân này mà vẫn không mất hiệu lực.

Hiệu lực giảm đi nếu dùng lọc 0,2 micromét.

Để tiêm bắp: Pha thuốc được thực hiện bằng cách thêm 2 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% vào lọ 10 000 đvqt. Dung dịch đã pha chỉ nên dùng trong vòng 8 giờ và nếu dung dịch trong suốt. Thể tích tiêm mỗi vị trí không quá 2 ml.

Liều dùng

Liều lượng thuốc có thể được tính theo diện tích da của cơ thể hoặc theo cân nặng. Asparaginase thường được dùng cùng với các thuốc độc tế bào khác. Liều lượng khác nhau với asparaginase từ các nguồn gốc từ *E. coli* và *E. chrysanthemi* hoặc PEG-ASP.

ASP *E. coli* (Asparaginase nguồn gốc từ *E. coli*):

Giai đoạn điều trị ban đầu:

Tiêm bắp: 6 000 đvqt/m²/lần × 3 lần/tuần, trong 4 tuần hoặc 12 liều 6 000 IU/m²/ngày (từ ngày 17 đến ngày 28 trong 4 tuần của giai đoạn điều trị ban đầu).

Tiêm truyền tĩnh mạch: 6 000 IU/m²/lần × 3 lần/tuần, trong 4 tuần.

Tiêm dưới da: 6 liều 6 000 đvqt/m²/ngày (ngày 5, 8, 11, 15, 18, và 22 trong 4 tuần của giai đoạn điều trị ban đầu).

Giai đoạn điều trị tăng cường (củng cố):

Tiêm bắp: 6 liều 12 000 đvqt/m²/ngày (ngày 2, 4, 7, 9, 11, và 14) hàng tháng.

Tiêm dưới da: 4 liều 6 000 đvqt/m²/ngày (ngày 15, 18, 22, và 25) trong 2 chu kỳ 4 tuần của giai đoạn đầu điều trị củng cố.

Liều cho đơn trị liệu (hiếm dùng): Tiêm truyền tĩnh mạch 200 đvqt/kg/ngày × 28 ngày.

Liều thử (test): Được khuyến cáo làm trước liều đầu tiên hoặc trước ngày dùng lại thuốc sau một thời gian nghỉ. Dùng 0,1 ml của 20 đvqt/ml (2 đvqt) pha loãng tiêm trong da, theo dõi bệnh nhân trong vòng ít nhất là 1 giờ.

Một số cách khác hay được dùng phối hợp trong công thức đa hóa trị:

Liều cao tiêm bắp: 25 000 đvqt/m²/liều × 1 lần/tuần × 9 liều.

Tiêm tĩnh mạch: 6 000 đvqt/m²/lần × 3 lần/tuần × 6 đến 9 liều hoặc 1 000 đvqt/kg/ngày × 10 ngày hoặc 200 đvqt/kg/ngày × 28 ngày.

Lưu ý: Asparaginase cũng được dùng trong các phác đồ phối hợp khác. Nhưng cần nhớ là khi tiêm tĩnh mạch đồng thời hoặc ngay trước đợt dùng vincristin và prednisolon sẽ làm tăng độc tính. Thấy thuốc dùng một phác đồ nào cần biết rõ về lợi ích và nguy cơ của phác đồ đó. Số liệu lâm sàng còn chưa đủ để khuyến cáo dùng các phác đồ phối hợp cho người lớn, nhưng rõ ràng là độc tính khi dùng asparaginase ở người lớn cao hơn ở bệnh nhi.

Chỉ nên dùng asparaginase đơn độc trong những tình huống đặc biệt, khi phác đồ phối hợp không thích hợp do độc tính, do các yếu tố có liên quan đến người bệnh, hoặc trong các trường hợp bệnh trợ với thuốc khác.

Khi dùng asparaginase đơn độc cho người lớn và trẻ em, liều khuyến cáo là 200 đvqt/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 28 ngày. Nhưng cũng có thể dùng asparaginase đơn độc theo những phác đồ khác. Các thầy thuốc dùng phác đồ nào đều phải nắm vững lợi ích và nguy cơ của phác đồ đó.

Người bệnh đã dùng 1 đợt asparaginase, nếu điều trị lại, nguy cơ về các phản ứng quá mẫn thường tăng lên. Vì vậy, chỉ nên cho dùng lại khi thấy lợi ích lớn hơn so với nguy cơ.

Cách giải mẫn cảm:

Giải mẫn cảm là cách điều trị để không gây ra mẫn cảm được tiến hành ở những người có phản ứng với asparaginase ở liều đầu tiên và người điều trị lại. Phương pháp tiến hành là cho liều asparaginase tăng dần với điều kiện có chuẩn bị đầy đủ để xử trí các phản ứng dị ứng cấp tính nếu xảy ra.

Có thể cho như sau: Bắt đầu dùng một liều 1 đvqt tiêm tĩnh mạch, sau đó cứ 10 phút lại tiêm 1 liều gấp đôi (nếu không có phản ứng xảy ra) cho đến khi đạt tổng liều bằng liều cần dùng cho ngày hôm đó.

ASPE. *chrysanthemi* (Asparaginase nguồn gốc từ *E. chrysanthemi*): Do có nửa đời thải trừ ngắn hơn nửa đời thải trừ của ASP *E. coli* nên có liều dùng cao hơn. Một số ví dụ về liều dùng như sau:

Giai đoạn điều trị ban đầu: Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 25 000 đvqt/m²/lần × 3 lần/tuần, trong 2 tuần.

Giai đoạn điều trị củng cố: Tiêm dưới da 10 000 đvqt/m²/ngày vào ngày 1, 3, và 5 của tuần thứ 4 và ngày 1 của tuần thứ 5 (kết hợp với prednisolon, vincristin, mercaptopurin, methotrexat); hoặc 10 000 đvqt/m²/lần × 3 lần/tuần (bắt đầu từ tuần thứ 4) trong 4 tuần (kết hợp với prednisolon, vincristin, daunorubicin).

PEG-ASP (Asparaginase pegyl hóa)

Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 2 500 đvqt/m²/lần, các lần cách nhau tối thiểu 14 ngày.

Tương tác thuốc

Vincristin, prednisolon: Dùng asparaginase tiêm tĩnh mạch đồng thời hoặc trước đợt điều trị vincristin và prednisolon có thể làm tăng độc tính.

Methotrexat: Asparaginase có thể làm giảm hoặc làm mất tác dụng của methotrexat trên các tế bào ác tính. Sự mất tác dụng của methotrexat còn kéo dài chừng nào asparagin vẫn bị thủy phân do asparaginase, vì tác dụng của methotrexat cần phải có asparagin để sao chép tế bào.

Vincristin: Asparaginase làm giảm độ thanh thải của vincristin.

Thử nghiệm chức năng tuyến giáp: Asparaginase ảnh hưởng đến kết quả thử nghiệm chức năng tuyến giáp vì thuốc làm giảm nhanh và rõ nồng độ globulin liên kết với thyroxin trong huyết thanh trong vòng 2 ngày sau liều dùng đầu tiên. Nồng độ này trở lại trị số trước khi điều trị trong 4 tuần sau liều asparaginase cuối cùng.

Asparaginase có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, vắc xin virus sống.

Asparaginase có thể làm giảm tác dụng của vắc xin virus chết.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng/độc tính của asparaginase: trastuzumab, prednisolon.

Echinacea có thể làm giảm tác dụng của asparaginase.

Tương kỵ

Asparaginase tương kỵ với cao su, nếu tiếp xúc với cao su, thuốc bị biến tính.

Không được trộn dung dịch asparaginase với thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng sốc có thể xảy ra (thậm chí với liều thường dùng). Nếu có các triệu chứng như ý thức lơ mơ, co giật, hạ huyết áp, rét run, sốt hoặc nôn, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp xử trí thích hợp.

Xử trí: Không có thuốc giải độc. Nếu có phản ứng phản vệ cần dùng ngay epinephrin, oxygen và tiêm tĩnh mạch corticosteroid. Có thể sử dụng insulin để điều trị tăng glucose huyết.

Cập nhật lần cuối: 2018.

ASPIRIN

(Acid acetylsalicylic)

Tên chung quốc tế: Acetylsalicylic acid.

Mã ATC: A01AD05, B01AC06, N02BA01.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid; thuốc ức chế kết tập tiểu cầu; thuốc giảm đau salicylat; thuốc hạ sốt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 75 mg, 81 mg, 300 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg.

Viên nhai: 81 mg.

Viên nén giải phóng chậm (bao tan trong ruột): 81 mg, 100 mg, 162 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg, 975 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 800 mg.

Viên nén (có đệm): 81 mg, 325 mg, 500 mg.

Viên nén bao phim: 81 mg, 325 mg, 500 mg.

Viên nén phân tán (pha thành dung dịch): 75 mg, 300 mg, 325 mg, 500 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 162,5 mg.

Viên đạn: 60 mg, 120 mg, 200 mg, 300 mg, 600 mg.

Bột pha dung dịch uống: 100 mg.

Được lực học

Aspirin (acid acetylsalicylic) có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Nói chung, cơ chế tác dụng của aspirin cũng tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Thuốc ức chế enzym cyclooxygenase (COX), dẫn đến ức chế tổng hợp prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác như prostacyclin của cyclooxygenase. Cơ chế ức chế enzym COX của aspirin khác biệt hẳn so với các thuốc chống viêm không steroid khác. Aspirin gắn cộng trị với cả hai loại COX dẫn đến ức chế không đảo ngược hoạt tính của enzym này, do đó thời gian tác dụng của aspirin liên quan đến tốc độ vòng chuyển hóa của cyclooxygenase. Còn với các thuốc chống viêm không steroid khác, do chỉ ức chế cạnh tranh tại vị trí tác dụng của COX, thời gian tác dụng sẽ liên quan trực tiếp đến thời gian thuốc tồn tại trong cơ thể.

Aspirin còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Cơ chế do ức chế COX của tiểu cầu dẫn đến ức chế tổng hợp thromboxan A_2 là chất gây kết tập tiểu cầu. Tiểu cầu là tế bào không có nhân, không có khả năng tổng hợp COX mới, do đó không giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, aspirin ức chế không thuận nghịch kết tập tiểu cầu, tác dụng này kéo dài suốt đời sống của tiểu cầu (8 - 11 ngày). Tác dụng ức chế thromboxan A_2 xảy ra nhanh và

không liên quan đến nồng độ aspirin trong huyết thanh có thể vì COX trong tiểu cầu đã bị bất hoạt trước khi vào tuần hoàn toàn thân. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu có tính chất tích lũy khi sử dụng các liều lặp lại. Liều aspirin 20 - 50 mg/ngày ức chế gần như hoàn toàn sự tổng hợp thromboxan của tiểu cầu trong vài ngày. Liều cao 150 - 300 mg có thể cho tác dụng ức chế tối đa gần như ngay tức thì.

Aspirin còn ức chế sản sinh prostaglandin ở thận. Sự sản sinh prostaglandin ở thận ít quan trọng về mặt sinh lý với người bệnh có thận bình thường, nhưng có vai trò rất quan trọng trong duy trì lưu thông máu qua thận ở người suy thận mạn tính, suy tim, suy gan, hoặc có rối loạn về thể tích huyết tương. Ở những người bệnh này, tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận của aspirin có thể dẫn đến suy thận cấp tính, giữ nước và suy tim cấp tính.

Được động học

Khi uống, aspirin được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Một phần aspirin được thủy phân thành salicylat trong thành ruột. Sau khi vào tuần hoàn, phần aspirin còn lại cũng nhanh chóng chuyển thành salicylat, tuy nhiên trong 20 phút đầu sau khi uống, aspirin vẫn giữ nguyên dạng trong huyết tương. Cả aspirin và salicylat đều có hoạt tính nhưng chỉ aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.

Aspirin gắn protein huyết tương với tỷ lệ từ 80 - 90% và được phân bố rộng, với thể tích phân bố ở người lớn là 170 ml/kg. Khi nồng độ thuốc trong huyết tương tăng, có hiện tượng bão hòa vị trí gắn protein huyết tương và tăng thể tích phân bố. Salicylat cũng gắn nhiều với protein huyết tương và phân bố rộng trong cơ thể, vào được trong sữa mẹ và qua được hàng rào nhau thai.

Salicylat được thanh thải chủ yếu ở gan, với các chất chuyển hóa là acid salicyluric, salicyl phenolic glucuronid, salicylic acyl glucuronid, acid gentisuric. Các chất chuyển hóa chính là acid salicyluric và salicyl phenolic glucuronid dễ bị bão hòa và được động theo phương trình Michaelis Menten, các chất chuyển hóa còn lại theo động học bậc 1, dẫn đến kết quả tại trạng thái cân bằng, nồng độ salicylat trong huyết tương tăng không tuyến tính với liều. Sau liều 325 mg aspirin, thải trừ tuân theo động học bậc 1 và nửa đời của salicylat trong huyết tương là khoảng 2 - 3 giờ; với liều cao aspirin, nửa đời có thể tăng đến 15 - 30 giờ. Salicylat cũng được thải trừ dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu, lượng thải trừ tăng theo liều dùng và phụ thuộc pH nước tiểu; khoảng 30% liều dùng thải trừ qua nước tiểu kiềm hóa so với chỉ 2% thải trừ qua nước tiểu acid hóa. Thải trừ qua thận liên quan đến các quá trình lọc cầu thận, thải trừ tích cực qua ống thận và tái hấp thu thụ động qua ống thận. Salicylat có thể được thải qua thẩm tách máu.

Chỉ định

Nhờ tác dụng chống kết tập tiểu cầu, aspirin được sử dụng trong một số bệnh lý tim mạch như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim và dự phòng biến chứng tim mạch ở các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Thuốc cũng được sử dụng trong điều trị và dự phòng một số bệnh lý mạch não như đột quỵ.

Giảm đau nhẹ và vừa, giảm sốt. Vì có tỷ lệ cao về ADR ở đường tiêu hóa, nên aspirin hay được thay thế bằng paracetamol, dung nạp tốt hơn.

Điều trị hội chứng Kawasaki vì có tác dụng chống viêm, hạ sốt và chống huyết khối.

Chống viêm cấp và mạn như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, thoái hóa khớp và viêm cột sống dính khớp.

Chống chỉ định

Do nguy cơ dị ứng chéo, không dùng aspirin cho người đã có triệu chứng hen, viêm mũi, phù mạch hoặc mày đay khi dùng aspirin hoặc NSAID khác trước đây.