

và trong thời gian kéo dài hơn so với khuyến cáo. Khi dùng mebendazol liều cao, cần phải theo dõi chặt chẽ công thức máu và chức năng gan.

Tương tác thuốc và phản ứng trên da nghiêm trọng: Đã ghi nhận hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc trên bệnh nhân dùng cùng lúc mebendazol và metronidazol. Tránh dùng phối hợp này.

Mebendazol dạng hỗn dịch: Chế phẩm hỗn dịch có chứa sucrose. Không dùng chế phẩm này cho bệnh nhân không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose - galactose hoặc thiếu hụt sucrase - isomaltase.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu hiện có về sử dụng mebendazol trên phụ nữ mang thai chưa đầy đủ và chưa ghi nhận mối liên quan rõ ràng giữa thuốc và nguy cơ lên thai và quá trình mang thai. Trong khi đó, không điều trị nhiễm giun trong thời kỳ mang thai có thể ảnh hưởng đến mẹ và thai như thiếu máu thiếu sắt, nhẹ cân, thậm chí tử vong ở sản phụ và trẻ sơ sinh.

Trên động vật thực nghiệm, mebendazol đã được biết đến với tác dụng gây độc cho phôi và thai (như dị dạng xương, dị tật mô mềm, giảm trọng lượng, chết phôi) cho chuột khi dùng liều thấp (10 mg/kg, tương đương 0,2 lần liều hàng ngày trên người).

Mebendazol có thể có nguy cơ cho thai, do đó chỉ dùng mebendazol cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ trên thai, chẳng hạn khi nhiễm giun gây ra các triệu chứng trên lâm sàng hoặc các vấn đề về sức khỏe cộng đồng.

Thời kỳ cho con bú

Dữ liệu từ các báo cáo cho thấy mebendazol được bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ và dường như không có ý nghĩa lâm sàng. Chưa có báo cáo nào về ảnh hưởng của thuốc lên trẻ bú mẹ, trong khi báo cáo về ảnh hưởng của thuốc lên quá trình bài tiết sữa chưa thống nhất. Trước khi quyết định dùng mebendazol trong thời kỳ cho con bú, cần cân nhắc lợi ích của việc cho con bú với nhu cầu dùng thuốc của mẹ và bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào lên trẻ. Không cần ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp

Tiêu hóa: đau bụng thoáng qua, đầy hơi, nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

Hiếm gặp

Máu: mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Miễn dịch: quá mẫn, bao gồm cả phản ứng phản vệ.

Thần kinh: co giật, chóng mặt.

Gan mật: viêm gan, bất thường xét nghiệm chức năng gan.

Da và mô dưới da: phát ban, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, mày đay, phù mạch, rụng tóc.

Thận và tiết niệu: viêm cầu thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không có xử trí đặc hiệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng đường uống, thời điểm uống không phụ thuộc bữa ăn. Với dạng viên nén, có thể nhai và nuốt viên thuốc hoặc nghiền và trộn với thức ăn. Cần nhắc dùng dạng hỗn dịch cho bệnh nhân và trẻ em không thể nuốt được viên thuốc.

Liều lượng

Liều dùng cho người lớn và trẻ em > 2 tuổi:

Nhiễm giun kim (*Enterobius*): Liều duy nhất 100 mg. Lặp lại sau 2 - 3 tuần nếu nghi ngờ tái nhiễm.

Nhiễm giun móc (*Ancylostoma, Necator*), giun đũa (*Ascaris*), giun tóc (*Trichuris*) và nhiễm nhiều giun: 100 mg/lần, 2 lần/ngày (sáng

và tối), trong 3 ngày liền. Lặp lại sau 3 tuần nếu nghi ngờ tái nhiễm. Trường hợp nhiễm giun đũa (*Ascaris*) và giun tóc (*Trichuris*), có thể uống 500 mg liều duy nhất.

Tương tác thuốc

Cimetidin: Cimetidin ức chế chuyển hóa mebendazol ở gan nên có thể làm tăng nồng độ mebendazol trong huyết tương.

Metronidazol: Đã ghi nhận hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc trên bệnh nhân dùng cùng lúc mebendazol và metronidazol. Tránh dùng phối hợp này.

Phenytoin, carbamazepin: Phenytoin và carbamazepin có thể gây cảm ứng enzym gan làm tăng chuyển hóa của mebendazol, dẫn đến làm giảm nồng độ của mebendazol trong huyết tương. Tuy nhiên, tương tác này dường như không có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân dùng mebendazol để điều trị giun đường tiêu hóa

Quá liều và xử trí

Quá liều: Khi bệnh nhân dùng liều cao và kéo dài, có thể xảy ra ADR như rụng tóc, rối loạn chức năng gan có hồi phục, viêm gan, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính và viêm cầu thận. Trường hợp dùng liều cao đột ngột, có thể xuất hiện đau bụng, nôn và tiêu chảy.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Có thể dùng than hoạt để giải độc.

Cập nhật lần cuối: 2020.

MEDROXYPROGESTERON ACETAT

Tên chung quốc tế: Medroxyprogesterone acetate.

Mã ATC: G03AC06, G03DA02, L02AB02.

Loại thuốc: Hormon progestogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Thuốc tiêm: Ống 104 mg/0,65 ml, 150 mg/ml, 400 mg/ml.

Dược lực học

Medroxyprogesteron acetat (17 alpha-acetoxyprogesteron) là progestogen tổng hợp có tác dụng như progesteron tự nhiên nhưng tác dụng mạnh hơn. Khi sử dụng dưới dạng tiêm bắp và tiêm dưới da, thuốc có tác dụng ức chế tuyến yên bài tiết gonadotropin, vì vậy ngăn cản sự trưởng thành của nang trứng và ức chế rụng trứng, ngăn cản sự phát triển niêm mạc tử cung, làm mỏng niêm mạc tử cung do vậy có tác dụng tránh thai. Ngoài ra, thuốc còn ức chế tăng sinh nội mạc tử cung, thay đổi chất nhầy cổ tử cung, làm cản trở sự xâm nhập của tinh trùng. Thuốc không có các tác dụng này khi sử dụng đường uống với liều thông thường 5 - 10 mg/ngày.

Mặc dù chưa rõ cơ chế, medroxyprogesteron acetat còn được sử dụng để điều trị một số loại ung thư như: ung thư nội mạc tử cung, ung thư tế bào thận.

Dược động học

Hấp thu: Medroxyprogesteron acetat hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng khi uống là $5,7 \pm 3,8\%$. Nếu tiêm bắp, medroxyprogesteron acetat giải phóng chậm từ chỗ tiêm và sinh khả dụng là $2,5 \pm 1,7\%$. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện sau khi uống từ 2 đến 4 giờ. Nồng độ đỉnh đạt được sau khi tiêm bắp từ 1 - 3 tuần do thuốc bị giữ lại ở chỗ tiêm. Có sự khác biệt lớn về nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống hoặc tiêm tùy theo cá thể. Nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ tăng theo từng nấc nếu dùng thuốc nhiều lần với liều cao và khi có nhiều thuốc ứ đọng ở bắp thịt. Do đó, nên khởi đầu (liều nạp) bằng nhiều mũi tiêm bắp rồi sau đó cứ mỗi tuần lại tiêm bắp 1 - 2 liều mới.

Phân bố: Trong máu thuốc gắn chủ yếu vào albumin với tỷ lệ 86 - 90%. Thể tích phân bố là 40 564 - 78 024 lit.

Chuyển hóa: Sau khi uống, thuốc chuyển hóa mạnh ở gan thông qua phản ứng hydroxyl hóa và phản ứng liên hợp.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu vào nước tiểu dưới dạng liên hợp với glucuronid, chỉ có 6,4% - 7,3% được thải trừ dưới dạng không đổi. Khi uống nửa đời của thuốc từ 12 - 17 giờ; còn khi tiêm trung bình là 50 ngày; điều này cho thấy thuốc hấp thu chậm khi tiêm bắp.

Chỉ định

Tránh thai.

Điều trị một số u ác tính phụ thuộc hormon: ung thư nội mạc tử cung, ung thư tế bào thận, ung thư vú ở phụ nữ sau mãn kinh.

Điều trị triệu chứng bệnh lạc nội mạc tử cung.

Xuất huyết từ cung do rối loạn chức năng (không do rụng trứng).

Vô kinh thứ phát (do còn estrogen nội sinh, nên dùng thuốc dạng uống, không dùng thuốc tiêm).

Dự phòng biến đổi (tăng sản) nội mạc tử cung do estrogen (trong liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển.

Sảy thai, rong kinh, hoặc nghi ngờ có thai.

Chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân.

Đang có hoặc có tiền sử huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, phù phổi tắc nghẽn).

Đang có hoặc gần đây có bệnh huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực).

Tăng calci huyết ở bệnh nhân ung thư xương di căn.

Đang có hoặc nghi ngờ ung thư vú hoặc cơ quan sinh dục phụ thuộc hormon.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Trước khi điều trị và trong quá trình dùng thuốc dài ngày cần phải thăm khám thực thể kỹ lưỡng, đặc biệt vú, các cơ quan sinh dục, ổ bụng, tử cung. Nên tham gia các chương trình sàng lọc ung thư vú và ung thư cổ tử cung.

Bệnh nhân cần được làm test chẩn đoán có thai trước khi điều trị, chỉ các bệnh nhân không có thai mới nên được bắt đầu điều trị với thuốc.

Thuốc có hoạt tính của corticoid vô thượng thận, cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu như: tăng huyết áp, giữ muối, phù khi sử dụng thuốc với liều cao, kéo dài trên bệnh nhân.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử trầm cảm, tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng lipid máu hoặc các bệnh nặng lên do giữ nước (ví dụ: động kinh, đau nửa đầu, hen phế quản, rối loạn chức năng tim hoặc thận).

Phải ngừng thuốc và kiểm tra nếu thấy mất thị lực đột ngột hay từ từ, nhìn đôi, lồi mắt, phù gai thị hoặc xuất hiện đau nửa đầu, vàng da hoặc suy giảm chức năng gan.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc do thuốc có thể gây tăng calci huyết, chảy máu âm đạo bất thường, ức chế tuyến thượng thận, giảm nồng độ ACTH và hydrocortison máu, gây hội chứng Cushing.

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu bao gồm tiền sử cá nhân hoặc gia đình hoặc đang có huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh nhân béo phì (BMI > 30), lupus ban đỏ hệ thống, bệnh nhân phải nằm bất động tại chỗ kéo dài, chấn thương nặng hoặc phẫu thuật lớn. Ngừng điều trị với thuốc nếu xuất hiện các dấu hiệu của huyết khối tĩnh mạch sâu (sưng căng chân, đột ngột đau ngực, khó thở) sau khi khởi đầu điều trị.

Cần thông báo cho bác sĩ/nhân viên y tế về việc sử dụng medroxyprogesteron khi cần xét nghiệm các mô niêm mạc tử cung. Cần thông báo cho bác sĩ/nhân viên y tế về việc medroxyprogesteron có thể làm giảm nồng độ các chất chỉ thị sinh học như: các steroid trong máu/nước tiểu (cortisol, estrogen, pregnanediol, progesteron, testosterone), các gonadotropin trong máu/nước tiểu (như LH và FSH), globulin liên kết với hormon sinh dục. Thuốc có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm như: test dung nạp glucose, metyrapon test, thử nghiệm đánh giá chức năng gan, thử nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp, thử nghiệm đông máu.

Khi dùng dài ngày, medroxyprogesteron dạng tiêm làm giảm nồng độ estrogen, do vậy làm giảm có ý nghĩa mật độ xương. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho thanh thiếu niên do đây là giai đoạn tích lũy xương quan trọng. Chỉ nên sử dụng thuốc cho thanh thiếu niên khi các biện pháp tránh thai khác không phù hợp. Cần đánh giá lợi ích - nguy cơ của liệu pháp điều trị cho tất cả các phụ nữ có nhu cầu tiếp tục sử dụng thuốc trên 2 năm. Đặc biệt ở các phụ nữ có lối sống và/hoặc các yếu tố nguy cơ loãng xương như: nghiện rượu và/hoặc hút thuốc lá, sử dụng các thuốc làm giảm mật độ xương như các thuốc chống co giật hoặc corticosteroid, tiền sử gãy xương do chấn thương, tiền sử gia đình loãng xương, chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp hoặc rối loạn ăn uống như chán ăn tâm lý. Các biện pháp tránh thai khác nên được xem xét trước khi sử dụng medroxyprogesteron dạng tiêm. Đề hạn chế loãng xương khi dùng thuốc bệnh nhân cần được bổ sung đầy đủ calci và vitamin D.

Medroxyprogesteron dạng tiêm có thể gây rối loạn chu kỳ kinh nguyệt thông thường với các biểu hiện như: mất kinh, rong kinh, rong huyết. Nếu chảy máu nhiều và kéo dài, cần thăm khám để loại trừ khả năng do các bệnh lý thực thể và có biện pháp điều trị phù hợp.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có thể gây nam hóa cơ quan sinh dục ngoài (phì đại âm vật hoặc gây khít các môi tạo thành bìu) trên bé gái khi dùng thuốc cho mẹ trong 3 tháng đầu thai kỳ (8 - 12 tuần sau khi thụ thai). Ngoài ra, thuốc còn có thể gây dị dạng bẩm sinh và nhẹ cân ở trẻ sơ sinh. Chống chỉ định dùng medroxyprogesteron cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Medroxyprogesteron và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết vào sữa mẹ. Do vậy, không nên dùng thuốc cho mẹ trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp

Tâm thần kinh: đau đầu, lo âu.

Tiêu hóa: buồn nôn, đau bụng.

Hệ sinh sản: rong kinh do rối loạn chức năng (bất thường, tăng, giảm hoặc rong kinh).

Khác: tăng hoặc giảm cân.

Thường gặp

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

Tâm thần kinh: trầm cảm, mất ngủ, chóng mặt, run, giảm ham muốn tình dục.

Da: rụng tóc, trứng cá, phát ban, ngứa, tăng tiết mồ hôi.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng cân, tăng thêm ăn.

Tiêu hóa: nôn, táo bón, cứng bụng.

Hệ sinh sản: rối loạn cương dương, thay đổi dịch tiết âm đạo, cứng ngực, đau bụng kinh, nhiễm trùng đường sinh dục tiết niệu.

Toàn thân và tại vị trí đưa thuốc: tăng thân nhiệt, phù, giữ dịch, mệt mỏi, tê.

Cơ - xương - khớp: đau lưng, đau vùng thắt lưng.

Ít gặp

Hệ miễn dịch: phù mạch.

Nội tiết: ảnh hưởng giống corticoid.

Chuyển hóa: đột cấp calci tháo đường, tăng calci huyết.

Tâm thần kinh: sáng khoái, thay đổi ham muốn tình dục, co giật, buồn ngủ, dị cảm.

Tim mạch: suy tim, viêm tắc huyết khối tĩnh mạch.

Hô hấp: thuyên tắc phổi, khó thở.

Tiêu hóa: khô miệng, tiêu chảy, tăng hoặc giảm thèm ăn, bất thường chức năng gan.

Da: rậm lông, râm da.

Cơ - xương - khớp: cơ cơ.

Hệ sinh sản: chảy máu tử cung do rối loạn chức năng (bất thường, tăng, giảm hoặc rong kinh), đau ngực, tăng hoặc giảm tiết sữa, đau vùng chậu, đau khi giao hợp.

Hiểm gập

Tâm thần kinh: nhồi máu não, rối loạn tâm trạng, rối loạn hành vi, kích động, rối loạn chức năng tình dục, đau nửa đầu, bại liệt, ngất.

Tim mạch: nhồi máu cơ tim, loạn nhịp nhanh, tăng huyết áp, suy tĩnh mạch.

Tiêu hóa: xuất huyết trực tràng, rối loạn tiêu hóa, vàng da.

Da: loạn dưỡng mỡ, viêm da, bầm máu, xơ cứng bì, rạn da.

Cơ - xương - khớp: đau khớp, loãng xương, gãy xương do loãng xương.

Hệ sinh sản: viêm âm đạo, mất kinh, đau ngực, băng huyết, rong kinh, khô âm hộ - âm đạo, teo ngực, u nang buồng trứng, hội chứng tiền kinh nguyệt, tăng sinh nội mạc tử cung, ung thư vú, nở ngực, giảm khả năng sinh sản, nang tuyến bartholin ở âm đạo.

Toàn thân: sốt cao, đau tại vị trí tiêm, teo tại chỗ tiêm, sưng cứng tại chỗ tiêm, khát, khó phát âm, liệt dây thần kinh số 7, sưng nách.

Máu: thiếu máu, rối loạn về máu.

Khác: giảm mật độ xương, giảm dung nạp glucose, bất thường dịch tiết cổ tử cung.

Chưa xác định được tần suất

Phản ứng phản vệ, chàm rụng trứng, lú lẫn, giảm tập trung, ảnh hưởng tương tự adrenalin, thuyên tắc các mạch máu thuộc vòng mạc, đục thủy tinh thể ở bệnh nhân đái tháo đường, suy giảm tầm nhìn, loạn nhịp nhanh, hồi hộp, ngứa, phát ban, glucose niệu, mất kinh, xói mòn cổ tử cung, thay đổi dịch tiết cổ tử cung, tăng số lượng bạch cầu, tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc và kiểm tra nếu thấy mất thị lực đột ngột hay từ từ, nhìn đôi, lồi mắt, phù gai thị hoặc xuất hiện đau nửa đầu, vàng da hoặc suy giảm chức năng gan.

Ngừng điều trị với thuốc nếu xuất hiện các dấu hiệu của huyết khối tĩnh mạch sâu (sưng căng chân, đột ngột đau ngực, khó thở) sau khi khởi đầu điều trị.

Nếu chảy máu nhiều và kéo dài, cần thăm khám để loại trừ khả năng do các bệnh lý thực thể và có biện pháp điều trị phù hợp. Điều trị phối hợp với estrogen có thể làm giảm tình trạng chảy máu. Có thể sử dụng liều thấp thuốc tránh thai phối hợp đường uống (hàm lượng estrogen 30 microgam) hoặc estrogen dạng liên hợp equin estrogen (0,625 - 1,25 mg hàng ngày). Nên điều trị lặp lại với estrogen trong 1 - 2 chu kì. Không khuyến cáo sử dụng kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Medroxyprogesteron acetat uống hoặc tiêm bắp, ống tiêm 104 mg/0,65 ml có thể dùng đường tiêm dưới da. Thuốc tiêm bắp dùng để điều trị ung thư, tránh thai ở nữ và không nên dùng để điều trị vô kinh thứ phát (vì tác dụng kéo dài). Trước khi dùng, phải lắc mạnh hỗn dịch vô khuẩn medroxyprogesteron acetat và phải tiêm bắp sâu, vào cơ mông hoặc cơ delta.

Liều lượng

Người lớn

Vô kinh thứ phát: Liều uống thông thường: 2,5 - 10 mg/ngày, trong

5 - 10 ngày, bắt đầu trong nửa sau (ngày thứ 16 đến 21) của chu kỳ kinh nguyệt. Lặp lại điều trị trong 3 chu kỳ liên tiếp.

Xuất huyết tử cung bất thường không do rụng trứng: Uống 2,5 - 10 mg/ngày, trong 5 - 10 ngày, bắt đầu vào ngày 16 đến ngày 21 của chu kỳ kinh nguyệt. Lặp lại điều trị trong 2 chu kỳ liên tiếp.

Bệnh lạc nội mạc tử cung, nhẹ tới vừa: Uống 10 mg/lần, ngày 3 lần, trong 90 ngày liên tiếp.

Ung thư nội mạc tử cung, ung thư tế bào thận: Uống 200 - 600 mg/ngày hoặc tiêm bắp từ 400 mg - 1 000 mg/tuần. Khi đã có cải thiện và bệnh ổn định, có thể duy trì bằng liều thấp tới 400 mg mỗi tháng.

Ung thư vú: Uống 400 - 1 500 mg/ngày hoặc tiêm bắp khởi đầu 0,5 g/lần trong 4 tuần, sau đó duy trì mỗi tuần 2 lần, mỗi lần 1 g/ngày. Thời gian điều trị ung thư ít nhất 8 - 10 tuần.

Tránh thai:

Tiêm bắp: 150 mg mỗi 12 tuần, mũi đầu tiêm trong vòng 5 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt hoặc trong vòng 5 ngày sau sinh nếu không cho con bú hoặc tuần thứ 6 sau sinh với phụ nữ cho con bú. Hoặc tiêm dưới da: Tiêm một mũi (104 mg/0,65 ml) vào da đùi hoặc da bụng mỗi 13 tuần. Mũi đầu tiêm trong vòng 5 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt hoặc trong vòng 5 ngày sau sinh nếu không cho con bú hoặc tuần thứ 6 sau sinh với phụ nữ cho con bú. Liều này chỉ phù hợp nếu không dùng biện pháp tránh thai bằng hormon trong tháng trước.

Dự phòng biến đổi (tăng sản) nội mạc tử cung do estrogen: Uống 5 - 10 mg/lần/ngày; bổ trợ cho liệu pháp thay thế estrogen, liên tục trong 12 - 14 ngày mỗi tháng, bắt đầu vào ngày 1 hoặc ngày 16 của mỗi chu kỳ.

Người cao tuổi: Không khuyến cáo dùng thuốc với các mục đích khác trừ điều trị ung thư, liệu sử dụng trong điều trị ung thư nội mạc tử cung, ung thư tế bào thận, ung thư vú ở người cao tuổi tương tự người trưởng thành.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em trừ chỉ định tránh thai cho trẻ sau dậy thì (12 - 18 tuổi). Liều sử dụng với mục đích tránh thai ở trẻ sau dậy thì là tương tự ở người trưởng thành.

Bệnh nhân suy thận: Do thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Tương tác thuốc

Các thuốc tránh thai phối hợp: griseofulvin, indium 111 capromab pendetid, acid tranexamic, ulipristal.

Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp:

Các thuốc cảm ứng enzym gan cyp 450: các thuốc chống co giật (như phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), các thuốc kháng khuẩn và kháng virus (như rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), phối hợp với medroxyprogesteron làm tăng chuyển hóa và giảm tác dụng của thuốc.

Ritonavir, nelfinavir, mặc dù là chất ức chế mạnh, tuy nhiên lại thể hiện đặc tính cảm ứng enzym khi phối hợp đồng thời với hormon steroid. Các chế phẩm được liệu chứa cỏ St. John (*Hypericum perforatum*) gây cảm ứng chuyển hóa progesteron, giảm nồng độ thuốc trong máu.

Aminoglutethimid, ciclosporin làm giảm đáng kể tác dụng và nồng độ medroxyprogesteron trong huyết thanh, do đó phải tăng liều.

Các thuốc gây độc tế bào: Các progesteron làm giảm độc tính trên huyết học của các thuốc gây độc tế bào.

Các thuốc gây giữ dịch như NSAID, các thuốc giãn mạch: Cần thận trọng khi phối hợp.

Tương kỵ

Chưa có thông tin.

Quá liều và xử trí

Thuốc không gây ảnh hưởng khi dùng quá liều. Khi phát hiện quá liều cần ngừng điều trị.

Cập nhật lần cuối: 2018.

MEFLOQUIN

Tên chung quốc tế: Mefloquine.

Mã ATC: P01BC02.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 250 mg mefloquin hydroclorid (tương đương 228 mg mefloquin base).

Viên nén 274 mg mefloquin hydroclorid (tương đương 250 mg mefloquin base).

Viên nén bao phim phối hợp 25 mg artesunat và 55 mg mefloquin hydroclorid (tương đương 50 mg mefloquin base).

Viên nén bao phim phối hợp 100 mg artesunat và 220 mg mefloquin hydroclorid (tương đương 200 mg mefloquin base).

Dược lực học

Mefloquin là thuốc chống sốt rét tổng hợp, dẫn chất của 4-methanolquinolin, có cấu trúc gần với quinin và thuộc nhóm aryl amino-alcohol. Mefloquin có hai dạng đồng phân racemic là erythro- và threo-, trong đó hỗn hợp đồng phân đối quang erythro- có hoạt tính với ký sinh trùng sốt rét mạnh nhất.

Thuốc có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu và thể vô tính trong hồng cầu của các loài *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*, bao gồm cả các chủng *P. falciparum* kháng cloroquin và kháng pyrimethamin-sulfadoxin. Mefloquin không có tác dụng với các giao tử bào trưởng thành hoặc các giai đoạn phát triển của ký sinh trùng sốt rét trong gan. Mefloquin được sử dụng cả trong dự phòng và điều trị sốt rét được gây ra bởi tất cả các loài *Plasmodium*. Hiện tại, Bộ Y tế Việt Nam không khuyến cáo sử dụng thuốc cho dự phòng sốt rét. Tuy nhiên, một số vùng của châu Phi vẫn được WHO khuyến cáo dùng thuốc dự phòng.

Cơ chế tác dụng chống sốt rét của mefloquin chưa được biết rõ. Giống như cloroquin và quinin, mefloquin ngăn cản khả năng chuyên hóa và sử dụng hemoglobin hồng cầu của ký sinh trùng sốt rét. Nghiên cứu cho thấy mefloquin gắn vào lipoprotein tỷ trọng cao trong huyết thanh, đặc biệt là lipopeptid apo-A và được cung cấp cho hồng cầu để tương tác với stromatin là một protein đặc hiệu của màng hồng cầu. Sau đó, mefloquin được chuyển tới ký sinh trùng trong tế bào theo con đường dùng cho phospholipid ngoại sinh. Hồng cầu bị nhiễm ký sinh trùng sốt rét giai đoạn trưởng thành tích lũy phospholipid từ các nguồn ngoại sinh. Hai protein có ái lực cao gắn mefloquin đã được xác định ở một vài chủng *P. falciparum*. Một hoặc cả hai protein đó đóng vai trò vận chuyển phospholipid trong hồng cầu nhiễm ký sinh trùng sốt rét. Tuy nhiên cần phải nghiên cứu thêm, mefloquin có thể có tác dụng chống sốt rét bằng cách phá vỡ màng vận chuyển các yếu tố liên quan đến sự hấp thu phospholipid của ký sinh trùng. Một số nghiên cứu đang tiến hành để làm rõ thêm đặc điểm của các protein gắn mefloquin và quá trình tích lũy mefloquin vào trong ký sinh trùng.

Giống như cloroquin và quinin, mefloquin ức chế ký sinh trùng thể nhân muộn và thể dưỡng sớm mạnh hơn so với giai đoạn nhân sớm hoặc dạng thể phân liệt trưởng thành. Tuy ý nghĩa về lâm sàng còn cần phải xác định, quinin và mefloquin đã gây thay đổi tương tự về hình thể trong giai đoạn nhân trong hồng cầu của *P. falciparum* và *P. vivax*. Bất thường chính siêu cấu trúc do mefloquin tạo ra là sự

phình to các không bào thức ăn của ký sinh trùng sốt rét.

Ngoài ra, mefloquin còn là một chất ức chế cơ tim nhưng không mạnh bằng quinin.

Ký sinh trùng sốt rét kháng mefloquin có thể gây ra ở vùng dùng mefloquin. *P. falciparum* kháng mefloquin *in vitro* cũng được xác định ở vùng trước khi dùng mefloquin (kháng nội tại).

Dược động học

Dược động học của mefloquin có thể bị thay đổi do nhiễm ký sinh trùng sốt rét. Người mắc sốt rét có nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn và thải trừ mefloquin nhanh hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh. Điều này có thể do sự gián đoạn của chu kỳ gan ruột. **Hấp thu:** Mefloquin được hấp thu tốt qua đường uống ($87 \pm 11\%$). Nồng độ đỉnh đạt được sau uống là 6 - 24 giờ, thức ăn làm tăng sinh khả dụng của mefloquin khoảng 40%. Nửa đời hấp thu khoảng 0,36 - 2 giờ.

Hấp thu mefloquin qua đường tiêu hóa không giảm nhiều ở người bị sốt rét không biến chứng so với người khỏe mạnh, nhưng hấp thu đường tiêu hóa có thể không đầy đủ và không chắc chắn ở người bệnh bị sốt rét biến chứng như sốt rét thể não. Các thông số dược động học khác như thể tích phân bố, hệ số thanh thải và nửa đời thải trừ cũng khác ở người sốt rét không biến chứng so với người khỏe mạnh.

Phân bố: Mefloquin được phân bố rộng khắp cơ thể, qua được hàng rào máu - não, nhau thai và có trong sữa mẹ. Thuốc tích lũy trong hồng cầu, với nồng độ trong hồng cầu cao hơn gấp 2 lần nồng độ trong huyết tương do ái lực thuốc gắn vào màng hồng cầu cao. Khoảng 98,2% mefloquin liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố cao (khoảng 20 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh, 11,95 lít/kg ở trẻ 6 - 24 tháng và 8,84 lít/kg ở trẻ 5 - 12 tuổi).

Phân tích lâm sàng cho thấy nồng độ mefloquin trong máu khoảng 915 nanogam/ml cho hiệu quả dự phòng chống bệnh sốt rét 99%, nồng độ 620 nanogam/ml cho hiệu quả 95% và nồng độ 462 nanogam/ml cho hiệu quả 90%. Dự phòng bằng mefloquin trong phác đồ khuyến cáo hiện nay 1 tuần trước khi vào vùng có sốt rét có nồng độ thuốc trong huyết tương chưa đạt được nồng độ ổn định và cơ thể chưa bảo vệ đầy đủ lúc phơi nhiễm lần đầu với sốt rét. Dùng mefloquin 250 mg/ngày, trong 3 ngày đạt được nồng độ ổn định trong máu sau liều thứ 3.

Chuyển hóa: Mefloquin được chuyển hóa chủ yếu ở gan bởi enzyme CYP3A4 thành chất chuyển hóa không có hoạt tính là acid quinolin carboxylic. Mefloquin thải trừ chủ yếu qua mật và phân dưới dạng không đổi và chất chuyển hóa, một phần nhỏ thải qua nước tiểu ở dạng chưa chuyển hóa.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của mefloquin trung bình khoảng 21 - 22 ngày (dao động từ 13 - 33 ngày) ở người lớn và khoảng 9,8 - 10,7 ngày ở trẻ em. Mefloquin đào thải chủ yếu qua mật và phân. Khoảng 13% liều dùng đào thải qua nước tiểu, dưới dạng không đổi (9%) và dưới dạng chất chuyển hóa (4%).

Thảm phân máu không loại bỏ được mefloquin và chất chuyển hóa là acid quinolin 4-carboxylic.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do tất cả các loài *Plasmodium* gây ra. Mefloquin phối hợp với artesunat được khuyến cáo điều trị sốt rét chưa biến chứng.

Trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt rét ban hành năm 2020, Bộ Y tế Việt Nam không khuyến cáo dùng thuốc dự phòng sốt rét và phối hợp artesunat - mefloquin được giới thiệu sử dụng ở những vùng có tỷ lệ thất bại điều trị *P. falciparum* cao khi dùng phối hợp dihydroartemisinin - piperaquin phosphat.