

**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 chuyển 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 muện 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 enzym 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%).

Thẩm 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.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với mefloquin hoặc các chất có cấu trúc liên quan như cloroquin, quinin, quinidin.

Không dùng để điều trị sau giai đoạn sốt rét thể não.

Không dùng điều trị dự phòng ở người bệnh trầm cảm hoặc có tiền sử trầm cảm, rối loạn lo âu, loạn thần, tâm thần phân liệt hoặc các rối loạn tâm thần khác, động kinh hoặc có tiền sử cơ giật, có tiền sử sốt nước tiểu đen (sốt rét đái huyết cầu tố).

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi hoặc dưới 5 kg.

Dạng thuốc phối hợp artesunat-mefloquin không dùng cho phụ nữ mang thai.

**Thận trọng**

Hiện còn thiếu thông tin về tính an toàn của mefloquin ở người bệnh suy gan nặng, do đó cần giám sát chặt chẽ những người bệnh này do tăng nguy cơ xuất hiện ADR

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có hoặc chỉ có thay đổi rất nhỏ các chỉ số điện tim sau khi dùng mefloquin; tuy nhiên, cần thận trọng khi điều trị bằng mefloquin cho người có bệnh tim.

Thận trọng khi điều trị cho người bị động kinh hoặc chấn thương não.

Thận trọng khi dùng cho người lái xe, vận hành máy móc vì nguy cơ gây chóng mặt, rối loạn giác quan về thăng bằng phản ứng thần kinh hoặc tâm thần có thể xảy ra trong khi điều trị và 2 - 3 tuần sau khi ngừng thuốc.

Đối với những người bệnh rối loạn tâm thần, chỉ nên sử dụng mefloquin khi cần thiết.

Không dùng mefloquin lâu quá một năm. Nếu dùng lâu, phải định kỳ kiểm tra chức năng gan và mắt (thuốc có thể làm giảm chức năng gan và gây tổn thương mắt).

**Thời kỳ mang thai**

Mefloquin độc với thai và gây quái thai ở động vật thí nghiệm.

Tỷ lệ sảy thai cao đã quan sát được ở một nghiên cứu nhỏ khi dùng mefloquin để điều trị dự phòng cho phụ nữ mang thai. Mefloquin có nguy cơ làm thai chết lưu. Phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ dùng mefloquin có thể gây nguy cơ dị tật bẩm sinh cho thai nhi. WHO không khuyến cáo dùng mefloquin trong 3 tháng đầu thai kỳ do còn có ít thông tin về độ an toàn.

Phải tránh mang thai trong khi dùng và 3 tháng sau khi dùng mefloquin.

**Thời kỳ cho con bú**

Các dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của mefloquin đối với trẻ em chưa được nghiên cứu đầy đủ. Mefloquin qua được sữa mẹ nhưng ít gây tác hại đến trẻ nhỏ. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ sẽ tăng cao hơn sau các liều điều trị hoặc phòng bệnh hàng tuần vì mefloquin có nửa đời thải trừ dài.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Mefloquin có nửa đời thải trừ dài nên các ADR có thể xảy ra kéo dài tới vài tháng sau liều cuối cùng. ADR phổ biến nhất là chóng mặt (20%) và buồn nôn (15%).

**Thường gặp**

Toàn thân: chóng mặt, nhức đầu, ngủ gà, mất ngủ.

Thần kinh: rối loạn thăng bằng.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.

**Ít gặp**

Toàn thân: suy nhược, chán ăn, mệt mỏi, sốt, rét run.

Máu: tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: hạ huyết áp, tăng huyết áp, mặt đỏ bừng, ngất, tim nhanh, tim chậm, loạn nhịp tim, ngoại tâm thu.

Da: phản ứng da, ngoại ban, ban đỏ, mày đay, ngứa, rụng tóc.

Cơ - xương: yếu cơ, co cơ, đau cơ, đau khớp.

TKTW: bệnh đa dây thần kinh, dị cảm, co thắt, vật vã kích thích,

lo lắng, mất ngủ, trầm cảm, hay quên, lú lẫn, ảo giác, phản ứng tâm thần và hoang tưởng.

Mắt: rối loạn thị giác.

Tai: ù tai.

**Hiếm gặp**

Tuần hoàn: block nhĩ - thất.

Thần kinh: bệnh não.

Gan: transaminase tăng nhất thời.

Da: hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu dùng tổng liều trên 1 000 mg mefloquin/ngày, thì thường gặp triệu chứng buồn nôn, chóng mặt và nôn, thông thường các triệu chứng này sẽ hết trong vòng 24 - 28 giờ.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Uống thuốc với nhiều nước (khoảng 240 ml), trong bữa ăn (người lớn). Thuốc có vị đắng.

Viên nén có thể bẻ, nghiền thành bột để trộn với thức ăn hoặc mật ong trước khi uống.

Uống nhắc lại liều đã dùng nếu bị nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc, uống nhắc lại 1/2 liều đã dùng nếu nôn trong vòng 30 - 60 phút sau khi uống thuốc.

Không dùng mefloquin trong vòng 12 giờ điều trị bằng quinin, quinidin và/hoặc cloroquin.

Nếu sử dụng các vắc xin sống bất hoạt thì phải dùng trước 3 ngày khi bắt đầu sử dụng mefloquin.

**Liều lượng**

Liều mefloquin được tính theo mefloquin base.

*Điều trị sốt rét chưa biến chứng cho người đi du lịch chưa được miễn dịch:*

Người lớn và trẻ em:

Uống tổng liều 25 mg/kg thể trọng (liều tối đa 1 250 mg) theo phác đồ như sau: Bắt đầu uống 15 mg/kg thể trọng (750 mg), sau 6 - 24 giờ tiếp theo uống 10 mg/kg (500 mg).

*Điều trị sốt rét do P. falciparum chưa biến chứng tại vùng có sốt rét lưu hành:*

Người lớn và trẻ em: Uống phối hợp mefloquin và artesunat, với tổng liều mefloquin là 25 mg/kg trong 3 ngày (8,3 mg/kg/ngày × 3 ngày) và artesunat 4 mg/kg/ngày × 3 ngày. Có thể chia liều mefloquin như sau: bắt đầu uống 15 mg/kg thể trọng, sau 6 - 24 giờ tiếp theo uống 10 mg/kg hoặc uống 8,3 mg/kg/lần/ngày × 3 ngày.

*Trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt rét do Bộ Y tế Việt Nam ban hành năm 2020, liều thuốc phối hợp mefloquin và artesunat được khuyến cáo để điều trị sốt rét do nhiễm P. faciparum hoặc nhiễm phối hợp có P. falciparum như sau:*

Viên phối hợp artesunat 100 mg và mefloquin hydroclorid 220 mg (tương ứng với mefloquin base 200 mg): uống ngày 1 lần, liên tục trong 3 ngày theo tuổi và cân nặng như sau:

Nhóm tuổi	Cân nặng tương ứng	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
2,5 - 11 tháng	5 - < 9 kg	1/4 viên	1/4 viên	1/4 viên
1 - 5 tuổi	9 - < 18 kg	1/2 viên	1/2 viên	1/2 viên
5 - dưới 10 tuổi	18 - < 30 kg	1 viên	1 viên	1 viên
Từ 10 tuổi trở lên	≥ 30 kg	2 viên	2 viên	2 viên

*Liều dùng trong suy thận và suy gan:*

Không có khuyến cáo đặc biệt điều chỉnh liều khi suy thận hoặc suy gan.

**Tương tác thuốc**

*Các tương tác đã được chứng minh:*

Ketoconazol và ampicilin làm tăng nồng độ mefloquin trong huyết tương. Rifampicin làm giảm nồng độ mefloquin trong huyết tương và tăng thải trừ mefloquin.

Mefloquin làm giảm nồng độ trong huyết tương của ritonavir và các thuốc chống co giật (acid valproic, carbamazepin, phenobarbital và phenytoin).

Đã xảy ra ngừng tim - hô hấp sau khi dùng một liều duy nhất mefloquin cho người bệnh đang dùng propranolol.

*Các tương tác có nguy cơ:*

Tetracyclin cũng có nguy cơ làm tăng nồng độ mefloquin trong huyết tương, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp.

Nguy cơ tăng độc tính với thần kinh nếu dùng đồng thời mefloquin với quinin hoặc cloroquin.

Mefloquin có thể làm giảm hiệu quả của vắc xin thương hàn.

Người bệnh có thể tăng nguy cơ rối loạn tim nếu dùng đồng thời mefloquin với thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta adrenergic, digoxin, amiodaron, quinin, quinidin hoặc các dẫn xuất quinolon.

Sử dụng halofantrin cùng hoặc trong vòng 15 tuần sau liều cuối cùng của mefloquin có nguy cơ làm tăng loạn nhịp tim, gây tử vong.

Mefloquin có thể dùng cho người bệnh sau khi tiêm quinin nhưng nên chờ 12 giờ sau liều cuối cùng tiêm quinin để tránh độc tính.

Primaquin dùng đồng thời có thể làm tăng tỷ lệ xuất hiện các ADR của mefloquin.

Mefloquin dùng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các thuốc kháng histamin gây kéo dài khoảng QT.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Trường hợp quá liều mefloquin, sẽ xuất hiện các triệu chứng như đã nêu trong mục Tác dụng không mong muốn nhưng có thể nặng hơn. Đặc biệt các triệu chứng về gan, tim, thần kinh đã gặp ở một người bệnh vô ý dùng 5,25 g mefloquin quá 6 ngày. Các triệu chứng này sẽ hết nếu ngừng thuốc.

*Xử trí:* Bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày và theo dõi sát chức năng gan, tim (làm điện tâm đồ) và trạng thái thần kinh, tâm thần ít nhất trong 24 giờ. Điều trị hỗ trợ và triệu chứng nếu cần. Điều trị nôn hoặc ỉa chảy bằng liệu pháp bù dịch.

*Cập nhật lần cuối:* 2021.

**MEGESTROL ACETAT**

**Tên chung quốc tế:** Megestrol acetate.

**Mã ATC:** G03AC05, G03DB02, L02AB01.

**Loại thuốc:** Progestogen: Hormon sinh dục nữ, thuốc chống ung thư.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 20 mg, 40 mg, 160 mg.

Hỗn dịch: 40 mg/ml (5ml, 10 ml, 20 ml, 240 ml, 480 ml), 625 mg/5 ml.

**Dược lực học**

Megestrol acetat là progestin tổng hợp, có liên quan chặt chẽ với progesteron. Thuốc có tác dụng chống ung thư đối với ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung. Megestrol acetat không có tác dụng estrogen, androgen hoặc tác dụng đồng hóa.

Estrogen kích thích tế bào phân chia làm phát triển các mô đáp ứng với estrogen như vú, nội mạc tử cung và cổ tử cung. Progestin có tác dụng kháng gonadotropin và kháng estrogen. Progesteron ức chế sản xuất gonadotropin tuyến yên gây giảm tiết estrogen. Progesteron còn điều hòa giảm số lượng thụ thể estrogen trong

các mô đáp ứng với estrogen. Như vậy tác dụng chống ung thư của megestrol acetat là do làm thay đổi tác dụng của estrogen. Do đó megestrol acetat ngăn cản phát triển các ung thư phụ thuộc estrogen như ung thư vú, nội mạc tử cung và cổ tử cung.

Những mô đáp ứng với estrogen có chứa thụ thể hormon, có thể phát hiện bằng kỹ thuật liên kết - ligand hoặc kháng thể đơn dòng. Ung thư biểu mô không có khả năng liên kết đặc hiệu với estrogen đều ít đáp ứng với điều trị bằng megestrol. U chứa thụ thể estrogen thường đáp ứng với điều trị bằng megestrol, hơn nữa có tiên lượng toàn bộ tốt hơn. Những yếu tố dự đoán khác về đáp ứng với điều trị megestrol gồm sự có mặt của thụ thể progesteron và sự giới hạn của bệnh ở xương hoặc mô dưới da.

Tác dụng của megestrol xuất hiện chậm, cần phải điều trị liên tục trong 8 - 12 tuần để xác định hiệu quả điều trị. Nếu đạt được đáp ứng tốt với điều trị bằng megestrol, cần tiếp tục điều trị cho đến khi có những triệu chứng bệnh tiến triển. Ngừng điều trị bằng megestrol tại thời điểm đó, sẽ thấy có sự thuyên giảm bệnh trong 30% trường hợp. Thời gian thuyên giảm bệnh trung bình từ 6 tháng đến 1 năm; tuy nhiên một số người bệnh có thời gian thuyên giảm trong vài năm.

Megestrol acetat chỉ làm ngừng phát triển ung thư. Do đó, điều trị bằng megestrol acetat không thay thế cho các phương pháp đang được áp dụng như phẫu thuật, tia xạ, hoặc hóa trị liệu.

Megestrol acetat còn có tác dụng làm tăng cảm giác thèm ăn dẫn đến tăng trọng lượng, do đó có thể sử dụng trong điều trị suy mòn và chán ăn.

**Dược động học**

Megestrol acetat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của megestrol acetat và các chất chuyển hóa đạt từ 1 - 3 giờ sau khi uống thuốc. Megestrol acetat liên kết với protein huyết tương cao. Thuốc được chuyển hóa ở gan, với khoảng 57 - 78% liều dùng bài tiết ra nước tiểu, 8 - 30% đào thải theo phân. Nửa đời thải trừ là 13 - 105 giờ.

**Chỉ định**

Điều trị tạm thời ung thư vú giai đoạn muộn hoặc ung thư nội mạc tử cung muộn (như ung thư tái phát, không thể phẫu thuật được hoặc đã di căn).

Điều trị ung thư vú hoặc ung thư nội mạc tử cung kết hợp với phẫu thuật, điều trị tia xạ, và các điều trị khác để điều trị triệt căn ung thư. Điều trị chán ăn, suy mòn hoặc sút cân không thể giải thích được ở những người chẩn đoán là mắc phải hội chứng suy giảm miễn dịch (AIDS).

Thuốc còn được dùng điều trị chứng bốc hỏa ở phụ nữ bị ung thư vú và ở nam giới; sau khi cắt bỏ tinh hoàn hoặc sau điều trị kháng androgen ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt.

Megestrol acetat đã được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với estrogen trong việc kiểm soát việc rụng trứng để tránh thai.

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với megestrol acetat.

Người mang thai, trẻ em.

Người bệnh huyết khối tắc mạch.

Không dùng đồng thời với dofetilid.

**Thận trọng**

Người có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch.

Người có đái tháo đường từ trước.

Megestrol acetat có thể có tác dụng của glucocorticoid khi dùng trong thời gian dài.

Megestrol acetat được bài tiết một lượng lớn qua thận, do đó nguy cơ về độc tính của thuốc có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Nên cẩn thận khi điều trị bằng megestrol acetat